



Artículo original

Lamivudina y tenofovir para tratar la cirrosis por virus B en la práctica clínica real

Lamivudine and Tenofovir to Treat B Virus Cirrhosis in Actual Clinical Practice

Mirtha Infante Velázquez^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1150-5197>

José Luis Hernández Vásquez¹

Ana Luisa Torres González¹ <https://orcid.org/0000-0001-5275-9690>

Marlén Ivón Castellanos Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0001-7386-2064>

Enrique Arús Soler¹ <https://orcid.org/0000-0002-4335-4621>

Héctor Vega Sánchez¹ <https://orcid.org/0000-0001-9990-1666>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Medicina Calixto García, Instituto de Gastroenterología. La Habana. Cuba.

*Autor para la correspondencia: minfante@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Los pacientes con cirrosis por virus B deben recibir tratamiento antiviral.

Objetivo: Evaluar los resultados del tratamiento con lamivudina y tenofovir en la práctica clínica real en pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis B.

Métodos: Estudio observacional, descriptivo, con 60 pacientes con cirrosis por virus B, tratados en el Instituto de Gastroenterología con lamivudina (150 mg/día) o tenofovir (300 mg/día) entre abril de 2013 y diciembre de 2018. Se evaluó la respuesta bioquímica y virológica y la seguridad de ambos fármacos.

Resultados: Predominó el sexo masculino (43; 71,7%) y una edad media de 60,2 años. Solo 12 pacientes (20 %) presentaron cirrosis descompensada. Iniciaron tratamiento con

lamivudina 53 pacientes (88,3 %), y con tenofovir 7 (11,7 %). La frecuencia de la respuesta bioquímica en los primeros fue del 46,7 %; 61,1 %; 75,4 %; 93,2 % 95,5 % a los 6; 12; 24; 48 y más de 60 meses. La carga viral fue indetectable en 71,3 % a los 6 meses; 88 % a los 2 años y 96,9 % a los 3 años. En 12 pacientes apareció resistencia a la lamivudina detectada a los 12-24 meses. En todos los casos se sustituyó lamivudina por tenofovir. En el grupo tenofovir la respuesta bioquímica fue de 89,2 %; 94,1%; 98,4 % a los 6; 12 y 24 meses, respectivamente. Tuvo respuesta virológica el 90,6%; 95,3%; 98,8 % en igual periodo. El 10 % presentó complicaciones y fallecieron 5 (8,3 %), con una supervivencia global de 65,1 (1,5) meses. Seis pacientes (10%) tenían carcinoma hepatocelular. La supervivencia sin tumor fue menor en cirrosis descompensada ($X^2=0,55$; $p=0,45$). No ocurrieron efectos adversos.

Conclusiones: Las respuestas virológica y bioquímica, la buena tolerancia y el efecto sobre las complicaciones y la supervivencia confirman el uso de lamivudina y tenofovir en la práctica clínica real.

Palabras clave: análogos de nucleósidos; lamivudina; tenofovir; virus de la hepatitis B; cirrosis hepática; carcinoma hepatocelular.

ABSTRACT

Introduction: Patients with B virus cirrhosis should receive antiviral treatment.

Objective: To evaluate the results of treatment with lamivudine and tenofovir in patients with cirrhosis due to hepatitis B virus, in actual clinical practice.

Methods: Observational, descriptive study with 60 patients with B virus cirrhosis, treated at the Institute of Gastroenterology with lamivudine (150 mg/d) or tenofovir (300 mg/d) from April 2013 to December 2018. The biochemical and virological response was assessed as well as the safety of both drugs.

Results: Male patients (43; 71.7%) and mean age of 60.2 years predominated. Only 12 patients (20%) presented decompensated cirrhosis. 53 (88.3%) patients started lamivudine treatment, and 7 (11.7%) started tenofovir treatment. The frequency of the biochemical response in the former was 46.7%; 61.1%; 75.4%; 93.2% 95.5% at 6; 12; 24; 48 and over 60 months. Viral load was undetectable in 71.3% at 6 months; 88% at 2 years and 96.9% at 3 years. Lamivudine resistance appeared in 12 patients at 12-24 months. In all cases,

lamivudine was replaced by tenofovir. In the group treated with tenofovir, the biochemical response was 89.2%; 94.1%; 98.4% at 6; 12 and 24 months, respectively. 90.6% had virological response; 95.3%; 98.8% in the same period. 10% had complications and 5 (8.3%) died. The overall survival of 65.1 (1.5) months. Six patients (10%) had hepatocellular carcinoma. The tumor-free survival was lower in decompensated cirrhosis ($X^2 = 0.55$; $p = 0.45$). No adverse effects occurred.

Conclusions: Virological and biochemical responses, good tolerance and the effect on complications and survival confirm the use of lamivudine and tenofovir in actual clinical practice.

Keywords: nucleoside analogues; lamivudine; tenofovir; hepatitis B virus; hepatic cirrhosis; hepatocellular carcinoma.

Recibido: 25/07/2019

Aceptado: 09/09/2019

Introducción

Los análogos de nucleósidos son en la actualidad la piedra angular del tratamiento contra el virus de la hepatitis B (VHB) en todo el mundo. Cuando la enfermedad se encuentra en fase de cirrosis, todos los pacientes necesitan recibirlos como tratamiento, para lograr la supresión viral a largo plazo, lo que conduce a una mejoría histológica significativa, y a una disminución de la incidencia de complicaciones, necesidad de trasplante hepático, riesgo de desarrollo de carcinoma hepatocelular y la mortalidad.^(1,2,3) El tratamiento antiviral debe ser de por vida en el paciente cirrótico, y está indicado con independencia de los valores de ADN o transaminasas y de la existencia de complicaciones (ascitis, hemorragia por hipertensión portal, encefalopatía).^(4,5,6,7)

En Cuba, la cirrosis hepática ocupa el noveno lugar como causa de muerte, con una tasa de 15,7 defunciones por cada 100 000 habitantes.⁽⁸⁾

Una de las principales acciones para disminuir la mortalidad consiste en el tratamiento oportuno del agente causal. Por tal motivo, se decidió recoger esta experiencia de la práctica

clínica real, para evaluar los resultados del tratamiento con lamivudina y tenofovir en la práctica clínica real en pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis B mediante la determinación de la frecuencia con que la lamivudina y el tenofovir inducen la respuesta bioquímica y virológica en pacientes con cirrosis por virus de la hepatitis B, identificar los efectos adversos y la frecuencia con que se produce resistencia a la lamivudina, así como el impacto del tratamiento sobre la aparición del carcinoma hepatocelular.

Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo que incluyó a los 60 pacientes con cirrosis por virus B, que recibieron tratamiento con análogos de nucleós(t)idos entre abril de 2013 y diciembre de 2018 en el Instituto de Gastroenterología, La Habana, Cuba. Se excluyeron los pacientes con coinfecciones virales (VHC, VIH) y aquellos cuyo tiempo de seguimiento fue inferior a los 6 meses.

El diagnóstico de cirrosis se realizó mediante la combinación de criterios clínicos, endoscópicos e imagenológicos de uso habitual en la práctica asistencial. Se empleó la escala de Child-Pugs-Turcotte para clasificarla en dos grupos: *compensada* (5-6 puntos) y *descompensada* (≥ 7 o el antecedente de un episodio de descompensación como complicación de la hepatopatía).

Los pacientes fueron tratados con lamivudina (tableta de 150 mg, Laboratorio Medsol, La Habana, Cuba) o tenofovir disoproxil fumarato (tableta de 300 mg, Laboratorio Novatec, La Habana, Cuba). Ambos son medicamentos genéricos. En todos los casos el tratamiento consistió en la administración diaria de una tableta. El protocolo de seguimiento incluyó la realización de pruebas de función hepática y la carga viral al inicio del tratamiento, a los 3 meses y luego cada 6 meses, que permitió la evaluación bioquímica y virológica. Las determinaciones de química sanguínea se realizaron con el analizador químico COBAS C311 y las hematológicas con el MINDRAY BC 3200. En todos los casos se utilizaron los valores de referencia establecidos en el laboratorio clínico del Instituto de Gastroenterología.

El ADN del VHB se cuantificó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real con un intervalo de medida de $2,0 \text{ E}+1$ a $1,7 \text{ E}+8$ U/mL (COBAS Ampliprep/COBAS Taq-Man, Roche Diagnostics, New Jersey, EE. UU.). Adicionalmente, se realizaron las

pruebas de vigilancia del carcinoma hepatocelular: ecografía abdominal para hallar nódulos y alfafetoproteína con una periodicidad semestral, así como endoscopia superior según los criterios del consenso de Baveno VI. Para la detección del carcinoma hepatocelular se tuvieron en cuenta la aparición de nódulos mayores de 1 cm en el ultrasonido y cifras elevadas de alfafetoproteína. El diagnóstico de certeza se realizó con la tomografía contrastada.

En los pacientes tratados con lamivudina que experimentaron una nueva hipertransaminasemia, carga viral detectable y síntomas de descompensación hepática, se interpretó como la aparición de resistencia y se procedió al cambio del tratamiento, con la prescripción de tenofovir. Se llevó el registro de las veces que ocurrió esta situación.

Se consideró que existió *respuesta virológica* si el ADN era indetectable (por PCR) o con cifras por debajo del valor inicial de al menos 1 log y *respuesta bioquímica* por la normalización de la alanina amino transferasa (ALAT) o un valor menor de 1 vez por encima del normal o igual (40 U). Se recogieron los efectos adversos a partir del interrogatorio y de la información de la historia clínica, así como la fecha de aparición y la actitud ante estos. Para evaluar el efecto sobre la función renal a largo plazo se realizó la determinación de la creatinina basal y después de un año de tratamiento.

Los datos se procesaron en una base de datos electrónica mediante el programa SPSS versión 21.0. Se emplearon técnicas de estadística descriptiva para las variables cualitativas y la frecuencia absoluta y el porcentaje en el caso de las cuantitativas. Para determinar el tiempo de supervivencia libre de carcinoma hepatocelular se tomó como evento o suceso el diagnóstico del tumor, además de la comparación según el estado de la cirrosis. Se utilizaron las curvas de Kaplan Meier y las comparaciones se hicieron por el método del logaritmo de rangos. En todos los casos se calcularon los intervalos de confianza para un nivel de significación del 95 %.

La investigación se realizó según los preceptos establecidos en el Código Internacional de Ética Médica y los que competen a las investigaciones biomédicas en humanos contemplados en la Declaración de Helsinki adoptada por la 18 Asamblea de la Asociación Médica Mundial en junio de 1964 con las enmiendas y notas de clasificación agregadas posteriormente. Se solicitó consentimiento a los pacientes para usar sus datos y el protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de las Investigaciones y por el Consejo Científico del Instituto de Gastroenterología.

Resultados

De los 60 pacientes con cirrosis estudiados, 43 (71,7 %) fueron del sexo masculino y 17 (28,3 %) del femenino, con una edad media (DE) de 60,2 años y una desviación estándar (DE) de 12,6 años, con 89 como valor máximo y 40 como mínimo. En 48 pacientes (80 %) la cirrosis estaba compensada; mientras que en los 12 restantes (20 %) se clasificó como descompensada. Los pacientes fueron seguidos por un periodo de $48,8 \pm 21,6$ meses (IC 95 %: 43,2-54,4), con 6 meses como valor mínimo y 68 como máximo.

Un total de 53 pacientes (88,3 %) iniciaron tratamiento con lamivudina, a una dosis 150 mg/día. La frecuencia con que se alcanzó la respuesta bioquímica en ellos resultó ser del 46,7 %; 61,1 %; 75,4 %; 93,2 % 95,5 % a los 6; 12; 24; 48 y más de 60 meses, respectivamente. De igual manera, la carga viral se hizo indetectable en 38 pacientes (71,3 %) después de un semestre de tratamiento; en 47 (88 %) a los 2 años y en 51 (96,9 %) a los 3 años.

En 12 de estos pacientes (22,6 %) aparecieron evidencias de resistencia al tratamiento, dadas por una nueva elevación de ALAT, con una carga viral detectable. La resistencia al tratamiento se detectó a partir de los 12-24 meses. En todos los casos se sustituyó la lamivudina por tenofovir.

A 7 pacientes (11,7 %) se les indicó desde el inicio tratamiento con tenofovir (300 mg/día). La frecuencia con que ocurrió la normalización de ALAT en este grupo fue del 89,2 %; 94,1 %; 98,4 % a los 6; 12 y 24 meses, respectivamente. La respuesta virológica la alcanzaron el 90,6 %; 95,3 %; 98,8 % en igual periodo.

Durante el periodo de observación, 6 pacientes (10 %) presentaron complicaciones propias de la progresión de la cirrosis. La más común resultó ser la ascitis, seguida de la hemorragia digestiva y la encefalopatía hepática. De ellos, fallecieron 5 pacientes (8,3 %) por causas relacionadas con la enfermedad de base. La media del tiempo de supervivencia global fue de 65,1 meses, con una desviación estándar de 1,5 meses (IC 95 %: 62,1-68), con valores del 97,9 %; 95,7 %; 93,4 %; 90,8 % y 83,0 % a los 24; 32; 40; 51 y 68 meses, respectivamente. En 6 pacientes (10 %) se detectó un carcinoma hepatocelular, 5 del grupo tratado con lamivudina y 1 de los que iniciaron tratamiento con tenofovir. El tiempo de supervivencia

libre de carcinoma hepatocelular fue menor entre los pacientes que iniciaron el tratamiento con una cirrosis descompensada, aunque las diferencias no tuvieron significación estadística ($X^2=0,55$, 1 gl, $p=0,45$) (Tabla).

Tabla - Comparación de media del tiempo de supervivencia libre de carcinoma hepatocelular según el estado de la cirrosis

Estado de la cirrosis	Media de supervivencia		
	Estimación	Error típico	IC 95 %
Compensada	65,51	1,64	62,28-68,74
Descompensada	63,70	3,74	56,36-71,04
Global	65,13	1,50	62,18-68,08

No se presentaron efectos adversos graves relacionados con el tratamiento antiviral. Solo 2 pacientes refirieron presentar cefalea y dispepsia en las primeras semanas de iniciado el tratamiento con tenofovir, pero estas manifestaciones desaparecieron con medidas sintomáticas, sin dejar secuelas.

No se observó en ningún caso el deterioro significativo de la función renal y ningún paciente experimentó elevación de la creatinina sérica por encima de 130 $\mu\text{mol/L}$. La última determinación de la creatinina sérica en el grupo que recibió tenofovir tuvo una media de 77 $\mu\text{mol/L}$ (DE: 15,5 $\mu\text{mol/L}$).

Discusión

La frecuencia con que se alcanzó la respuesta al tratamiento en los pacientes que recibieron lamivudina durante más de 1 año se encuentra dentro del rango que comunican tanto los ensayos clínicos como los estudios de la vida real.^(1,9,10) En un estudio llevado a cabo por *Oh* y otros con 29 pacientes, en el que 18 de ellos tenían cirrosis, en el 90 % de los pacientes tratados el ADN del virus se tornó indetectable y todos normalizaron sus valores de aminotransferasas.⁽¹¹⁾ *Ooga*, en su serie, reporta la negativización de la carga viral en el 77,8 % y el 61,3 % a los 12 y 24 meses, respectivamente, resultados similares a los de este trabajo.⁽¹²⁾

Es conveniente comentar algunos resultados del tratamiento con lamivudina del paciente cirrótico descompensado. En el 60 % de estos casos puede ocurrir una mejoría clínica y de la función hepática, que tiene lugar, de forma característica, después de 3 a 6 meses de inicio del consumo, por lo que se considera que su eficacia es limitada en las fases muy avanzadas de la enfermedad.^(7,13,14,15,16) La mayoría de los fallecimientos ocurre durante los primeros 6 meses de tratamiento con lamivudina en los pacientes con una situación clínica grave, por lo que se recomienda iniciarlo lo antes posible.⁽¹⁷⁾ Los especialistas cubanos que tratan a los pacientes cirróticos deben tener en cuenta esta recomendación.

Respecto a la frecuencia con que se observó la resistencia, también es similar a la notificada. Fue de un 29,4 % en la serie de *Kilic*,⁽¹⁸⁾ mientras que resultó ser del 6,8 %; 33,1 % y 41,3 %, al año, los 3 y los 5 años, respectivamente en la serie de *Su*.⁽¹⁰⁾ El mantenimiento de la lamivudina tras la aparición de mutaciones no ha demostrado utilidad, por lo que hoy se recomienda su suspensión o sustitución. En casos en los que se ha mantenido este fármaco, las tasas de resistencia aumentaron a valores cercanos al 70 %.⁽¹⁹⁾

La respuesta virológica con tenofovir es semejante a la del resto de estudios, tanto al año como al final del tratamiento. En esta serie, aunque fueron 7 los pacientes que iniciaron tratamiento con este fármaco, otros 12 que presentaron resistencia a la lamivudina también lo utilizaron, lo que eleva la cifra a un total de 19.

Existen varios estudios de práctica clínica que han evaluado la eficacia del tenofovir en pacientes con hepatitis crónica B. *Lee* y otros comunican una respuesta virológica del 70,2 % para los descompensados y de 88,9 % entre los compensados.⁽⁵⁾ En la serie de *Goyal*, en la India, la respuesta bioquímica al finalizar el primer año de tratamiento fue de 54,5 % y de un 91,8 % la virológica.⁽²⁰⁾ En sentido general, la experiencia con el uso del tenofovir muestra que la supresión viral es prácticamente universal, independientemente del grado de fibrosis pretratamiento y de si el paciente había recibido tratamiento previo o no.^(21,22,23)

La evolución de la enfermedad y el desarrollo de eventos clave como la aparición del carcinoma hepatocelular y la muerte fue analizada de manera conjunta para toda la serie. En general, se pudo observar el efecto beneficioso del tratamiento, por la baja frecuencia con que ocurrieron estos fenómenos. Una supresión eficaz de la carga viral retrasa la progresión de la enfermedad y las complicaciones a ella asociadas, aunque la supervivencia es menor si el paciente inicia el tratamiento en su fase descompensada. En pacientes con cirrosis

compensada la supervivencia a los 5 años es del 80-86 % frente a 14-35 % en pacientes con cirrosis descompensada. En un estudio realizado en la India, *Srivastava* y otros evaluaron la supervivencia a los 24 meses en un grupo de 96 cirróticos descompensados, que fue del 94 % al año y del 83 % a los 2 años.⁽²⁴⁾

En todos los pacientes con infección crónica por el virus B existe riesgo de desarrollo del hepatocarcinoma, pero la existencia de cirrosis lo aumenta, con una incidencia anual del 2-5 %. En la serie de *Zhang* y otros, compuesta por 242 pacientes con cirrosis compensada y seguidos durante 3 años, se comprobó una disminución de la probabilidad de desarrollo del hepatocarcinoma en los casos tratados con tenofovir.⁽²⁵⁾ En la de *Kobashi*, quien utilizó lamivudina como tratamiento, no solo se pudo demostrar una menor frecuencia de aparición del carcinoma hepatocelular, sino que se observó una disminución de 10 ng/mL en los valores de alfafetoproteína.⁽²⁶⁾ En estos pacientes *Yamada* comunica que la progresión del tumor es muy acelerada.⁽²⁷⁾ Con esta observación se refuerza la estrecha relación demostrada entre el virus de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular, la necesidad de iniciar tratamiento con tenofovir en los casos con cirrosis descompensada, así como la enorme importancia de la vigilancia mediante técnicas ecográficas y alfafetoproteína en estos pacientes para detectar el cáncer en etapas precoces, pues la supresión viral no elimina el riesgo de que pueda aparecer.

En cuanto al perfil de seguridad, la tolerancia fue buena para cada uno de los fármacos, como se confirma en los resultados de otros estudios. En los reportes de *Ahn*,⁽²⁸⁾ *Kim*⁽²⁹⁾ y *Sharma*⁽³⁰⁾ no se observaron efectos adversos con ninguno de los dos medicamentos. El efecto adverso más importante del tenofovir es la disfunción renal, aunque en muy pocas ocasiones se han descrito casos de acidosis láctica asociada. *Park* y otros, en una cohorte retrospectiva de cirróticos compensados y descompensados reportan que los cambios en el filtrado glomerular y la creatinina sérica fueron ligeros y solo requirieron de vigilancia.⁽³¹⁾ En la serie de *Marcellin* y otros, solo el 2 % de los pacientes tratados con tenofovir tuvieron que abandonar el tratamiento por insuficiencia renal.⁽³²⁾ La seguridad y tolerancia es importante debido a que la mayoría de los pacientes debe realizar tratamiento a largo plazo o indefinido, debido al riesgo de complicaciones en caso de producirse reactivación del virus tras su suspensión. Las principales limitaciones que influyen en la valoración de los resultados consisten en que no se pudo determinar el HBeAg y el tamaño de la muestra y el número relativamente bajo

de pacientes representan un solo centro hospitalario. La presencia o no del HBeAg tiene implicaciones sobre las decisiones terapéuticas, pero no se cuenta con el diagnosticador apropiado. Además, la frecuencia de esta enfermedad en Cuba es baja, gracias a la estrategia de inmunización de la población con la vacuna cubana contra la hepatitis B.

Conclusiones

Puede afirmarse que la frecuencia con que se alcanzan las respuestas virológica y bioquímica en esta serie se encuentran dentro del rango de los valores universalmente considerados para la práctica clínica real. Se confirma la buena tolerancia de ambos fármacos y una frecuencia de resistencia a la lamivudina similar a la que se notifica en la literatura internacional. Se pudo observar un efecto beneficioso de la supresión viral en la disminución de la frecuencia de complicaciones y la supervivencia, aunque se recomienda mantener la vigilancia sobre el carcinoma hepatocelular.

Referencias bibliográficas

1. Liaw Y-F, Sung JJY, Chow WC, Farrell G, Lee C-Z, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis b and advanced liver disease. *New Eng J Med.* 2004 [Acceso 23/03/2019]; 351(15):1521-31. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa033364>
2. Schiff E, Lai C-L, Hadziyannis S, Neuhaus P, Terrault N, Colombo M, et al. Adefovir dipivoxil for wait-listed and post-liver transplantation patients with lamivudine-resistant hepatitis B: Final long-term results. *Liver Transplantation.* 2007 [Acceso 23/03/2019];13(3):349-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/lt.20981>
3. Liaw Y-F, Sheen IS, Lee C-M, Akarca US, Papatheodoridis GV, Suet-Hing Wong F, et al. Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology.* 2011 [Acceso 23/03/2019];53(1):62-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23952>
4. Oh H, Jun DW. Can we trust safety of tenofovir disoproxil in patients with decompensated cirrhosis? *Gut Liver.* 2017 Nov 15 [Acceso 23/03/2019];11(6):743-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29081210>

5. Lee SK, Song MJ, Kim SH, Lee BS, Lee TH, Kang YW, et al. Safety and efficacy of tenofovir in chronic hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2017 Apr 7 [Acceso 23/03/2019];23(13):2396-403. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28428719>
6. Wang GL, Liu Y, Qiu P, Zhou SF, Xu LF, Wen P, et al. Cost-effectiveness of Lamivudine, Telbivudine, Adefovir Dipivoxil and Entecavir on decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Mar [Acceso 23/03/2019];20(5):866-72. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27010143>
7. Woo HY, Choi JY, Yoon SK, Suh DJ, Paik SW, Han KH, et al. Rescue therapy with adefovir in decompensated liver cirrhosis patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Clin Mol Hepatol.* 2014 Jun [Acceso 23/03/2019];20(2):168-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032183>
8. Cuba. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de Salud 2018. La Habana: MINSAP; 2019. Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2019/04/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2018-ed-2019.pdf>
9. Cetin K, Sabahattin K, Kadir D, Ahmet D, Ziyaettin D, Selim B, et al. Lamivudine treatment in patients with hepatitis B virus induced liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 2003 Dec [Acceso 23/03/2019];50 Suppl 2:ccxcv-ccxcvii. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15244206>
10. Su MH, Lu AL, Li SH, Zhong SH, Wang BJ, Wu XL, et al. Long-term lamivudine for chronic hepatitis B and cirrhosis: A real-life cohort study. *World J Gastroenterol.* 2015 Dec 14 [Acceso 23/03/2019];21(46):13087-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26673249>
11. Oh JM, Kyun J, Cho SW. Long-term lamivudine therapy for chronic hepatitis B in patients with and without cirrhosis. *Pharmacotherapy.* 2002 Oct [Acceso 23/03/2019];22(10):1226-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12389873>
12. Ooga H, Suzuki F, Tsubota A, Arase Y, Suzuki Y, Akuta N, et al. Efficacy of lamivudine treatment in Japanese patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2004 Nov [Acceso 23/03/2019];39(11):1078-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15580401>

13. Chen GC, Yu T, Min XH, Zhao LN, Qing Q, Yuan YH, et al. Prognosis of 153 patients with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis is improved after 3-year continuous lamivudine treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2013 [Acceso 23/03/2019];126(8):1538-43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23595391>
14. Conca P, Riccio A, Tarantino G. Successful lamivudine monotherapy in an elderly patient suffering from HBV-related decompensated cirrhosis associated with widespread leukocytoclastic vasculitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2009 Apr-Jun [Acceso 23/03/2019];22(2):531-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19505406>
15. Zhang FK. Lamivudine treatment of decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006 Feb [Acceso 23/03/2019];5(1):10-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481275>
16. Nagasaki F, Ueno Y, Yamamoto T, Nakagomi Y, Kido O, Kakazu E, et al. Sustained clinical improvement of a patient with decompensated hepatitis B virus-related cirrhosis after treatment with lamivudine monotherapy. *Tohoku J Exp Med [seriada en Internet]*. 2006 Sep [Acceso 23/03/2019];210(1):29-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960342>
17. Zhang L, Hao CQ, Liu JF, Wang M. Meta-analysis of the short-term effects of lamivudine treatment for severe chronic hepatitis B. *Virol J*. 2013 Apr 29 [Acceso 23/03/2019];10:134. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23627972>
18. Kilic ZM, Kuran S, Akdogan M, Cicek B, Oguz D, Odemis B, et al. The long-term effects of lamivudine treatment in patients with HBeAg-negative liver cirrhosis. *Adv Ther*. 2008 Mar [Acceso 23/03/2019];25(3):190-200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18385953>
19. Koklu S, Tuna Y, Gulsen MT, Demir M, Koksall AS, Kockar MC, et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan [Acceso 23/03/2019];11(1):88-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23063679>
20. Goyal SK, Dixit VK, Shukla SK, Ghosh J, Behera M, Tripathi M, et al. Prolonged use of tenofovir and entecavir in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Indian J Gastroenterol*. 2015 Jul [Acceso 23/03/2019];34(4):286-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26243587>

21. Cui G, Xu X, Diao H. Comparative meta-analysis of Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate as Treatments for Patients with Chronic Hepatitis B. *Sci Rep*. 2015 Jul 13 [Acceso 23/03/2019]; 5:11854. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26165204>
22. Han Y, Zeng A, Liao H, Liu Y, Chen Y, Ding H. 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. *Int Immunopharmacol*. 2017 Jan [Acceso 23/03/2019];42:168-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27915131>
23. Wang HL, Lu X, Yang X, Ning Q. Efficacy of tenofovir-based rescue therapy in patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus: A systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016 Sep [Acceso 23/03/2019];40(4):447-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26621535>
24. Srivastava M, Rungta S, Dixit VK, Shukla SK, Singh TB, Jain AK. Predictors of survival in hepatitis B virus related decompensated cirrhosis on tenofovir therapy: An Indian perspective. *Antiviral Res*. 2013 Nov [Acceso 23/03/2019];100(2):300-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24012998>.
25. Zhang P, Liu Q, Yuan M, Wang L. Tenofovir disoproxil fumarate reduce incidence of HCC development in CHB-patients with compensated cirrhosis. *Infect Agent Cancer*. 2018 [Acceso 23/03/2019];13:30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30181772>
26. Kobashi H, Miyake Y, Ikeda F, Yasunaka T, Nishino K, Moriya A, et al. Long-term outcome and hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis B or cirrhosis patients after nucleoside analog treatment with entecavir or lamivudine. *Hepatol Res*. 2011 May [Acceso 23/03/2019]; 41(5):405-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21435126>
27. Yamada M, Shiroeda H, Sato K, Hayashi R, Nomura T, Tsutsumi M, et al. Accelerated progression of hepatocellular carcinoma with cytokeratin 19 expression during treatment with lamivudine for hepatitis B virus-related liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Feb [Acceso 23/03/2019];46(2):249-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20955090>

28. Ahn HJ, Song MJ, Jang JW, Bae SH, Choi JY, Yoon SK. Treatment efficacy and safety of tenofovir-based therapy in chronic hepatitis b: A real life cohort study in Korea. PLoS One. 2017 [Acceso 23/03/2019];12(1):e0170362. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28114428>
29. Kim JH, Jung SW, Byun SS, Shin JW, Park BR, Kim MH, et al. Efficacy and safety of tenofovir in nucleos(t)ide-naive patients with genotype C chronic hepatitis B in real-life practice. Int J Clin Pharm. 2015 Dec [Acceso 23/03/2019];37(6):1228-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364195>
30. Sharma YR, Miah AR, Saha SK, Mohammed S, Rahman M, Roy PK, et al. A study on efficacy of lamivudine therapy in decompensated cirrhosis of liver due to chronic hepatitis B virus infection. Nepal Med Coll J. 2004 Dec [Acceso 23/03/2019];6(2):106-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16295739>
31. Park J, Jung KS, Lee HW, Kim BK, Kim SU, Kim DY, et al. Effects of Entecavir and Tenofovir on renal function in patients with hepatitis B virus-related compensated and decompensated cirrhosis. Gut Liver. 2017 Nov 15 [Acceso 23/03/2019];11(6):828-34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28651305>
32. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: A 5-year open-label follow-up study. Lancet. 2013 Feb 9 [Acceso 23/03/2019];381(9865):468-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23234725>.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de tipo financiero ni de interés actuales o potenciales relacionados con este manuscrito.

Contribución de los autores

Mirtha Infante Velázquez: Dirigente científico de la investigación. Contribución a la idea y el diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Recopilación y revisión de referencias bibliográficas. Redacción del borrador del artículo y su versión final. Aprobación de la versión final que se envió a publicar.

José Luis Hernández Vásquez: Recopilación y procesamiento de los datos. Participación en el análisis e interpretación de los resultados. Revisión de referencias bibliográficas. Redacción del borrador del artículo y su versión final. Aprobación de la versión final que se envió a publicar.

Ana Luisa Torres González: Recopilación y procesamiento de los datos. Participación en el análisis e interpretación de los resultados. Revisión de referencias bibliográficas. Redacción del borrador del artículo y su versión final. Aprobación de la versión final que se envió a publicar.

Marlén Ivón Castellanos Fernández: Participación en el análisis e interpretación de los resultados. Revisión crítica del borrador del artículo. Aprobación de la versión final que se envió a publicar.

Enrique Arús Soler: Participación en el análisis e interpretación de los resultados. Revisión crítica del borrador del artículo. Aprobación de la versión final que se envió a publicar.

Héctor Vega Sánchez: Revisión crítica del borrador del artículo. Aprobación de la versión final que se envió a publicar.