

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE GRADUACIÓN OPORTUNA PARA  
ESPECIALIZACIONES MÉDICAS**

*Características demográficas, clínicas y bioquímicas de pacientes mono-  
infectados con virus de la Hepatitis B (VHB) y co-infectados con VHB y  
virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) en el Instituto Nacional de  
Ciencias Médicas y Nutrición  
"Salvador Zubirán"*

**T E S I S**

Para obtener el grado de:

**I N F E C T Ó L O G O**

**P R E S E N T A**

**Dra. Suria Elizabeth Loza Jalil**

**Tutor: Dr. Luis Enrique Soto Ramírez**

**Asesores: Dra. María de Lourdes Guerrero Almeida**

**Dr. Arturo Galindo Fraga**

**Dr. Jorge Hernández Calleros**



México, D.F.

2008



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"SALVADOR ZUBIRÁN"  
DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA  
CURSO DE POSGRADO EN INFECTOLOGÍA**

---

Dr. Luís Federico Uscanga Domínguez  
Director de Enseñanza

---

Dr. Guillermo Ruíz-Palacios y Santos  
Jefe del Departamento de Infectología

---

Dr. Luis Enrique Soto Ramírez  
Jefe del Laboratorio de Virología Molecular

*A mis padres por que sin ellos no sería lo que soy*

*A mi hermano por su apoyo incondicional*

*A mi familia por estar siempre a mi lado*

*A mis amigos por sus ánimos inagotables*

*A mis maestros por enseñarme más que medicina*

*Al hombre de mi vida, simplemente por existir*

*Al pasado, al presente y al futuro*

*Entre Siempre y Jamás .....*

## **Características demográficas, clínicas y bioquímicas de pacientes mono-infectados con VHB y co-infectados con VHB y VIH en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”**

**Introducción:** La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) afecta el ~5% de la población mundial y existen aproximadamente 4 millones de co-infectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y VHB. La tasa de co-infección varía desde 5% hasta 30% dependiendo de la región geográfica. El VHB y el VIH comparten vías de transmisión (perinatal, sanguínea y sexual).

**Objetivo:** Describir y comparar las características demográficas, clínicas y bioquímicas de pacientes infectados con VHB y co-infectados con VHB/VIH atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” durante el periodo comprendido de enero de 1980 a agosto de 2008.

**Métodos:** Se revisaron los expedientes clínicos retrospectivamente para obtener las características demográficas, clínicas y bioquímicas de 38 pacientes mono-infectados con VHB y de 60 pacientes co-infectados con VHB/VIH.

**Resultados:** En el periodo de estudio, se encontró una prevalencia de 3.23% de co-infección con VHB/VIH y de 0.32% en pacientes mono-infectados con VHB en la población del Instituto. 59 (98.3%) pacientes co-infectados con VHB/VIH y 20 (52.6%) mono-infectados con VHB eran del género masculino ( $p < 0.001$ ). La ALT al momento del diagnóstico de la infección por VHB se encontró en rango normal en 35 (58.3%) pacientes co-infectados con VHB/VIH y en 20 (52.6%) mono-infectados con VHB. Los pacientes co-infectados con VHB/VIH desarrollaron seroconversión de anti-HBs en 12/44 (27%) y los pacientes mono-infectados VHB en 3/32 (9.3%) ( $p = 0.08$ ). El principal factor de riesgo para la transmisión del VHB en los pacientes co-infectados con VHB/VIH fue sexo entre hombres (78%) comparado con los pacientes mono-infectados con VHB en los que fue sexo entre hombres-mujeres (52.6%) y transfusiones (42.1%). El tratamiento antiviral más utilizado en ambos grupos fue lamivudina, 66.6% en los pacientes co-infectados VHB/VIH y 23.6% en pacientes mono-infectados con VHB.

**Conclusiones:** La infección por VHB se adquiere predominantemente por vía sexual en co-infectados, mientras que en la población general la vía sanguínea aún es importante. Hay mayor prevalencia de infección por VHB en pacientes infectados con VIH; como consecuencia el género masculino predominó en los co-infectados con VHB/VIH. El tratamiento antiviral más utilizado en ambos grupos fue la lamivudina. La infección por VHB es una enfermedad de baja prevalencia en el Instituto pero de gran importancia tanto en pacientes mono-infectados como co-infectados con VHB/VIH y se debe de prestar más atención en el seguimiento y evolución de los pacientes.

## ÍNDICE

<b>Antecedentes</b> .....	<b>1</b>
• Biología del VHB .....	1
• Epidemiología de la infección por VHB .....	1
• Terminología de la infección por VHB .....	2
• Historia natural de la infección por VHB .....	4
• Evaluación del paciente infectado con VHB .....	6
• Tratamiento de la infección crónica por VHB .....	8
<b>Definición del problema</b> .....	<b>10</b>
<b>Objetivo</b> .....	<b>11</b>
<b>Hipótesis</b> .....	<b>12</b>
<b>Justificación</b> .....	<b>13</b>
<b>Metodología</b> .....	<b>14</b>
a) Diseño del estudio .....	14
b) Población de estudio .....	14
c) Lugar de realización y periodo de estudio .....	14
d) Criterios de inclusión .....	15
e) Definición de variables .....	15
f) Análisis estadístico .....	16
<b>Resultados</b> .....	<b>17</b>
<b>Discusión</b> .....	<b>22</b>

Conclusiones .....	25
--------------------	----

Anexos .....	27
--------------	----

Referencias .....	32
-------------------	----

- **Tabla 1.**

Características demográficas y clínicas de los pacientes co-infectados con VHB/VIH y mono-infectados con VHB.

- **Tabla 2.**

Variables adicionales para pacientes co-infectados con VHB/VIH.

- **Figura 1.**

Primera carga viral ADN PCR VHB realizada a partir del momento de diagnóstico de infección por VHB en pacientes co-infectados con VHB/VIH y mono-infectados con VHB.

- **Figura 2.**

Tratamiento recibido para el VHB en pacientes mono-infectados con VHB y co-infectados con VHB/VIH.

- **Figura 3 y 4.**

Frecuencia de prescripción de tratamiento contra VHB por fármaco usado y año de inicio de tratamiento en pacientes mono-infectados con VHB y co-infectados con VHB/VIH.

## **Antecedentes**

### **Biología del VHB**

El VHB es un virus de la familia *Hepadnaviridae* con una doble cadena de ADN de 3200-kb en conformación circular. Una de las características importantes durante la infección es la producción de grandes cantidades de partículas subvirales esféricas y filamentosas de antígeno de superficie (HBsAg), además de partículas virales completas. El HBsAg forma la envoltura de lipoproteína que envuelve un núcleo que contiene el genoma de ácido desoxirribonucleíco (ADN) viral. El ADN viral codifica para 4 fragmentos de apertura: S para el antígeno de superficie o gen de envoltura (HBsAg); C para la nucleocápside o antígeno core (HBcAg) y el gen del antígeno e (HBeAg); P para el gen de la polimerasa; y X para el gen x. (1)

### **Epidemiología**

La infección crónica por el VHB afecta el ~5% de la población mundial (2). La prevalencia global de pacientes con HBsAg positivo varía ampliamente y se puede clasificar en alta (8%), intermedia (2-7%) o baja (2%) basada en el porcentaje de portadores. En los países en desarrollo la prevalencia es mayor entre los inmigrantes y personas con conductas de riesgo (3,4). En México la prevalencia para anticuerpo anti-HBc y Ag VHBs fueron de 3.3% y 0.21% respectivamente (5).

Por otro lado, existen aproximadamente 4 millones de co-infectados con VIH y VHB en el mundo. La tasa de co-infección varía desde 5% hasta 30% dependiendo de la región geográfica. Por ejemplo, la prevalencia de co-infección es de 8.7% en la cohorte de Euro-SIDA y se ha reportado de 9%, 16.9%, 25.9% y 73% en cohortes pequeñas en Tanzania, Malawi, Nigeria y Uganda, respectivamente (6).

El VHB se transmite por vía perinatal, sanguínea y sexual, así como por contacto cercano de persona a persona por heridas abiertas, especialmente en niños en áreas hiperendémicas.

### **Terminología**

En la conferencia de los Institutos Nacionales de Salud (NIH por sus siglas en inglés) en los años 2000 y 2006 sobre el manejo de la Hepatitis B se adoptaron las siguientes definiciones y criterios diagnósticos para pacientes con infección crónica por VHB (7,8):

#### *Hepatitis B crónica*

Enfermedad necroinflamatoria crónica del hígado causada por infección persistente con el VHB:

1. HBsAg positivo por mas de 6 meses.
2. Niveles séricos de ADN del VHB  $>20,000$  UI/ml o  $10^5$  copias/ml.
3. Elevaciones intermitentes o persistentes en los niveles de alaninoaminotransferasa (ALT) o aspartatoaminotransferasa (AST).
4. Biopsia hepática que muestre inflamación moderada o severa.

### *Portador inactivo de HBsAg*

Infección persistente en el hígado por el VHB sin enfermedad necroinflamatoria significativa:

1. HBsAg positivo por mas de 6 meses.
2. HBeAg negativo, anti-HBe positivo.
3. Niveles séricos de ADN del VHB < 2,000 UI/ml.
4. Niveles normales de ALT y AST.
5. Biopsia hepática que confirme la ausencia de hepatitis.

### *Hepatitis B resuelta*

Infección previa por VHB sin evidencia virológica, bioquímica o histológica de enfermedad activa:

1. Historia previa de hepatitis B aguda o crónica o la presencia de anti-HBc y/o anti-HBs.
2. HBsAg negativo.
3. Niveles séricos de ADN de VHB indetectables.
4. Niveles de ALT normales.

### *Exacerbación aguda*

Elevaciones intermitentes de aminotransferasas más de 10 veces el límite normal alto y más del doble del valor basal.

### *Seroconversión del HBsAg y HBeAg*

Pérdida del HBsAg y HBeAg y detección del anticuerpo contra el antígeno de superficie (anti-HBs) y anticuerpo contra el antígeno e (anti-HBe).

### **Historia natural de la infección crónica por VHB**

En la fase inicial de la infección crónica por VHB, los niveles de ADN viral son altos y el HBeAg está presente. La mayoría de los portadores eventualmente pierden HBeAg y desarrollan anticuerpos para HBeAg (anti-HBe).

Algunos pacientes tienen HBeAg positivo, con niveles altos de ADN pero con niveles normales de ALT. Se considera que estos pacientes se encuentran en la fase de tolerancia inmunológica. Algunos pacientes desarrollan hepatitis B crónica con HBeAg positivo y niveles elevados de ALT (9,10). Entre los portadores con niveles elevados de ALT, la tasa de aclaramiento de HBeAg varía entre 8% y 12% por año, pero es más baja en portadores que están en la fase de tolerancia inmunológica y en inmunocomprometidos (11).

Después de la seroconversión espontánea a HBeAg, 67% - 80% de los portadores tienen niveles bajos o indetectables de ADN VHB y niveles normales de ALT sin necroinflamación en la biopsia hepática, es decir, es un "portador inactivo". Entre los pacientes que permanecen anti-HBe positivos, 10-30% continúan con ALT elevada y niveles elevados de

ADN VHB después de la seroconversión HBeAg, y 10-20% de los portadores inactivos tienen reactivación del VHB (10,12).

Aproximadamente 0.5% de los portadores de HBsAg aclaran el antígeno al año y la mayoría desarrolla anti-HBs. Sin embargo, en la mitad de los pacientes permanecen niveles bajos detectables de ADN VHB.

### **Co-infección de VHB/VIH**

En pacientes infectados con VIH, la infección con VHB incrementa la replicación del VIH y la hepatotoxicidad relacionada al tratamiento antirretroviral y disminuye el conteo de células CD4+ en pacientes con cirrosis e hiperesplenismo. Existe también alguna evidencia de que la infección por VHB por sí misma reduce el conteo de células CD4+. En los pacientes infectados con VHB, el VIH incrementa la replicación del VHB, las exacerbaciones agudas de hepatitis, la progresión a cirrosis y el riesgo de carcinoma hepatocelular y disminuye la seroconversión de anticuerpos anti-HBe y anti-HBs. La co-infección también se asocia con una baja eficacia del tratamiento contra VHB, incluyendo mayor riesgo a resistencia a lamivudina y disminución de la respuesta a interferón alfa (6).

Los posibles mecanismos implicados en hepatotoxicidad en pacientes co-infectados con VHB/VIH incluyen hipersensibilidad, efecto tóxico intrínseco y reconstitución inmune (exacerbaciones agudas). La infección con virus de hepatitis C y el consumo de alcohol incrementan la toxicidad. Las elevaciones de ALT pueden ocurrir en pacientes co-

infectados por otros motivos que no son reconstitución inmune, como seroconversión espontánea de HBeAg, falta de adherencia al tratamiento antirretroviral, resistencia a VHB, hepatotoxicidad o infección aguda por VHC o VHA.

Los pacientes en estadios más avanzados de la infección por VIH según la clasificación de los Centros de Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) tienen más probabilidades de seroconversión a anti-HBe y anti-HBs. Este hallazgo sugiere que la reconstitución inmune durante la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA), aun sin lamivudina, juega un papel importante en el control de la infección crónica por el VHB y favorece la seroconversión.

En un estudio realizado por Thio, et al., (13) se encontró que la tasa de mortalidad relacionada a enfermedad hepática por 1000 personas/año fue de 14.1 en pacientes co-infectados con VHB/VIH y 0.8 en pacientes mono-infectados por VHB.

### **Evaluación inicial del paciente infectado con VHB**

En la evaluación inicial de un paciente en quién se sospecha el diagnóstico de infección por VHB se debe solicitar HBsAg, anti-HBc y anti-HBs. El diagnóstico de infección se realiza con base en HBsAg positivo, anti-HBc positivo y anti-HBs positivo. Si los pacientes tienen HBsAg positivo, se debe medir HBeAg, anti-HBe y DNA VHB. El anti-HBc se utiliza para diferenciar entre infección e inmunidad. Algunas personas pueden tener anti-HBc positivo sin tener HBsAg o anti-HBs positivo.

El hallazgo de anti-HBc positivo aislado puede indicar: 1) infección crónica por VHB (situación más frecuente en pacientes de áreas de alta prevalencia y co-infectados con VIH y virus de la hepatitis C) (13); 2) marcador de inmunidad después de una infección previa; 3) resultado falso positivo en personas de un área de baja prevalencia sin factores de riesgo para infección por VIH; y 4) único marcador de infección durante el periodo de ventana de una hepatitis aguda (15).

En los pacientes co-infectados con VIH se pueden presentar resultados serológicos para VHB atípicos. Un estudio de cohorte en Suiza mostró que la infección con VHB se manifestaba sólo con anti-HBc en algunos pacientes infectados con VIH. El 60% tenían HBsAg y HBcAg positivos y 36% tenían enfermedad necroinflamatoria. Por lo tanto, se debe medir ADN VHB si los pacientes tienen anti-HBc positivo, HBsAg y anti-HBs negativo.

La mayoría de los ensayos utilizados para medir ADN del VHB se basan en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con límites bajos de detección de 50-200 UI/ml (250-1000 copias/ml). La detección del ADN VHB es crucial en la evaluación de pacientes con infección crónica por VHB, tanto mono-infectados como co-infectados. Se ha propuesto un valor arbitrario de 20,000 UI/ml ( $>10^5$  copias/ml) para criterio diagnóstico de hepatitis B crónica (7).

Adicionalmente en pacientes con diagnóstico reciente de infección por VHB se debe solicitar biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático, INR, alfa feto

proteína, ultrasonido hepático, anticuerpos para virus de la hepatitis A y anticuerpos para hepatitis D en caso de ser usuarios de drogas intravenosas o vivir en un área endémica. Se recomienda realizar los estudios de imagen para carcinoma hepatocelular y las mediciones de alfa feto proteína cada 6 meses a partir de los 40 años en los pacientes mono-infectados con VHB y co-infectados con VHB/VIH (6).

El propósito de la biopsia hepática es evaluar el grado de daño hepático y excluir otras causas de enfermedad hepática. Se debe tener en cuenta que la histología de las lesiones hepáticas puede mejorar en pacientes con respuesta sostenida al tratamiento antiviral o seroconversión espontánea de HBeAg. La biopsia hepática es más útil en pacientes con exacerbaciones recurrentes de hepatitis y en pacientes donde el tratamiento es decisivo, especialmente en pacientes co-infectados con VHB/VIH con ADN VHB de aproximadamente 100,000 copias/mL o 20,000 UI/mL y niveles normales de transaminasas (16).

### **Tratamiento de la infección por VHB**

La meta del tratamiento es convertir una enfermedad activa en inactiva. El control de la infección por VHB se demuestra por una reducción en la respuesta inflamatoria (normalización del nivel de ALT), reducción de la replicación viral (disminución de ADN VHB) y mejoría en la respuesta inmune (seroconversión a anti-HBe y anti-HBs). La infección por VHB no controlada incrementa el riesgo de carcinoma hepatocelular y cirrosis. En los pacientes co-infectados con VHB/VIH la infección por VHB debe tratarse si

los pacientes están recibiendo tratamiento antirretroviral ya que la reconstitución inmune bajo tratamiento antirretroviral puede ocasionar daño hepático.

Una vez iniciado el tratamiento para la infección por VHB, se debe solicitar ALT, AST y niveles de ADN VHB cada 3 meses. Si no hay reducción en los niveles de ADN VHB a las 12 a 24 semanas de tratamiento, se debe buscar resistencia a VHB o falta de apego al tratamiento.

Los tratamientos antivirales para el VHB incluyen: interferon, lamivudina, emtricitabina, telbivudina, clevidina, adefovir, tenofovir, entecavir y pradefovir (experimental). Los análogos nucleósidos que tienen actividad contra VIH y VHB son lamivudina, emtricitabina y tenofovir. La tasa de resistencia del VHB a lamivudina en pacientes co-infectados con VHB/VIH alcanza hasta 90% a 4 años (17). Tenofovir es efectivo en VHB resistente a lamivudina y reduce la tasa de resistencia a lamivudina cuando se usa combinado.

## **Definición del problema**

El virus de la Hepatitis B (VHB) infecta aproximadamente 500 millones de personas en el mundo; y existen aproximadamente 4 millones de pacientes co-infectados con VIH/VHB. Es una causa importante de hepatitis crónica, cirrosis y cáncer hepatocelular. El curso de la evolución de la enfermedad y el desenlace puede ser muy amplio. Durante la fase aguda la infección puede presentarse desde asintomática hasta una hepatitis fulminante. En la infección crónica el espectro de la enfermedad va desde portador asintomático hasta cirrosis y cáncer hepatocelular.

En los pacientes con co-infección con VHB/VIH existen diferencias con respecto a los pacientes infectados sólo con VHB en cuanto a las vías de transmisión, en la progresión de la enfermedad y en los tratamientos antivirales indicados.

La estrategia en el manejo de la infección por VHB en pacientes con infección por VIH se debe tomar en consideración debido a la complejidad y las interacciones entre estos dos virus, así como sus interacciones con el sistema inmune y el tratamiento antirretroviral.

En México no existen estudios suficientes que muestren la prevalencia de la infección por VHB tanto en pacientes mono-infectados como co-infectados con VIH, así como las características demográficas, clínicas y bioquímicas en estos dos grupos de pacientes.

### **Objetivo General**

Describir las características demográficas, clínicas y bioquímicas en pacientes infectados con VHB y co-infectados con VIH/VHB atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

### **Hipótesis**

Las características demográficas, clínicas y bioquímicas de los pacientes con infección por VHB y los pacientes con infección por VHB y VIH son diferentes entre ambos grupos, en especial en los modos de transmisión de la infección del VHB, predominio de género y tratamientos recibidos para la infección por VHB.

## **Justificación**

La infección por el VHB es una infección que puede ser controlada pero no totalmente erradicada. En México existen estudios limitados sobre la prevalencia y características demográficas, clínicas y bioquímicas en pacientes mono-infectados con VHB. Hasta el momento en México y especialmente en nuestro Instituto no existe información suficiente sobre las características demográficas, clínicas y bioquímicas en pacientes co-infectados con VIH/VHB. Esta información es de gran impacto tanto en el Instituto como en el país ya que es importante conocer los mecanismos de transmisión más frecuentes en ambos grupos y así intervenir sobre conductas de riesgo en los pacientes y otros factores a los que pueden estar expuestos, así también conocer los tratamientos utilizados y la respuesta tanto clínica como bioquímica en ambos grupos, mejorando de esta manera la atención a los pacientes infectados con el VHB.

## **Metodología**

### **a) Diseño del estudio**

Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva, de tipo observacional, analítico y longitudinal.

### **b) Población de estudio**

Se incluyó a todos los pacientes con infección por VHB, que tuvieran o hubieran tenido serología positiva para HBsAg y/o HBeAg, anti-HBc o DNA VHB positivo que acudían a la Clínica de Hepatitis y a todos los pacientes con co-infección por VHB y VIH que acudían a la Clínica de VIH/SIDA en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y las características demográficas, clínicas y bioquímicas se obtuvieron de los expedientes clínicos.

### **c) Lugar de realización y periodo de estudio**

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” y el periodo de estudio comprendido fue enero de 1980 a agosto de 2008.

#### **d) Criterios de inclusión**

- Edad mayor o igual a 18 años.
- Con infección por VHB atendidos en la Clínica de Hepatitis del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
- Con co-infección por VHB y VIH atendidos en la Clínica VIH/SIDA del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

#### **e) Definición de variables**

**Variables demográficas:** Género, edad actual y edad en años al momento del diagnóstico de la infección por VHB y género.

**Variables clínicas:** Año de diagnóstico de infección por VHB, tiempo de seguimiento desde la infección para VHB hasta la última consulta en el Instituto, modo de transmisión de la infección por VHB (sexual, perinatal, parenteral), estado de seroconversión para anti-HBs, realización de biopsia hepática y hallazgos histopatológicos, historia de tratamientos antivirales con actividad para VHB y causas de defunción.

**Variables bioquímicas:** Serología para HBsAg, HBeAg, anti-HBc, anti-HBs, anti-HBe, pruebas de función hepática, alfa-feto proteína, ADN para VHB.

**VARIABLES ESPECÍFICAS PARA PACIENTES CON VIH:** Año de diagnóstico de VIH, resistencia genotípica del VIH para lamivudina, nadir de CD4, año de inicio de tratamiento antirretroviral y estadio del CDC.

#### **f) Análisis Estadístico**

Para el análisis de los datos, las variables de tipo continuo se resumieron utilizando la media  $\pm$  desviación estándar (DE) y el porcentaje para las variables categóricas. Para la comparación entre grupos se utilizaron las pruebas de U de Mann-Whitney, chi cuadrada y Exacta de Fisher según correspondiera. Se consideró un nivel de significancia estadístico de  $p \leq 0.05$  para descartar el efecto del azar en las asociaciones encontradas.

## **Resultados**

### **Análisis descriptivo**

Durante el periodo comprendido entre enero de 1980 y agosto de 2008, de 1857 pacientes infectados con VIH se encontraron 60 pacientes co-infectados con VIH/VHB, para una prevalencia de 3.23%. Durante el mismo periodo, en el Departamento de Gastroenterología de este Instituto se atendieron a 11,738 pacientes en la consulta externa y se encontraron 38 pacientes mono-infectados con VHB, correspondiendo a una prevalencia aproximada de 0.32%.

### ***Características demográficas***

Cincuenta y nueve (98.3%) pacientes co-infectados con VHB/VIH y 20 (52.6%) pacientes mono-infectados con VHB eran del género masculino ( $p < 0.001$ ). El promedio de edad al momento de diagnóstico de VHB en los co-infectados con VHB/VIH fue de 35 años (rango, 17-60) y 39.3 años (rango, 14-64) en los mono-infectados ( $p = 0.126$ ).

### ***Características bioquímicas***

La ALT al momento del diagnóstico de la infección por VHB en el grupo de los co-infectados con VHB/VIH se encontraba en rango normal (12-69 UI/L) en 35 (58.3%) pacientes comparado con 20 (52.6%) en el grupo de mono-infectados con VHB ( $p = 0.73$ ). La ALT persistió en rangos normales durante el seguimiento en la mayoría de los pacientes en ambos grupos. Las exacerbaciones agudas se presentaron en 5 (8.3%) en el grupo de

co-infectados con VHB/VIH comparado con 1 (2.6%) de los pacientes en el grupo de los mono-infectados con VHB ( $p=0.40$ ).

En el grupo de los co-infectados con VHB/VIH se solicitó alfa feto proteína a 11 (18.3%) de todos los pacientes comparado con el grupo de los mono-infectados con VHB que se solicitó a 25 (65.7%) de los pacientes ( $p<0.000$ ). El promedio de los valores de alfa-feto proteína se encontró dentro de rangos normales (0-9.0 ng/ml) en los pacientes mono-infectados (4.77, SD 3.47) con VHB y en los pacientes co-infectados con VHB/VIH (5.07, SD 4.2) ( $p=0.864$ ).

Desarrollaron seroconversión de anti-HBs 12/44 (27%) pacientes co-infectados con VHB/VIH y 3/32 (9.3%) pacientes mono-infectados con VHB ( $p=0.08$ ). Sólo 1 paciente co-infectado con VHB/VIH con seroconversión recibió la vacuna contra VHB posterior al diagnóstico de la infección con VHB. El resto de los pacientes con anti-HBs positivo no recibieron la vacuna contra VHB.

Se realizó ADN VHB a 37/60 (61.6%) pacientes co-infectados y a 32/38 (84.2%) pacientes mono-infectados con VHB; 29 (78.3%) y 13 (40.6%) tenían  $>100,000$  copias/ml, en cada grupo respectivamente (Figura 1).

### ***Características clínicas***

#### ***Vías de transmisión del VHB***

En los pacientes co-infectados con VHB/VIH el principal mecanismo para la transmisión del VHB fue el sexo entre hombres (78%) ( $p < 0.001$ ) comparado con los pacientes mono-infectados en los que fue el sexo entre hombres-mujeres (52.6%) ( $p = 0.001$ ) y transfusiones (42.1%) ( $p = 0.001$ ) (Tabla 1). No se encontró ningún hombre que tuviera sexo con hombres en el grupo de los mono-infectados con VHB y ningún usuario de drogas intravenosas en ambos grupos.

#### ***Tratamiento antiviral para VHB***

De los pacientes co-infectados con VHB/VIH 90% recibieron tratamiento con actividad para VHB y en los mono-infectados con VHB 36.8% ( $p < 0.000$ ). Sólo 7 pacientes co-infectados con VHB/VIH recibieron tratamiento antiviral para VHB sin actividad para VIH. Los tratamientos antivirales más utilizados en los pacientes co-infectados VHB/VIH fueron lamivudina (66.6%) y tenofovir más emtricitabina (43.3%). En los pacientes mono-infectados fueron lamivudina (23.6%) e interferón 2-alfa (15.7%). (Figura 2) Ningún paciente co-infectado con VHB/VIH recibió entecavir o timosin y ningún paciente mono-infectado con VHB recibió tenofovir o emtricitabina. 16/54 pacientes co-infectados con VHB/VIH y 7/14 pacientes mono-infectados con VHB recibieron 2 o más drogas con actividad para VHB durante su evolución.

En las figuras 3 y 4 se muestra la distribución del tratamiento antiviral a través del tiempo y observamos que en los pacientes mono-infectados con VHB se utilizó lamivudina hasta el periodo 2005-2006 en contraste con los pacientes co-infectados con VHB/VIH que se utilizó en todos los periodos de estudio. En los mono-infectados con VHB se empezó a utilizar adefovir a partir del periodo 2003-2004. En los co-infectados con VHB/VIH se empezó a utilizar adefovir, tenofovir y emtricitabina a partir del periodo 2005-2006.

### ***Biopsia hepática***

Se realizó biopsia hepática a 4 pacientes co-infectados con VHB/VIH y 10 mono-infectados con VHB. Los hallazgos en los pacientes co-infectados fueron: Hepatitis crónica activa (1), cambios compatibles con histoplasmosis (1), fibrosis portal moderada con colestasis hepatocelular extensa y cambios por regeneración (1) y hepatitis crónica con fibrosis en etapa pre-cirrótica con cambios compatibles con infección por VHB. Los hallazgos en los pacientes mono-infectados fueron: Hepatitis crónica con datos compatibles por infección con VHB con fibrosis en puente y actividad moderada grado II/III, fibrosis leve y aumento de actividad lobulillar y portal (8), actividad moderada del VHB y esteatosis hepática grado II (1) y fibrosis portal leve con esteatosis macro y microvesicular grado I, colestasis intracitoplasmática y hepatocitos con cambios regenerativos (1).

### **Mortalidad**

Hubo 6 defunciones en el grupo de co-infectados con VHB/VIH. La edad promedio fue de 42.3 años. En 4, las defunciones fueron relacionadas a enfermedad hepática: hepatocarcinoma (2), falla hepática fulminante (1), cirrosis hepática (1); y el resto fueron por neumonía intrahospitalaria e infección diseminada por *Complejo Mycobacterium avium-intracellulare*. Sólo hubo 1 defunción en el grupo de mono-infectados con VHB, por choque séptico secundario a neutropenia grave y fiebre a los 22 años de edad.

## Discusión

La infección por VHB tiene una distribución mundial. La prevalencia encontrada en nuestro estudio en pacientes mono-infectados fue mayor comparada con un estudio realizado en México en el año 2007 (5) y en los pacientes co-infectados con VHB/VIH fue más baja comparada con otras zonas geográficas en estudios previos. (6) Afecta tanto a hombres como a mujeres. Nosotros observamos que 98% de los pacientes co-infectados con VHB/VIH eran hombres comparado con una distribución más homogénea entre géneros en los pacientes mono-infectados con VHB.

Las principales vías de transmisión del VHB son la sexual, perinatal y sanguínea. En nuestro estudio encontramos que la principal vía de transmisión del VHB en pacientes mono-infectados con VHB fue el sexo entre hombres-mujeres y las transfusiones sanguíneas, comparado con los pacientes co-infectados con VHB/VIH fue el sexo entre hombres. Esto se asocia a la distribución de género mencionada que refleja que la mayoría de los pacientes co-infectados con VHB/VIH adquieren la infección por vía sexual a través de lesiones asintomáticas en la mucosa rectal.

En el grupo de los co-infectados con VHB/VIH, 90% recibieron tratamiento antiviral con actividad para VHB comparado con 37% en el grupo de mono-infectados con VHB. Esto se debe a que muchos pacientes con infección por VIH iniciaron tratamiento antiviral dirigido para el VIH y no para el VHB, en contraste con los pacientes mono-infectados, de los

cuales sólo iniciaron tratamiento aquellos que cumplieron con los criterios establecidos. El antiviral más utilizado en ambos grupos fue lamivudina, lo que era esperado por ser de los primeros tratamientos recomendados para la infección por VHB. Ningún paciente co-infectado con VHB/VIH recibió entecavir por ser éste un tratamiento no aprobado para pacientes con infección por VIH, situación similar para tenofovir y emtricitabina en el caso de los pacientes mono-infectados con VHB. Sólo 7 (13%) pacientes co-infectados recibieron tratamiento antiviral para VHB sin actividad contra el VIH, lo que muestra que el tratamiento para la infección por VHB en pacientes co-infectados es guiado primordialmente por el tratamiento antirretroviral para VIH.

En cuanto a las características de los pacientes co-infectados con VHB/VIH, los pacientes se encontraron en etapas avanzadas de la infección con nadir de CD4 <200 cel/ml, aunque 58% de los pacientes no tenían eventos definitorios de SIDA. Encontramos una resistencia del VIH a lamivudina en 50% de los pacientes a los que se solicitó genotipo. De acuerdo a estudios previos que reportan una resistencia de 20% aproximadamente por año del VHB a lamivudina, es probable que estos pacientes tengan resistencia al VHB también.

La ALT al momento del diagnóstico se encontró en rango normal en más de la mitad de los pacientes en ambos grupos, lo que muestra que los pacientes se encuentran como portadores inactivos o con infección crónica por VHB.

De los pacientes que presentaron hepatitis B aguda en el grupo de co-infectados con VHB/VIH (n=10), 6/38 (16%) tenían el diagnóstico de VIH previo al diagnóstico de VHB y 4/15 (27%) tenían el diagnóstico de ambas infecciones al mismo tiempo, ya que ningún paciente con infección por VHB previo al diagnóstico de VIH (n=7) presentó hepatitis B aguda; lo que probablemente esté asociado a que el VHB en presencia del VIH se replica más y causa más enfermedad necroinflamatoria hepática. También observamos que los pacientes co-infectados con VHB/VIH tenían más de 100,000 copias/ml de DNA VHB comparado con los mono-infectados (78.3% vs 40.6%), lo que corrobora la interacción del VIH sobre la replicación del VHB.

En el grupo de pacientes co-infectados con VHB/VIH se presentaron más exacerbaciones agudas (8.3% vs 2.6%) durante el seguimiento, lo cual podría explicarse por otros fenómenos asociados como hepatotoxicidad relacionada a TARAA, hepatotoxicidad por VIH, consumo de alcohol o uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos.

Observamos que a los pacientes mono-infectados con VHB se les solicitan más pruebas de laboratorio para seguimiento de la infección por VHB. Por ejemplo, durante el seguimiento se solicitaron alfa-feto proteína, serología completa de VHB para detectar seroconversión y ADN VHB al 66%, 84.2% y 84.2% respectivamente en los pacientes mono-infectados con VHB comparado con 18.3%, 73.3% y 61.6% en los pacientes co-infectados con VHB/VIH. Esto se puede explicar porque en los pacientes co-infectados con VHB/VIH no se presta la atención suficiente al seguimiento de la infección crónica por VHB.

## Conclusiones

La prevalencia de infección por VHB en nuestro Instituto es baja tanto en pacientes mono-infectados como co-infectados con VHB/VIH comparada con la reportada en la literatura. En nuestro estudio observamos que la mayoría de los pacientes co-infectados con VHB/VIH atendidos en el Instituto son hombres que tienen sexo con hombres en edad media, comparado con los pacientes mono-infectados con VHB donde se observó una distribución más homogénea. Encontramos que la vía de transmisión más común en ambos grupos fue la sexual; y no hubo ningún usuario de drogas intravenosas.

Los pacientes mono-infectados tienen un mejor seguimiento bioquímico que los pacientes co-infectados con VHB/VIH en el Instituto.

Los pacientes co-infectados con VHB/VIH tienen mayor replicación viral del VHB y mayor número de exacerbaciones agudas.

El tratamiento antiviral más utilizado para la infección por VHB en ambos grupos fue la lamivudina y ningún paciente recibió terapia combinada.

Dadas las diferencias encontradas entre los grupos estudiados, se considera necesario realizar más estudios para conocer el comportamiento del VHB tanto en pacientes mono-infectados como en pacientes co-infectados con VHB/VIH en México.

## Anexos

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los pacientes co-infectados con VIH/VHB y mono-infectados con VHB

	Co-infección VIH/VHB n (%)	Mono-infección VHB n (%)	Valor de p
<b>Total</b>	60	38	
<b>Características Demográficas</b>			
<b>Género</b>			<0.001
Femenino	1 (1.6)	18 (47.3)	
Masculino	59 (98.3)	20 (52.6)	
<b>Edad diagnóstico VHB, promedio ± DE</b>	35 ± 9.48	39.3 ± 15.12	0.126
<b>Características Clínicas</b>			
<b>Vías de transmisión</b>			
Sexo entre hombres-mujeres	12 (20)	20 (52.6)	0.001
Sexo entre hombres	47 (78.3)	0	<0.001
Transfusión	7 (11.6)	16 (42.1)	0.001
Tatuaje	1 (1.6)	0	1.00
Hemodiálisis	0	1 (2.6)	0.38
Desconocido	0	1 (2.6)	0.38
<b>Seguimiento en días, mediana (rango)</b>	2130 (6-7320)	1500 (90-5940)	0.33
<b>Hepatitis B aguda al diagnóstico</b>	10 (16.6)	13 (34.2)	0.046
<b>Seroconversión a anti-HBs</b>	12/44 (27)	3/32 (9.3)	0.08
<b>Tratamiento recibido</b>	54 (90)	14 (36.8)	<0.000
<b>Biopsia hepática realizada</b>	4 (6.6)	10 (26.3)	0.01
<b>Defunciones</b>	6 (10)	1 (2.6)	0.24
<b>Características Bioquímicas</b>			
<b>Alfa-feto proteína</b>			
Solicitada	11 (18.3)	25 (65.7)	<0.000
Promedio ng/mL ± DE	4.77 ± 3.4	5.07 ± 2.9	0.864
<b>ALT al diagnóstico</b>			
Promedio UI/L ± DE	295 ± 527.40	241 ± 655.34	0.965
>2 veces el valor normal	12 (20)	13 (34.2)	0.116
Rango normal	35 (58.3)	20 (52.6)	0.73
<b>ALT durante el seguimiento</b>			
>2 veces el valor normal	4 (6.6)	1 (2.6)	0.646
Rango normal	45 (75)	32 (84.2)	0.279
<b>Exacerbaciones agudas</b>	5 (8.3)	1 (2.6)	0.40

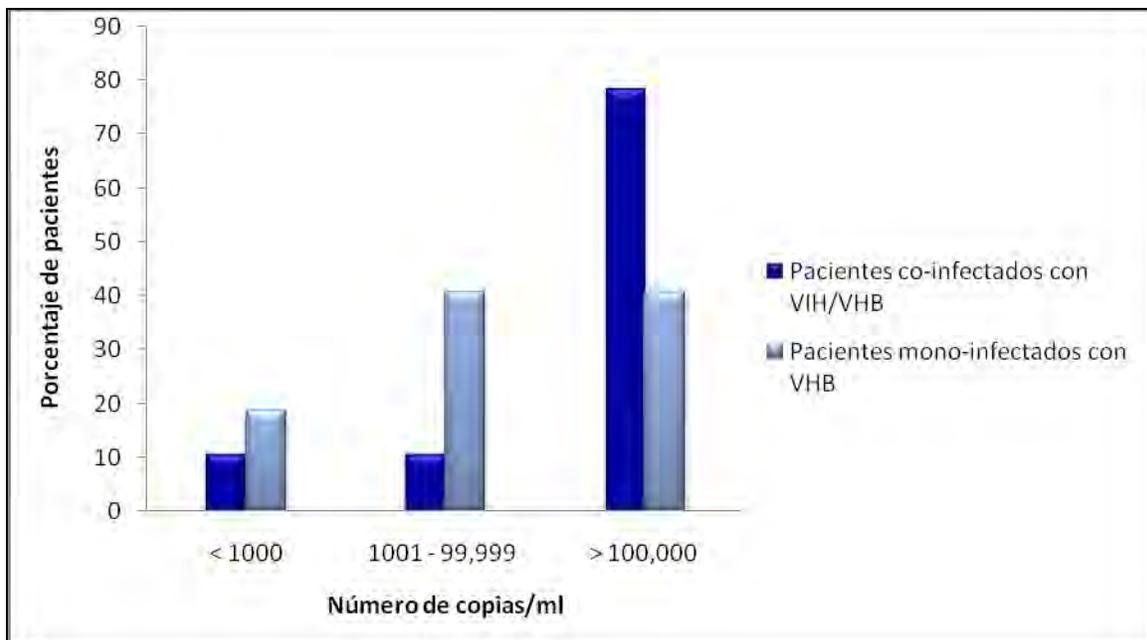
ND=No disponible, DE=Desviación estandard

**Tabla 2. Variables específicas para pacientes co-infectados con VHB/VIH**

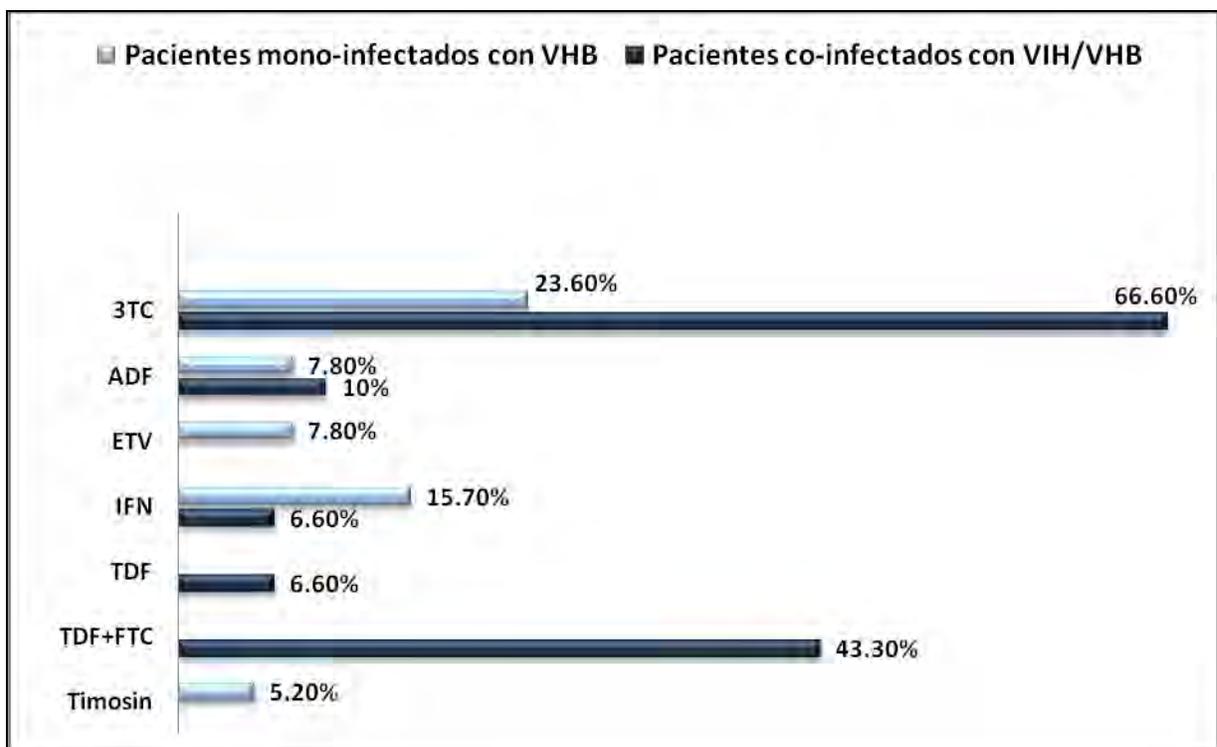
Características de los pacientes co-infectados VHB/VIH	n (%)
Edad diagnóstico VIH, promedio $\pm$ DE	32.7 $\pm$ 8.78
Nadir CD4+ (células/ml), promedio $\pm$ DE	172 $\pm$ 146.38
Genotipo solicitado	12/60 (20)
Resistencia a lamivudina	12/6 (50)
Estadio CDC	
A/B	35 (58.3)
C	25 (41.6)
Infección por VHB diagnosticada antes VIH	7 (11.6)
Infección por VHB y VIH diagnosticada al mismo tiempo	15 (25)
Infección por VHB diagnosticada después de VIH	38 (63.3)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de VIH al diagnóstico de VHB en meses, promedio (rango)	56 (2-197)

CDC=Centers of Disease Control, DE=Desviación estandar

**Figura 1.** Primera carga viral ADN PCR VHB realizada a partir del momento de diagnóstico de infección por VHB en pacientes co-infectados con VHB/VIH y mono-infectados con VHB.

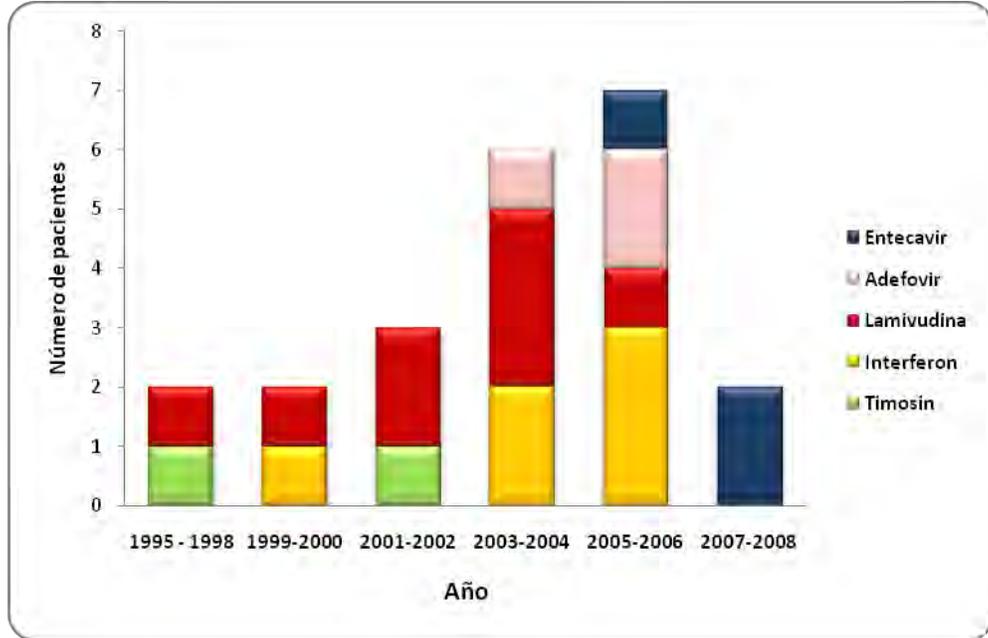


**Figura 2.** Tratamiento recibido para el virus de la Hepatitis B en pacientes mono-infectados con VHB y co-infectados con VIH/VHB

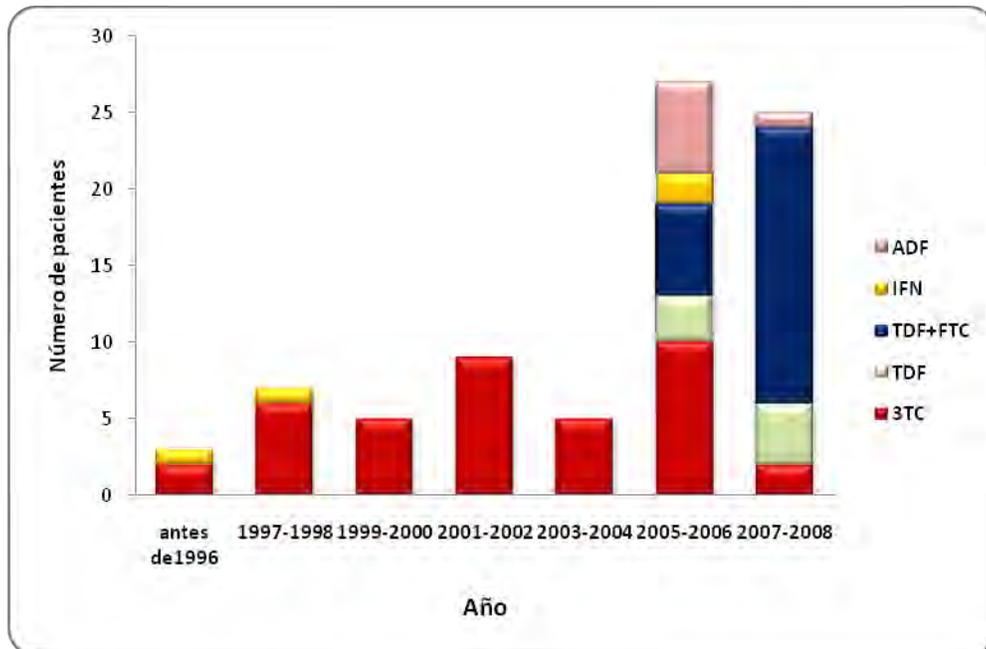


3TC=lamivudina, ADF=adefovir, ETV=entecavir, IFN=interferon, TDF=tenofovir,FTC=emtricitabina

**Figura 3 y 4 . Frecuencia de prescripción de tratamiento contra VHB por fármaco usado y año de inicio de tratamiento en pacientes mono-infectados con VHB y co-infectados con VHB/VIH**



**Figura 3. Pacientes mono-infectados VHB**



**Figura 4. Pacientes co-infectados VHB/VIH**

## Referencias

- 1) Locarnini S, Omata M. Molecular virology of HBV and the development of antiviral drug resistance. *Liver International* 2006; 26: 11–22.
- 2) Maddrey WC. Hepatitis B: an important public health issue. *Clin Lab* 2001;47:51-5
- 3) Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11:97-107.
- 4) Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-31.
- 5) Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Sepúlveda J. Prevalencia en México de la infección y el estado de portador de la hepatitis B en adultos. *Salud Publica Mex* 2007;49 supl 3:S404-S411.
- 6) Peters MG. Top HIV Med. Diagnosis and Management of Hepatitis B Virus and HIV Coinfection. *Top HIV Med.* 2007;15(5):163-166
- 7) Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. Management of hepatitis B: 2000—summary of a workshop. *Gastroenterology* 2001;120:1828-1853.
- 8) Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok ASF. Management of Hepatitis B: Summary of a Clinical Research Workshop. *HEPATOLOGY* (submitted).
- 9) Lee PI, Chang MH, Lee CY, Hsu HY, Chen JS, Chen PJ, et al. Changes of serum hepatitis B virus DNA and aminotransferase levels during the course of chronic hepatitis B virus infection in children. *HEPATOLOGY* 1990;12:657-660.

- 10) Lok AS, Lai CL, Wu PC. Prevalence of isolated antibody to hepatitis B core antigen in an area endemic for hepatitis B virus infection: implications in hepatitis B vaccination programs. *HEPATOLOGY* 1988;8:766-770
- 11) Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989;160:577-582.
- 12) Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987;92:1839-1843.
- 13) Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., Phair J, Visscher B, Munoz A, Thomas DL: HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 360:1921-1926, 2002
- 14) Gandhi RT, Wurcel A, Lee HC, McGovern B, Boczanowski M, Gerwin R, et al. Isolated antibody to hepatitis B core antigen in human immunodeficiency virus type-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2003;36:1602-1605.
- 15) Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990;10:29-34.
- 16) EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol* 2003;38:533-540.
- 17) Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *HEPATOLOGY* 2000;31:1030-1031.

18) Miailhes P, Tra baud MA, Pradat P, Lebouché B, Chevallier M. Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) on the Natural History of Hepatitis B Virus (HBV) an HIV Coinfection: Relationship between Prolonged Efficacy of HAART and HBV Surface and Early Antigen Seroconversion. CID 2007; 45:624-32.