



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

“PREVALENCIA DE GENOTIPO H DE HEPATITIS B EN PACIENTES
COINFECTADOS CON VIH EN MÉXICO”

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO EN LA ESPECIALIDAD DE

GASTROENTEROLOGÍA

P R E S E N T A :

Dr. Sergio Enrique Cázares Rodríguez

ASESOR:

Dr. José Antonio Mata Marín

Dr. Jesús Gaytan Martínez





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.

Hoja de autorización de tesis.

Dr. Jesús Arenas Osuna.
Jefe de educación en salud del hospital de especialidades “Antonio Fraga Mouret” UMAE
La Raza.

Dr. Francisco López Fuerte.
Jefe de servicio y titular del curso universitario de gastroenterología en el hospital de
especialidades “Antonio Fraga Mouret” UMAE La Raza.

Cázares Rodríguez Sergio Enrique
Médico residente de Gastroenterología.

No. de registro
R-2009-3506-4

INDICE

Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
Material y métodos	7
Resultados	12
Discusión	16
Conclusiones	19
Bibliografía	20
Anexos	24

R E S U M E N

Prevalencia de genotipo H de hepatitis B en pacientes coinfectados con VIH en México.

Antecedentes: El virus de hepatitis B se ha clasificado en ocho genotipos, de la A a la H. En México parecen ser más comunes los genotipos H y G. El objetivo del estudio fue estimar la prevalencia e identificar patrones de mutación de genotipo G y H/VHB en pacientes co-infectados con VIH.

Métodos: Realizamos un estudio transversal analítico y de prevalencia. Incluimos pacientes con infección crónica con VHB valorados en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional "La Raza" de febrero del 2008 a abril del 2009. Se calculó la prevalencia y el intervalo de confianza binominal del 95%, se calcularon los intervalos de confianza del 95% y razón de momios para evaluar la relación entre cada factor de riesgo y la probabilidad de tener genotipo G o H/VHB.

Resultados: Incluimos 33 pacientes, 27 hombres y 6 mujeres. Tuvimos 20 pacientes coinfectados con VIH. La distribución de los genotipos entre los 33 pacientes fue: H/VHB 20 (60%), G/VHB 8 (24%), F/VHB 3 (9%) y A/VHB 2 (6%). Los pacientes mono-infectados con VHB tenían mayor probabilidad de tener genotipo H/VHB que los pacientes coinfectados con VIH; OR 1.8 (IC 95% 1.09-3.21), P=0.032.

Conclusiones: Este estudio confirma la alta prevalencia de genotipo H/VHB en México; nuestros resultados sugieren que el genotipo H/VHB predomina en pacientes mono-infectados en comparación con pacientes coinfectados con VIH.

Palabras Clave: Prevalencia, genotipo H, hepatitis B crónica.

A B S T R A C T

Prevalence of genotype H/VHB in HIV coinfecting patients in Mexico.

Background: Hepatitis B virus (HBV) has been classified in eight genotypes, from A to H. It has been reported in Mexico, genotypes H and G like the most common. The study's aim was to estimate the prevalence and identify pattern mutations of HBV/H genotype in HIV co-infected patients and compared to mono-infected HBV patients.

Methods: We performed a cross-sectional prevalence and analytic study; we enrolled chronic hepatitis B patients seen from 2008 to 2009 at the Infectious Diseases Hospital Medical Center "La Raza". Prevalence and extract 95% binomial confidence interval were calculated. Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated to assess the relationship between each risk factor and the risk of having HBV/H genotype.

Results: We enrolled 33 patients, 27 men and 6 women. The distribution of HBV genotypes among the 33 patients was: HBV/H 20 (60%), HBV/G 8 (24%), HBV/F (9%) and HBV/A 2 (6%). Mono-infected HBV patients had more probability to have HVB/H genotype than co-infected HIV patients. Odds ratio 1.8 (CI 95% 1.09-3.21), P=0.032.

Conclusions: This study confirms the high prevalence of HBV/H genotype in Mexico; Our results suggest that HBV/H genotype predominate in mono-infected patients, in comparison with HIV co-infected patients.

Key words: Prevalence, Genotype H, Chronic hepatitis B.

I N T R O D U C C I Ó N

La infección por virus de hepatitis B en un problema de salud pública y causa de morbi-mortalidad por enfermedad infecciosa en todo el mundo¹, alrededor de un tercio de la población mundial ha estado expuesta al virus y se estima que 400 millones de personas tienen infección crónica por virus de la hepatitis B². La hepatitis B es la principal causa de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular, y causa alrededor de 1 millón de muertes al año³. La prevalencia de hepatitis B crónica en México se describió por Silveira en 1999 donde incluyó 1200 sujetos que presentaron anticuerpos para el core del VHB, el cual se realizó en países de América (México, República Dominicana, Brasil, Venezuela, Argentina, y Chile); los resultados mostraron una prevalencia de 1.4% para México⁴. La prevalencia de VIH en México se calcula en 0.3% y la prevalencia de co-infección por VHB en pacientes con VIH es alrededor del 10%⁵⁻⁷.

La historia natural de la infección por virus de hepatitis B esta influenciada de forma negativa por la presencia del VIH. Los pacientes coinfectados con VIH-VHB tienen varias características particulares: niveles más altos de viremia de VHB, menor tasa de seroconversión del anticuerpo contra el antígeno de superficie (anti-HBsAg), aumento en los episodios de reactivación y progresión más rápida a cirrosis.

En el estudio MACS (Multicentre AIDS Cohort Study) se observó un incremento de 8 veces en el riesgo de mortalidad relacionada al hígado en pacientes co-infectados con VIH/VHB comparado con individuos mono-infectados, particularmente en pacientes con una cuenta nadir baja de CD4.⁸

Parece que éste pronóstico malo se ha modificado con la disponibilidad de antirretrovirales con actividad potente contra VHB, en particular tenofovir. Se ha reportado una detención o incluso regresión, de la fibrosis hepática entre los pacientes con VIH y hepatitis crónica por VHB que han mostrado una supresión completa prolongada de la replicación de VHB con fármacos antirretrovirales activos contra el virus^{9,10}.

Con la introducción de nuevos medicamentos para el tratamiento de la infección por VHB, se han mejorado considerablemente las opciones terapéuticas para pacientes coinfectados VIH/VHB. La supresión completa de la replicación de VHB en un paciente coinfectado VIH/VHB con indicación para terapia, parece ser crucial para la prevención del desarrollo de resistencias¹¹.

Con base en la interdiversidad de la secuencia completa de nucleótidos, el VHB se clasifica en 8 diferentes genotipos designados de la A-H, los cuales tienen una homología del 92% entre ellos¹²⁻¹³; los genotipos del VHB tienen distribución geográfica; el genotipo A está presente en Europa, India, África y Norte América; los genotipos B y C predominan en China, Japón y el Sudeste de Asia; el genotipo D es de amplia distribución, predominando en áreas del Mediterráneo y región del medio oriente; el genotipo E parece que deriva del Oeste de África; los genotipos F y G se han encontrado más en Centro y Sudamérica; mientras que el genotipo H se ha descrito en México y Centroamérica¹⁴⁻¹⁸. Se ha informado que el genotipo puede correlacionar con actividad de la enfermedad; como el genotipo C que se correlaciona con mayor grado de inflamación que el genotipo B¹⁹; otros en cambio, se relacionan en forma significativa con el desarrollo de carcinoma hepatocelular, como el genotipo F²⁰⁻²²; incluso la tasa de respuesta a los análogos nucleósidos/nucleótidos (NUC) y al interferón es variable de acuerdo al genotipo²³⁻²⁴.

El genotipo por tanto varía de acuerdo al área geográfica²⁵⁻²⁷. En el 2002 se realizó un estudio donde se describe el genotipo presente en amerindios de México y Costa Rica, a este se le denominó genotipo H²⁶, este genotipo también se ha aislado en algunas poblaciones en Japón, el cual se caracteriza por presencia de hepatitis persistente²⁹⁻³⁰.

Se han realizado pocos estudios en México acerca de las variedades de genotipos, uno de ellos realizado por Sánchez, con 15 pacientes informó un predominio de genotipo H (66%), genotipo A (20%), genotipo D (6.7%) y F (6.7%)²⁸; en el 2006, Alvarado-Esquivel, estableció la frecuencia de genotipos en 49 pacientes con hepatitis B, 75% eran genotipo H, 10% genotipo G, 8.2% genotipo A y 6% genotipo D, reportó baja frecuencia

de mutaciones del core y pre-core³²⁻³³. Se ha sugerido que el genotipo H probablemente se separó del genotipo F ya que ambos corresponden al genotipo Amerindio³⁴.

La importancia de los genotipos de VHB va más allá de su utilidad como marcadores epidemiológicos y pueden ser de aplicación clínica. Varios estudios han mostrado que los pacientes con infección por genotipo C pueden desarrollar enfermedad hepática avanzada en forma más frecuente que aquellas con genotipos B o D³⁵. La tasa de seroconversión de AgeHB es más baja en pacientes con infección con genotipo C que aquellos con genotipo B³⁶⁻³⁷. Se ha sugerido una asociación entre la infección de genotipo C y carcinoma hepatocelular. La prevalencia de anticuerpos anti-HBe fue menos frecuente en individuos con genotipos B y C que en aquellos con infección por genotipo D³⁷⁻³⁸. En pacientes coinfectados con VIH aún la situación es más compleja, debido a que en México no contamos con información ni estudios que establezcan la prevalencia de genotipos de hepatitis B en este grupo de pacientes.

El virus de la hepatitis B tiene la capacidad de mutar cuando tiene presión selectiva por fármacos antivirales; Durante el curso de la infección crónica se pueden generar variantes en respuesta al sistema inmune del huésped o a exposición exógena como la vacunación; el tratamiento con inmunoglobulina y los fármacos antivirales. Se han reportado mutaciones en el Pre-core, Core, X, Pre-S, el gen Pol y S.³⁹⁻⁴⁰. Hay un interés particular hacia la generación traslacional de la mutación de parada de codón en la región pre-core (principalmente G1896A) dentro de la estructura ϵ y las mutaciones en la región basal del promotor core (especialmente A1762T, G1764A) y en la secuencia reguladora (1643, 1742), ya que se han relacionado *in Vitro* con resistencia a interferón. De manera interesante la selección G1896A parece ser genotipo-dependiente y es más probable que ocurra en genotipos B, D, E, G y C.

El promotor basal del core se sobrepone con la región X del genoma del VHB, y las mutaciones en la secuencia de aminoácidos en la posición 130 y 131 (K130M y V131I) en ésta región se han propuesto como predictores para el desarrollo de cáncer hepático⁴¹.

Las mutaciones por resistencia a fármacos surgen durante el tratamiento antirretroviral y han sido de preocupación para el desarrollo de nuevos fármacos. La mutación más

frecuente de resistencia a fármacos se genera en el dominio activo YMDD para la transcriptasa reversa, confiriendo resistencia a lamivudina en un 24-70% de pacientes con monoterapia en 1-4 años.⁴² Mutaciones a fármacos como el adefovir también se presentan con cierta frecuencia debido a su baja barrera genética en 1-29% de los pacientes a 1-5 años de tratamiento⁴³; entecavir en 0.2-1.2% a 1-5 años respectivamente y finalmente tenofovir hasta el momento sin mutaciones de resistencia reportadas⁴⁴.

Una problemática es que el uso previo con monoterapia (lamivudina) pudo haber generado mutaciones que presenten resistencia cruzada con nuevos fármacos, principalmente en pacientes coinfectados que han tenido terapia para VIH con lamivudina o emtricitabina; las principales mutaciones reportadas son: M204I, L180M, A181T/V, N236T, V173L, M250V, T184G y S2021I/G⁴⁴. No contamos con datos de la prevalencia de mutaciones en pacientes coinfectados en nuestra población con uso previo de lamivudina.

M A T E R I A L Y M É T O D O S

Objetivo Primario: Establecer la prevalencia de genotipo H de hepatitis B en pacientes coinfectados con VIH y hepatitis B crónica en México.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

i. Criterios de inclusión.

Pacientes coinfectados con hepatitis B crónica y VIH.

Diagnóstico serológico de hepatitis viral B mediante medición del HBsAg

Edad > 16 años

Sexo Femenino o masculino

Carga viral > 2,000 UI/ml

Determinación de genotipo del VHB

ii. Criterios de no inclusión.

Imposibilidad para amplificar el genotipo del virus

Que no amplifiquen carga viral.

Se valoraron a los pacientes enviados al Servicio de Admisión del Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional La Raza, con diagnóstico presuntivo de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y aquellos que presentaron el antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B positivo se sometieron al siguiente escrutinio:

1. Evaluación clínica inicial: (interrogatorio y exploración física, incluye factores de riesgo de la transmisión).
2. Pruebas de laboratorio: citometría hemática completa, tiempo de protrombina (TP) y tiempo parcial de tromboplastina (TTPa), fibrinógeno; glucosa, urea creatinina, transferasa de alanino amina (ALT) y transferasa de aspartato amina (AST) deshidrogenasa láctica (DHL) y fosfatasa alcalina (FA) en sangre.
3. Panel viral completo: pruebas inmuno-enzimáticas para antígenos y anticuerpos de los virus de la hepatitis B (antígeno de superficie [HBsAg], anticuerpo anti-antígeno de superficie [anti-HBsAg], antígeno e [HBeAg], anticuerpo anti-antígeno e [anti-HBeAg] y anticuerpo anti-core [Anti-HBcAg]), anticuerpo para el virus de la hepatitis C (anti-VHC), y ELISA y Western Blot para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
4. Prueba no treponémica para sífilis (VDRL)
5. Ultrasonido de hígado y de vías biliares.
6. Cuantificación de carga viral para VHB.
7. A los pacientes con carga viral de 2,000 UI o más, del VHB se les realiza genotipo.
8. Carga viral para VIH y cuenta de CD4+.

A los pacientes que se les realiza genotipo se analizaron si eran mono-infectados o co-infectados; se evaluaron las vías de transmisión: prácticas sexuales, perforaciones, tatuajes, transfusiones, trabajos dentales y cirugías. En los co-infectados se evalúa si han tenido experiencia a antirretrovirales. En el genotipo se analizó la presencia de mutaciones en la región del core, pre-core y polimerasa. Finalmente se registraron las

resistencias a los antirretrovirales usados en hepatitis B (lamivudina, emtricitabina, telbivudina, adefovir y entecavir).

PACIENTES Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio de prevalencia y transversal analítico; se enlistaron a pacientes con hepatitis crónica valorados de febrero del 2008 a abril del 2009 en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza”. Se eligieron a los pacientes que tenían antígeno de superficie (HBsAg) de virus de hepatitis B positivo por al menos 6 meses, que tuvieran anticuerpos contra VHB negativo (HBsAc) y una carga viral de DNA/VHB de más de 500 copias por mililitro. Se colectaron datos clínicos y de laboratorio, características generales, factores de riesgo, historia familiar, infección con VIH o coinfección con VHC, experiencia antirretroviral, uso de lamivudina o emtricitabina, cuenta de leucocitos, prueba de funcionamiento hepático, HBsAg, HBeAg, carga viral para VHB y análisis de mutación genética; en los pacientes con coinfección se midió la carga viral y cuenta de células CD4+.

Amplificación de DNA/VHB y detección de mutaciones.

Para el genotipo de VHB, el método utilizado para amplificar el DNA en reacción en cadena de polimerasa fue por PCR y secuencia de pol de genes y pre-core/BSP del VHB. El desarrollo de esta prueba y sus características de realización se determinaron por el Instituto Nichols, San Juan Capistrano. El método utilizado fue PCR en tiempo real de la región core/pre-core del genoma de VHB.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se calculó la prevalencia y un intervalo de confianza del 95%. La razón de momios y un intervalo de confianza del 95% se calculó para evaluar la relación entre cada factor de riesgo y el riesgo de tener genotipo VHB/H. Se utilizó el programa SPSS version 14.

R E S U L T A D O S

Incluimos 33 pacientes, 27 hombres y 6 mujeres. La edad media (\pm SD) de los pacientes fue de 32.55 ± 10.6 años, AST 50.6 ± 33.3 IU/ml, ALT 63.3 ± 45.06 IU/ml, FA 127.9 ± 73.71 IU/ml, Albúmina 4.2 ± 0.59 g/dl, HBsAg 238.66 ± 47.2 IU/ml, HBeAg 925.77 ± 799.30 IU/ml; carga viral VHB $820,000,000 \pm 794,000,000$ copias/ml: tuvimos 20 pacientes coinfectados con VIH, su cuenta de células CD4+ fue de 233 ± 232 células/mm³ y la carga viral para VIH fue de $220,048 \pm 273,987$ copias/ml (tabla 1.).

La distribución de los genotipos entre los 33 pacientes fue: 20 con H/VHB (60% [95% CI 43% a 75%]), 8 con G/VHB (24%), 3 con F/VHB (9%) y 2 con A/VHB (6%). Once de 13 (84%) pacientes mono infectados tuvieron genotipo H contra 9 de 20 (45%) de los pacientes coinfectados. Se detectaron 7 mutaciones en pacientes coinfectados con VIH con experiencia a terapia antirretroviral (lamivudina), 6 tenían genotipo G/VHB (figura 1 y 2).

Encontramos las mutaciones L180M, M204V, V207V, G1896A, V173L; las más frecuentes fueron: M204V, (5/7), L180M (5/7) y G1896A (4/7). Los pacientes mono infectados con VHB tenían mayor probabilidad de tener genotipo H/VHB que los pacientes coinfectados con VIH. OR de 1.8 (IC 95% 1.09-3.21), P=0.032. En contraste, los pacientes mono infectados tuvieron menor probabilidad de tener genotipo G; OR 0.45 (CI 95% 0.29-0.70).

Evaluamos la prevalencia de coinfección de VHB en una cohorte de 238 pacientes con VIH, encontrando 20 coinfectados (8.4%; 95% intervalo de confianza 5.5% a 12.6%). De ellos, el principal mecanismo de transmisión fue sexual (hombres que tienen sexo con hombres), no tenían antecedente de vacunación para VHB.

Tabla 1. Características basales

Características	Grupo mono infectado (n= 13)	Grupo Coinfectado (n =20)	Valor P
Edad años (media)	29.62 (± 13.9)	34.45 (± 7.68)	0.208
Hemoglobina	12.4 (± 2.8)	13.5 (± 2.5)	0.238
Albúmina	4.4 (± 0.57)	4.2 (± 0.60)	0.342
AST	41.46 (± 32.25)	56.55 (± 33.42)	0.209
ALT	52.46 (± 30.94)	68.70 (± 52.02)	0.320
ALP	128.62 (± 43.34)	127.55 (± 89.24)	0.968
HBeAg	85 %	90%	0.656
Carga HBV (media)	864,069,937 (± 938,836,874)	829,939,500 (± 1,050,969,622)	0.998
Genotipo HBV/H	85%	45%	0.03*
Genotipo G	0	35%	0.024*

Fig 1. Distribución de los genotipos en general

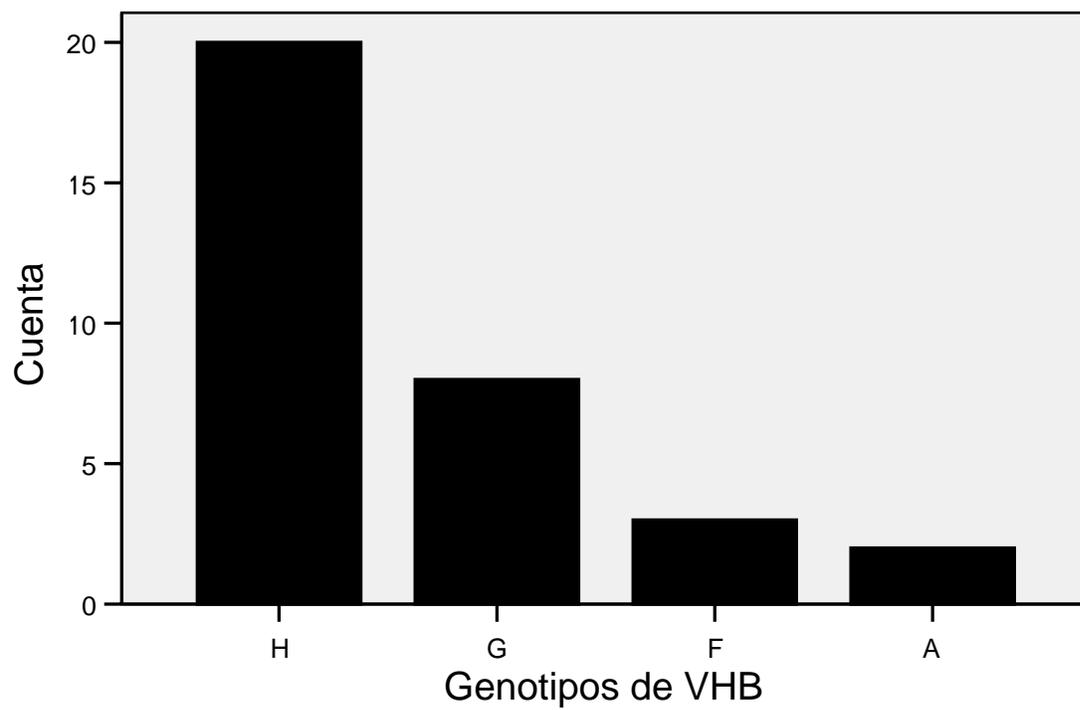
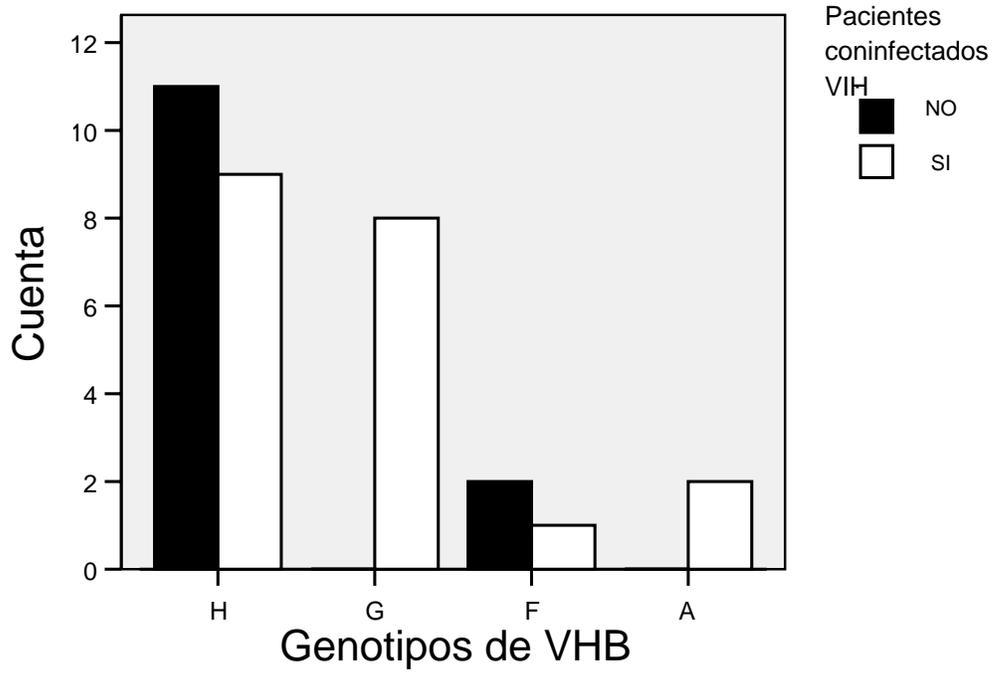


Fig 2. Comparación de los grupos



D I S C U S I Ó N

Este estudio confirma la alta prevalencia de genotipo VHB/H en México; nuestros resultados sugieren que el genotipo VHB/H predomina en pacientes mono infectados, en comparación con pacientes coinfectados con VIH. Las mutaciones M204V y L180M son comunes en pacientes coinfectados VIH/VHB con genotipo G y experiencia a manejo con lamivudina.

También encontramos una prevalencia de 8.4% de hepatitis B crónica en nuestra cohorte de pacientes con VIH; y una diferencia entre la prevalencia de genotipo VHB/H y VHB/G en pacientes mono infectados y coinfectados, lo cual puede sugerir diferentes mecanismos de habilidad de transmisión.

Nuestros hallazgos son consistentes con los de Arauz-Ruiz y Alvarado-Esquivel¹⁵⁻¹⁶. El genotipo H se ha encontrado escasamente o no se ha reportado en la mayoría de los países. El genotipo VHB/H se ha encontrado solo de manera aislada en Nicaragua, México, E.U y Japón^{5,18}. En nuestro estudio, el genotipo H fué predominante en pacientes mono infectados y usualmente en hemodiálisis.

Livingston, encontró en Alaska una predominancia de genotipo D; él encontró asociación del genotipo F con carcinoma hepatocelular y T1762/A1764 como mutaciones asociadas; éstas mutaciones no se encontraron en nuestro estudio⁹.

En estudios a largo plazo en tratamiento con lamivudina, se ha encontrado una resistencia entre 11 y 14% en pacientes con hepatitis crónica con HBeAg positivo en 1 año, y 6-27% en pacientes con hepatitis crónica con HBeAg negativo¹⁹⁻²⁰. En nuestros pacientes, todos con mutaciones de resistencia, tenían más de 1 año de experiencia con lamivudina. Nosotros encontramos un patrón similar de mutaciones que Lai et al., con resistencia a lamivudina basada en mutaciones M204I y M204V; la mutación M204V es frecuentemente acompañada con mutación secundaria por L180M²¹.

La importancia de la resistencia y mutaciones tiene significancia clínica, tanto en la resistencia que se presente y en el impacto sobre el hígado. La prevalencia de resistencia acumulada para lamivudina y adefovir es de 4 años, y para entecavir, emtricitabina y telbivudina es de 1-2 años⁴²⁻⁴⁴.

Se han realizado estudios aleatorizados en pacientes con fibrosis hepática o cirrosis con placebo o lamivudina para prevenir la progresión de enfermedad hepática, la lamivudina mostró un retardo en el desarrollo de la progresión hepática en un 50% durante un periodo medio de 32 meses de tratamiento. Los pacientes que desarrollaron resistencia a lamivudina tenían menos beneficio comparado a aquellos sin resistencia, pero aun así, experimentaron pocos resultados adversos comparados a los pacientes manejados con placebo. En otro estudio en el que evaluaron los beneficios histológicos a largo plazo con lamivudina, la efectividad de la terapia fue negada para el desarrollo de resistencia a lamivudina. Los pacientes que recibieron lamivudina continuamente por 3 años y sin evidencia de resistencia, tuvieron mas probabilidad de demostrar mejoría histológica (77% contra 44%) y menos probable a mostrar deterioro (5% contra 15%) comparados a aquellos que desarrollaron resistencia⁴⁵.

También ha sido de interés las recaídas de hepatitis, descompensación hepática e incluso la muerte seguida del desarrollo de resistencia antiviral. En un estudio que evaluaron 998 pacientes que tenían HBsAg positivo con enfermedad hepática compensada y que recibieron lamivudina por una media de 4 años, el riesgo y la severidad de las recaídas de hepatitis aumento con la duración de la resistencia a lamivudina, como el 80% de los paciente que tenían resistencia a lamivudina por mas de 4 años experimentaron al menos una recaída de hepatitis. El riesgo de descompensación hepática fue bajo, menos del 1%, pero se incremento para los que tenían resistencia a lamivudina por mas de 4 años⁴⁵.

Actualmente esta disponible una vacuna efectiva para VHB desde inicios de los 80's y a inicios de los 90's la organización mundial de la salud recomendó la implementación de la vacuna a todos los programas de inmunización. Se han implementado programas de vacunación para recién nacidos en más de 160 países, y los apoyos financieros internacionales y un costo reducido han facilitado la introducción de la vacuna a países con bajos ingresos. La vacuna de VHB es efectiva como medida de prevención en la población adulta con factores de riesgo¹¹.

El estudio tiene un número de limitaciones; no se puede hacer una conclusión de la historia natural de coinfección VIH/VHB en genotipo H y G, porque las

complicaciones principales de VHB (por ejemplo cirrosis y carcinoma hepatocelular) se observan muchos años después de la infección. La muestra relativamente pequeña y la falta de medidas de daño hepático son otras limitaciones de nuestro estudio.

Estos resultados enfatizan el valor de escrutinio para hepatitis B en pacientes infectados con VIH y en pacientes en hemodiálisis. Nosotros confirmamos la alta prevalencia de genotipos VHB/H y VHB/G en México.

A pesar de la muestra pequeña de nuestro estudio, nosotros encontramos un patrón importante de resistencia que confiere resistencia a lamivudina en pacientes que han tenido experiencia con tratamiento antiretroviral con lamivudina como monoterapia para hepatitis B crónica. Finalmente, una diferencia entre la prevalencia de genotipo VHB/H y VHB/G en pacientes mono infectados y coinfectados, puede sugerir un mecanismo de transmisión diferente.

Investigaciones futuras con muestras más grandes se deben realizar para confirmar éstos datos.

C O N C L U S I O N E S

- Este estudio confirma la alta prevalencia de genotipo H/VHB en México.
- Nuestros resultados sugieren que el genotipo H/VHB predomina en pacientes mono infectados en comparación con pacientes coinfectados con VIH.
- Las mutaciones M204V y L180M son comunes en pacientes coinfectados con VHB/VIH con genotipo H y experiencia a tratamiento con lamivudina.
- Estos hallazgos, también pueden sugerir una diferencia en la capacidad del mecanismo de transmisión del genotipo H/VHB.

B I B L I O G R A F Í A

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and the worldwide. *J Hepatol* 2003;39:S64-S69
2. Ghany MG, Doo EC. Assessment and management of chronic hepatitis B. *Infect Dis Clin N Am* 2006;20:63-79
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997;337(24):1733-1745
4. Silveira Tr, Da Fonseca JC, Rivera L, Fray OH, Tapia R et al, hepatitis B seroprevalence in Latin America. *Rev Panam Salud Pub* 1999;6:378-383.
5. ONUSIDA/OMS, Hoja de Datos del VIH en América Latina. Consultada vía online 2008.
6. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44:6–9
7. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to HAART and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005; 19:2117–2125.
8. Thio C, Seaberg E, Skolasky R. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002; 360:1921–1926.
9. Maida I, Soriano V, Castellares C, Ramos B, Sotgiu G, Martin-Carbonero L, et al. Liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B extensively exposed to antiretroviral therapy with anti-HBV activity. *HIV Clin Trials* 2006; 7:246–250.
10. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, Correas J, Chaix ML, Viard J, et al. Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection. *Antivir Ther* 2007; 12:279–283.
11. Rockstrh JK., Vagan S., Benhamou Y., Bruno R., Gauss S, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of Chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Medicine* 2008;9:82-88.

12. Kato H, Orito E, Gish RJ, Sugauchi F, Suzuki S, et al. Characteristics of hepatitis B virus isolates of genotype G and their phylogenetic differences from the other six genotypes A through F. *J Virol* 2002;76:6131-6137
13. Osiowy C, Giles E, Tanaka Y, Mizokami M, Minuk GY, et al. Molecular evolution of hepatitis B virus over 25 years. *J Virol* 2006;80:10307-10314
14. Miyakawa Y, Mizokami M. Classifying hepatitis B virus genotypes. *Intervirology* 2003;46:329-338
15. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine* 2005;23:2409-2423.
16. Kidd-Ljunggren K, Miyakawa Y, Kidd AH. Genetic Variability in hepatitis B viruses. *J Gen Virol* 2002;83:1267-1280.
17. Arauz-Ruiz P, Norder H, Visona KA, Magnius LO. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Central America reflected in the genetic variability of the small S gene. *J Infect Dis* 1997;176:851-858.
18. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002;83:2059-2073.
19. Lindh M, Hannoun C, Dhillon AP, Norkrans G, Horal P. Core promoter mutation and genotypes in relation to viral replication and liver damage in east Asian hepatitis B virus carriers. *J Infect Dis* 1999;179:775-782
20. Orito E, Mizokami M. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Japan. *Intervirology* 2003;46:408-412
21. Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, Bulkow L, Hurlburt K, et al. Hepatitis B virus genotypes in Alaska native people with hepatocellular carcinoma: preponderance of genotype F. *J Infect Dis* 2007;195:5-11
22. Kao JH. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Intervirology* 2003;46:400-407
23. Yuen MF, Tanaka Y and Lai CL. Hepatitis B genotypes in chronic hepatitis B and lamivudine therapy. *Intervirology* 2003;46:373-376
24. Tanaka Y and Mizokami M. Genetic diversity of hepatitis B virus as an important factor associated with differences in clinical outcomes. *J Infect Dis* 2007;195:1-4

25. Lee CM, Chen CH, Lu SN, Tung HD, Chou WJ, et al. Prevalence and clinical implications of hepatitis B virus genotypes in southern Taiwan. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:95-101
26. Zumbika E, Ruan B, Xu CH, Ni Q, Hou W, et al. HVB genotype characterization and distributions in patients with HBV related liver diseases in Zhejiang province, P.R. China: possible association of co-infection with disease prevalence and severity. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005;4:535-543
27. Thakur V, Guptan RC, Kazim SN, Malhotra V, Sarin SK, et al. Profile, spectrum and significance of HBV genotypes in chronic liver disease patients in the Indian subcontinent. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:165-170
28. Arauz P, Norder H, Robertson BH, Magnus LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002;83:2059-2073
29. Ohnuma H, Yoshikawa A, Mizoguchi H, Okamoto H, JRC NAT Screening Research Group. Characterization of genotype H hepatitis B virus strain identified for the first time from a Japanese blood donor by nucleic acid amplification test. *J Gen Virol* 2005;86:595-599
30. Chiara N, Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Prolonged hepatitis after acute infection with genotype H hepatitis B virus. *Intern Med* 2007;46:1847-1851
31. Sanchez LV, Maldonado M, Bastidas-Ramirez BE, Morder H, Pandero A. Genotypes and S-gene variability of Mexican hepatitis B virus strains. *J Med Virol* 2002;68:24-32
32. Alvarado-Esquivel C, Sablon E, Conde-González CJ, Juarez-Figueroa L, Ruiz-Maya L, et al. Molecular analysis of hepatitis B virus isolates in Mexico: predominant circulation of hepatitis B virus genotype H. *World J Gastroenterol* 2006;12:6540-6545
33. Alvarado-Esquivel C, Carrera-García MA, Conde-González CJ, Juarez-Figueroa L, Ruiz-Maya L, et al. Genotypic resistance to lamivudine among hepatitis B virus isolates in Mexico. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:221-223

34. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro Y, Leone FG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virol* 2005;34(suppl 1):8-13.
35. Alexopoulou A, Dourakis SP. Genetic heterogeneity of hepatitis viruses and its clinical significance. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:47-55.
36. Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver Int* 2005;25:1097-1107.
37. Chan HL, Wong ML, Hui AY, Hung LC, Chan FK, et al. Hepatitis B virus genotype C takes a more aggressive disease course than hepatitis B virus genotype B in hepatitis B e antigen-positive patients. *J Clin Microbiol* 2003;41:1277-1279.
38. Doung TN, Horiike N, Michitaka K, Yan C, Mizokami M, et al. Comparison of genotypes C and D of the hepatitis B virus in Japan: a clinical and molecular biological study. *J Med Virol* 2004;72:551-557.
39. Lindh M, HBV genotype G—an odd genotype of unknown origin *J Clin Virol* 2005;34:315-316.
40. Devesa M, Pujol F, Hepatitis B virus genetic diversity in Latin America. *Virus Research* 127 (2007) 177-184.
41. Kuang, SY, Jackson PE, Wang JB, Lu P, Munoz A, et al.,. Specific mutations of hepatitis B virus in plasma predict liver cancer development. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004.101, 3575–3580.
42. Locarnini S, Mason WS, Cellular and virological mechanisms of HBV drug resistance. *J. Hepatol.* 2006;44, 422–431.
43. Schildgen O, Sirma H, Funk A, Olotu C, Wend UC, et al, Variant of hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N. Engl. J. Med.* 2006;354, 1807–1812.
44. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;50, doi:10.1016/j.jhep.2008.10.001.
45. Ghany M, Doo E. Antiviral Resistance and Hepatitis B Therapy. *Hepatology* 2009;49:S174-S184.

Anexo 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

HOSPITAL DE INFECTOLOGIA.

Nombre _____ Edad _____

Fecha del diagnóstico de VHB _____ Fecha de diagnóstico del VIH _____

Datos epidemiológicos:

Transfusión previa _____

Tatuajes _____

Perforaciones _____

No. De parejas sexuales _____

Relaciones homosexuales _____

Uso de protección _____

RESULTADOS PARACLINICOS BASALES

Biometría Hemática Completa

Hb _____ g/dL Hto _____ % Plaquetas _____ millones/ml

Leucocitos _____ millones/ml Linfocitos _____ % Neutrófilos _____ %

Monocitos _____ % Eosinófilos _____ % Basófilos _____ % VSG _____ mm/h

Química Sanguínea

Glucosa _____ mg/dL Creatinina _____ mg/dL Urea _____ mg/dL BUN _____ mg/dL

Acido úrico _____ mg/dL

Perfil de lípidos

Colesterol _____ mg/dL Triglicéridos _____ mg/dL LDL _____ mg/dL HDL _____ mg/dL

Pruebas de funcionamiento hepático

Albúmina _____ g/dL AST _____ UI/ml ALT _____ UI/ml DHL _____ UI/ml

FA _____ UI/ml GGT _____ UI/ml B Tot _____ mg/ml B Dir _____ mg/ml Glob _____ g

Coagulación

TP _____ seg TTP _____ seg Fibrinógeno _____

Panel viral

AgHBs _____ Anti-AgHBs _____ Anti-AgHBc _____

AgHBe _____ Anti-AgHBe _____

Carga viral del VHB _____ Genotipo del VHB _____

Mutaciones del VHB _____

Cuenta de CD4 _____

Carga viral del VIH _____