



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**“PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS
DELTA EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA”**

TESIS

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

Dra. Juliana Patricia Orozco Ortiz

ASESOR

Dr. José Antonio Mata Marín

Dr. Jesús Gaytan Martínez

México, D.F. 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. Jesús Arenas Osuna.

Jefe de la División de Educación Médica

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Profesora Titular del Curso de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Juliana Patricia Orozco Ortiz

Residente de 4º. año de Medicina Interna

U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Numero de protocolo R-2010-3506-3

ÍNDICE

	Página
Resumen	4
Abstract	5
Antecedentes Científicos	6
Metodología	11
Resultados	13
Discusión	15
Conclusiones	17
Bibliografía	18
Anexos	21

RESUMEN

TITULO: “Prevalencia de infección por virus de hepatitis delta en pacientes con hepatitis B crónica”.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de infección por virus de hepatitis delta en pacientes con hepatitis B crónica usuarios del hospital de infectología de CMN “La Raza”.

MATERIAL Y METODOS: Estudio de prevalencia, transversal, observacional, descriptivo, ambilectivo, en pacientes ambulatorios con diagnóstico de infección por el VHB o coinfección VIH-VHB, mayores de 16 años, de agosto 2009 a agosto 2010, se incluyeron un total de 57 pacientes: 54% coinfectados y 46% mono infectados, determinándose el anticuerpo para VHD. El análisis estadístico fue estadística descriptiva y la prevalencia con intervalos de confianza 95%.

RESULTADOS: La prevalencia de VHD fue 1 de 57 pacientes positivo con anti-VHD lo cual representa 1.7% (CI 95% 0.0031-0.0929), tratándose de un paciente con genotipo H mono infectado. El genotipo de VHB mas prevalente fue genotipo H con una frecuencia de 68%.

CONCLUSIONES: Existe baja prevalencia de VHD en infectados con VHB y coinfectados con VHB-VIH, algo favorable para la población de nuestro país ya que la asociación de hepatitis B crónica con infección por VHD aguda y crónica es generalmente más severa que la infección por VHB sola, llevando a progresión más rápida de la enfermedad y cirrosis en aproximadamente 80% de los casos, pero sobre todo a que esta asociación conlleva a un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular.

Palabras clave: Virus de hepatitis delta, hepatitis B crónica, infección por VIH.

ABSTRACT

TITLE: "Prevalence of infection with hepatitis delta virus in patients with chronic hepatitis B".

OBJETIVE: To determine the prevalence of hepatitis delta virus in patients with chronic hepatitis B infectious diseases hospital users CMN "La Raza."

MATERIAL AND METHODS: Prevalence study, observational, descriptive, ambilectivo in outpatients diagnosed with HBV or HIV-HBV coinfection, over 16 years, from August 2009 to August 2010, included a total of 57 patientes: 54% and 46% coinfectados mono infectados, determining antibody to HDV. Statistical analysis was descriptive statistics and prevalence with 95% confidence intervals.

RESULTS: The prevalence of HDV was 1 of 57 patients anti-HDV positive which is 1.7% (95% CI 0.0031-0.0929) in the case of a patient with genotype H mono infected. The genotype of HBV genotype H was more prevalent at a frequency of 68%.

CONCLUSIONS: There is low prevalence of VHD in patients infected with HBV and HIV co-infected with HBV, something favorable for the population of our country and that the association of chronic hepatitis B with acute HDV infection is usually chronic and severe infection HBV alone being more rapid progression of the disease and cirrhosis in approximately 80% of cases, but mainly because this association leads to an increased risk of hepatocellular carcinoma.

Keywords: hepatitis delta virus, hepatitis B infection, HIV infection.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Dentro del concepto de hepatitis crónica se incluyen alteraciones hepáticas de etiología y gravedad variables, caracterizadas por inflamación y necrosis hepática que persisten durante al menos 6 meses. Se han identificado varios tipos de hepatitis crónicas: víricas, inducidas por fármacos, autoinmunes e idiopáticas.

Desde el punto de vista clínico todos los virus de hepatitis producen enfermedades similares, estas oscilan, entre la enfermedad asintomática que pasa inadvertida y la infección aguda fulminante y fatal en todos los tipos ó en infecciones persistentes subclínicas y la hepatopatía crónica rápidamente progresiva, con cirrosis e incluso hepatocarcinoma.

La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se caracteriza por predisponer al paciente a infecciones que en otra condición inmunológica sería poco probable que desarrollara e incrementa la posibilidad de que algunas hepatitis evolucionen a la cronicidad.

La hepatitis delta es un patógeno inusual que puede causar hepatitis aguda y crónica severa, la presencia de infección por hepatitis delta en pacientes con virus de hepatitis B está asociada a progresión rápida de cirrosis y alto riesgo de descompensación hepática y carcinoma hepatocelular.

No hay datos de la prevalencia de hepatitis crónica por virus de hepatitis B (VHB) y coinfección de VIH/VHB con infección por virus de hepatitis delta (VHD) en la población de nuestro país; sin embargo, se sabe que en el mundo existen cuatrocientos millones de personas con infección por virus de hepatitis B y 5% de ellos tienen infección por virus de hepatitis delta. Nuestro objetivo es establecer la prevalencia de hepatitis delta en una población controlada en un tercer nivel de atención en México.

El virus de hepatitis D (VHD), también llamado virus o agente Delta, es un virus RNA defectuoso que requiere la función auxiliar del virus de la hepatitis B (VHB) para su replicación¹. Pueden distinguirse los siguientes componentes en su estructura:

- a. RNA. El genoma del virus de hepatitis D está compuesto de una hebra simple de RNA circular pequeño, de 1676 a 1683 nucleótidos. Su secuencia tiene un alto grado de heterogeneidad, las que se han agrupado en 3 genotipos: I, II y III¹⁻².
- b. Antígeno. El único antígeno descrito del virus D es un componente estructural del virión, que corresponde a una fosfoproteína codificada por la hebra complementaria del RNA genómico. Existen 2 formas de HDAg, de 24 y 27 kd, que difieren en los últimos 19 aminoácidos. La síntesis de estas proteínas se regula por un proceso de edición del RNA durante la replicación. Aproximadamente 70 de estas moléculas se unen a una molécula de RNA viral para formar el core¹⁻².
- c. Envoltura lipoproteica. Esta estructura es similar a la del virus de hepatitis B y comprende las 3 proteínas del antígeno de superficie de hepatitis B¹⁻².

El genotipo de VHD se basa en la secuenciación directa o polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción (RFLP) de la transcriptasa inversa (RT), productos de los genomas del VHD de los pacientes³. Hasta el 5% de la población mundial está infectada con VHB y probablemente el 5% de los portadores de hepatitis B tienen sobreinfección con hepatitis D, lo cual estima que 15 millones de personas están infectadas con VHD en todo el mundo y la evidencia serológica de exposición previa a hepatitis B se encuentra en más del 80% de pacientes VIH positivos en el grupo de alto riesgo⁴. La concurrencia de VHC, VHD o VIH, con la infección con el virus de la hepatitis B parece aumentar el riesgo de enfermedad hepática progresiva como cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular. La asociación de la enfermedad con infección por VHD aguda y crónica es generalmente más severa que la infección por VHB sola⁵. El VHD puede infectar a cualquier edad, por lo general varones adultos jóvenes. La sobreinfección de VHD en personas con infección por VHB lleva a progresión de la enfermedad y cirrosis en aproximadamente 80% de los casos. La cirrosis se desarrolla a una edad más temprana que en los pacientes con infección crónica por VHB sola. Los estudios clínicos de la enfermedad en todo el mundo indican que existe una amplia variación en la presentación clínica de VHD⁶. Las manifestaciones de infección por VHD varían desde la hepatitis aguda benigna hasta hepatitis fulminante y enfermedad hepática crónica rápidamente progresiva de un estado de portador asintomático. La

historia natural de la infección por VHD muestra que la coinfección evoluciona a la cronicidad sólo en un pequeño número de pacientes y los pacientes se recuperan de la hepatitis B y D, mientras que la sobreinfección de VHD conduce a la enfermedad progresiva y cirrosis ⁷. La evolución es influida por varios factores, entre ellos el genotipo de VHD, también se ha correlacionado el HBsAg con la viremia de VHD ⁸.

Los recientes avances en las técnicas moleculares han proporcionado una mayor comprensión de la evolución natural de infección por VHD, lo cual ha mejorado la habilidad clínica para evaluar el estado de infección por VHD, la respuesta a la terapéutica y la ocurrencia de reinfección después del trasplante hepático ⁹. Es poca la literatura acerca del tema, sin embargo existen diversos estudios cuyo objetivo es determinar la distribución de los genotipos de VHD en pacientes con hepatitis crónica delta. Los análisis de investigaciones acerca del virus de la hepatitis delta de todo el mundo ha indicado que hay al menos tres genotipos filogenéticamente distintos con diferentes distribuciones geográficas, los que han sido identificados sobre la base del análisis de los genomas del VHD ¹⁰. Las secuencias de nucleótidos del virus de la hepatitis D varían un 5% a 14% entre las cepas del mismo genotipo y el 23% a 34% entre los diferentes genotipos y en las secuencias de aminoácidos es de 30% entre los diferentes genotipos. Nuevos estudios sugieren que la variabilidad genética del VHD es mucho más compleja de lo que se pensaba anteriormente y los genes incluyen al menos siete clases ¹¹. El genotipo I es el más prevalente en todo el mundo y es asociado con un amplio espectro de patogenicidad, que va desde la enfermedad leve a grave, es predominante en Europa, América del Norte y el Medio Oriente y tiene algunos subtipos de base geográfica. El genotipo II predomina en el Lejano Oriente, en el este de Asia, los pacientes infectados con este genotipo tienen significativamente reducidos los niveles de alaninotransferasa (ALT), resultados más favorables con un menor curso rápidamente progresivo de la enfermedad hepática crónica y una tendencia a tener menores niveles séricos de RNA de VHD, en comparación con los infectados con el genotipo I ¹². Sin embargo, la variante IIb puede estar asociada con progresión de la enfermedad. El genotipo III se encuentra exclusivamente en el sur de América y se ha asociado con formas severas de la hepatitis, hasta una hepatitis fulminante. Con el tiempo algunos de los pacientes se vuelven RNA de VHD negativo o portador asintomático. La mayoría de los pacientes tienen suprimida la replicación del DNA del VHB ¹³. La asociación de genotipo I de VHD con el genotipo D del VHB ha sido reportada en otros países en los que el genotipo D es predominante, como es en Italia,

Turquía y Egipto. En el Asia Sudoriental, el genotipo predominante es el II de VHD y genotipo B y C del VHB. El porcentaje de pacientes que se recuperan espontáneamente de la hepatitis D no se conoce ¹⁴. La infección crónica por hepatitis B, es reconocido en 10% de personas con VIH en todo el mundo, con grandes diferencias según las regiones geográficas. La hepatitis crónica por virus C (VHC) afecta al 25% de los individuos con VIH, con tasas más altas, aproximadamente de 75% en usuarios de drogas intravenosas y las personas infectadas a través de sangre contaminada o productos sanguíneos ¹⁵. La coinfección de VIH/VHB muestra un curso acelerado de la enfermedad hepática, con una progresión más rápida a la cirrosis. A pesar de ser una minoría, los pacientes VIH positivos con hepatitis delta y aquellos con hepatitis múltiple muestran el peor pronóstico. Puede que no sea difícil predecir si el VHD fue adquirido como una coinfección con el VHB o como una sobreinfección en pacientes con infección crónica por VHB. Se puede suponer que la mayoría de los pacientes con RNA de VHD positivo adquieren la infección como una sobreinfección de la hepatitis B. En la mayoría de los casos de infección por VHD, la replicación del VHB es suprimida a niveles muy bajos por VHD ¹⁵⁻¹⁶. Un curso más ominoso hacia la descompensación hepática ha sido documentado en pacientes con VHB activo y replicación de VHD, con cada virus contribuyendo al daño hepático, con lo que se traduce mayor severidad de enfermedad hepática ¹⁶.

En México son pocos los estudios realizados acerca de la prevalencia de coinfección o sobreinfección de virus de hepatitis delta en pacientes con hepatitis B, existe un estudio donde se evaluó la prevalencia de infección por VHD en pacientes del Hospital Universitario, se incluyó un total de 73 pacientes con HBsAg positivo, de los cuales 38 tenía hepatitis aguda, 28 enfermedad hepática crónica y 7 portadores asintomáticos de HBsAg, se detectó anti-VHD en 3 pacientes (4%), concluyéndose una baja incidencia de hepatitis D en México ¹⁷.

En general se acepta que el virus dominante deberá ser identificado para tomar las decisiones de tratamiento adecuadas ¹⁸. En pacientes con infección concomitante de hepatitis B y VHD, el interferon (IFN) parece ser el único agente eficaz. Sin embargo, la eficacia de IFN está relacionada con la dosis. Altas dosis de IFN (9 U tres veces por semana) y una duración larga del tratamiento (al menos 2 años) ha demostrado que logra una respuesta virológica adecuada. Por el contrario, los pacientes con infección dual por VHB dominante es más adecuado indicar la adición de lamivudina al IFN ¹⁹. En los pacientes con infección simultánea por VHB y VIH, la terapia anti-VHB debe ser

considerada para todos los pacientes con evidencia de enfermedad hepática, independientemente del recuento de células CD4+ ²⁰. En pacientes que no requieren tratamiento antirretroviral, el tratamiento del VHB deben ser preferentemente sobre la base de IFN, adefovir, o telbivudina. En cambio, en pacientes con recuentos de células CD4 < 350 células/ul o los que ya están en terapia antirretroviral, los agentes con doble actividad anti-VHB y anti-VIH son los preferidos. En la actualidad, la evidencia de la eficacia terapéutica no es suficiente para hacer una recomendación en el tratamiento de pacientes con infección dual VHB/ VHD, VHB / VIH o VHB / VHC ²¹.

El correcto diagnóstico y seguimiento de las hepatitis virales crónicas, incluido el uso de herramientas no invasivas para la evaluación de la fibrosis hepática y la medición de carga viral, puede permitir hacer frente a la hepatitis viral crónica adecuadamente en pacientes VIH positivo, impidiendo el desarrollo a enfermedad hepática terminal ya que la única opción disponible es el trasplante hepático ²²⁻²³.

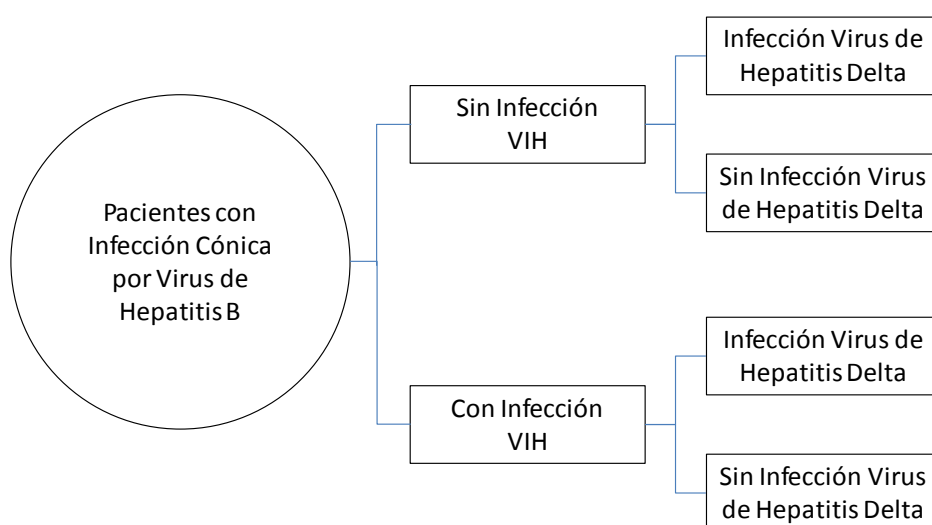
METODOLOGÍA

Estudio de prevalencia, transversal, observacional, descriptivo, ambilectivo en pacientes ambulatorios con diagnóstico de infección por el VHB o coinfección VIH-VHB, siendo el objetivo determinar la prevalencia de infección por virus de hepatitis delta en pacientes con hepatitis B crónica usuarios del Hospital de Infectología de CMN “La Raza”.

Se realizó en pacientes de edad mayor de 16 años, en un periodo de agosto 2009 a agosto 2010, con diagnóstico de infección crónica por el VHB (presencia de antígeno de superficie VHB por más de 6 meses), que aceptaran participar en el estudio y otorgaran su consentimiento informado.

Se incluyó un total de 57 pacientes, 54% coinfectados y 46% mono infectados, eliminándose pacientes cuya muestra sanguínea no permitió determinar el anticuerpo para VHD.

Los datos se recolectaron en forma retrolectiva revisándose los expedientes clínicos; y en forma prolectiva donde los pacientes con reciente diagnóstico se les realizó un protocolo de estudio que incluyó: citometría hemática completa, tiempos de coagulación, pruebas de función hepática completa, química sanguínea, panel viral para VHB, carga viral, genotipo para VHB, anticuerpos anti VHD y en caso de coinfección con VIH se solicitó CD4+ y carga viral para VIH.



El análisis estadístico se realizó con análisis univariado para frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión; y la prevalencia con intervalos de confianza 95%, tomándose en cuenta dos grupos: pacientes monoinfectados por VHB y pacientes coinfectados por VIH/VHB, realizándose captura y procesamiento de los datos utilizando el programa SPSS ver 16.

RESULTADOS

El número total de pacientes incluidos fue 57, de los cuales 31 pacientes fueron coinfectados y 26 mono infectados, las características generales de los pacientes fueron las siguientes: el promedio de número de parejas sexuales fue 9.4 (\pm SD) 15.4, hemoglobina 13.5 g/dl (\pm SD) 2.7, plaquetas 216803 (\pm SD) 84028, leucocitos 5763 (\pm SD) 2729, glucosa 102 mg/dl (\pm SD) 52, creatinina 2.3 mg/dl (\pm SD) 3.9, urea 44 mg/dl (\pm SD) 58, ácido úrico 5.1 mg/dl (\pm SD) 2.0, colesterol 160 mg/dl (\pm SD) 51, triglicéridos 176 mg/dl (\pm SD) 114, albumina 4.3 g/dl (\pm SD) 0.6, AST 95 U/L (\pm SD) 123, ALT 95 U/L (\pm SD) 139, DHL 218 U/L (\pm SD) 62, fosfatasa alcalina 133 (\pm SD) 78, bilirrubina total 0.6 mg/dl (\pm SD) 0.7, bilirrubina directa 0.3 mg/dl (\pm SD) 0.5, globulina 3.7 g/dl (\pm SD) 3.6, tiempo de protrombina 12.4 segundos (\pm SD) 1.5, tiempo de tromboplastina 32.4 segundos (\pm SD) 7.3, cuenta de CD4+ 264 células (\pm SD) 228, carga viral de VIH 183,665 copias (\pm SD) 314953, carga viral para VHB 45'799,152 copias (\pm SD) 839'960,257.

El genotipo de VHB más prevalente fue genotipo H con una frecuencia de 39 pacientes representando un 68% de la muestra; siguiendo en frecuencia de acuerdo al siguiente orden el genotipo G, con número total de 13 pacientes que representa el 22.8%, genotipo F un total de 3 pacientes con un 5.3% y en última frecuencia el genotipo A con 2 pacientes representando un 3.5%. La prevalencia de genotipos de VHB de los pacientes coinfectados fue de acuerdo al siguiente orden: H (15 pacientes; 48%), G (13 pacientes; 41.9%), genotipo A (2 pacientes; 6.5%) y por último F (1 paciente; 3.2%). La prevalencia de genotipos de VHB de los pacientes mono infectados fue genotipo H (24 pacientes; 92.3%) y genotipo F (2 pacientes; 7.7%).

En la población del centro de México tenemos una baja prevalencia de VHD, ya que la prevalencia de VHD entre todos los pacientes solo 1 de 57 pacientes fue positivo con anti-VHD lo cual representa 1.7% (CI 95% 0.0031-0.0929) usuarios del Hospital de Infectología CMN La Raza, tratándose de una paciente con genotipo H mono infectado.

La media con SD de carga viral, VHB y CD4+ en pacientes coinfectados fue la siguiente:

	Mínimo	Máximo	Media	SD
Carga viral para VHB	2110	2500,000,000	302,804,506	693,321,525
Cuenta de CD4+ del paciente	3	816	264	228
Carga viral de VIH	0	1,000,000	183,665	314,953

DISCUSIÓN

Se trata de un estudio de prevalencia, transversal, observacional, descriptivo, ambilectivo, en pacientes ambulatorios con diagnóstico de infección por el VHB o coinfección VIH-VHB, con edad mayor de 16 años, en un periodo de agosto 2009 a agosto 2010, donde se incluyeron un total de 57 pacientes, 54% coinfectados y 46% mono infectados, siendo el genotipo H de VHB el más frecuente con una prevalencia del 68% tanto en coinfectados como en mono infectados, dentro de las características de los pacientes fueron un promedio de 9 parejas sexuales, niveles de hemoglobina, plaquetas, leucocitos, glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico, bilirrubinas dentro de parámetros normales, pero con elevación de creatinina, transaminasas y con cuenta de CD4+ promedio 264 células, carga viral de VIH 183,665 copias, carga viral para VHB 45'799,152. Se realizó un análisis univariado para frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y dispersión; y la prevalencia con intervalos de confianza 95%, tomándose en cuenta dos grupos: pacientes mono infectados por VHB y pacientes coinfectados por VIH/VHB. La prevalencia encontrada en nuestro trabajo de investigación es de 1.7%, siendo positivo para anti-VHD un solo paciente del total de 57 y encontrándose en un paciente mono infectado.

Se han realizado diferentes trabajos de investigación alrededor del mundo para tratar de determinar la prevalencia de infección por virus de hepatitis delta en pacientes mono infectados por VHB o con coinfección por VIH/VHB.

Es poca la literatura acerca del tema, sin embargo existen diversos estudios cuyo objetivo es determinar la distribución de los genotipos de VHD en pacientes con hepatitis crónica delta; la prevalencia encontrada en nuestro estudio comparada con un estudio que involucra la presentación clínica de hepatitis delta en Pakistán donde la infección por VHD estuvo presente en el 16.6% de pacientes infectados con hepatitis B, hace que los datos anteriores contrasten con los resultados obtenidos en nuestro trabajo de investigación, esto se debe a la alta incidencia de este virus en países asiáticos.

Se sabe que la infección por VHD es altamente prevalente en pacientes con infección crónica por VHB en Turquía, en conjunto, la seropositividad para VHD varía entre 2.9% y 33%; en portadores asintomáticos de HBsAg es 0-11.2% y en pacientes con hepatitis crónica es 6.8-53.4%; demostrándose en un estudio, donde se evaluó la presentación epidemiológica y clínica de VHD en Turquía, la prevalencia de la infección por VHD fue significativamente mayor en pacientes con enfermedad hepática crónica que en los portadores asintomáticos de HBsAg. La frecuencia de hepatitis severa o fulminante fue similar en infectados por el VHB y coinfectados por VHB y VHD.

Así mismo existen pocos datos de la prevalencia de hepatitis crónica por virus de hepatitis B y coinfección de VIH/VHB con infección por virus de hepatitis delta en la población de nuestro país; el estudio realizado en el norte del país del Hospital Universitario, donde se determinó una prevalencia de 4% (este trabajo representa el primer reporte en México de infecciones concurrentes por virus B y D) con lo cual se puede inferir la baja incidencia en el norte de nuestro país siendo un resultado similar al nuestro.

Dentro de las debilidades de nuestro estudio podemos observar que está limitado debido a que se realizó en una población del centro de nuestro país y que un gran número de pacientes son referidos de un segundo nivel de atención, por lo que existe sesgo en el número de pacientes que tienen infección por VHB no referidos a tercer nivel de atención, consecuentemente teniéndose una menor determinación de análisis de muestras para VHD, pero en la muestra analizada nos da la prevalencia estimada de VHD en pacientes con infección crónica por VHB.

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación nos da la pauta para continuar con futuras investigaciones en relación a determinar prevalencia de VHD en pacientes con mono infección por VHB o coinfección con VHB-VIH en una población de mayor número o bien un estudio multicentrico que involucre diferentes lugares de atención de 3er nivel.

Sin embargo este estudio tiene gran relevancia a pesar de sus limitaciones por ser de los primeros y únicos hasta el momento que establecen resultados de prevalencia de VHD en nuestro país.

CONCLUSIONES

Existe baja prevalencia de VHD en pacientes infectados con VHB y coinfectados con VHB-VIH, algo favorable para la población de nuestro país ya que la asociación de hepatitis B crónica con infección por VHD aguda y crónica es generalmente más severa que la infección por VHB sola llevando a progresión más rápida de la enfermedad y cirrosis en aproximadamente 80% de los casos, desarrollándose esta última a una edad más temprana que en los pacientes con infección crónica por VHB sola, pero sobre todo a que esta asociación conlleva a un mayor riesgo de carcinoma hepatocelular.

Considerándose que la menor prevalencia de la asociación de VHB-VHD en monoinfectados y coinfectados disminuye tales riesgos es evidente una menor progresión de la enfermedad a cirrosis y carcinoma hepatocelular, por la baja prevalencia que se encontró en la población de nuestro estudio con una positividad para anti-VHD en solo paciente monoinfectado sin ninguna positividad en coinfectados.

Se requiere de más estudios donde se evalúe la prevalencia en un estudio multicéntrico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Echevarria JM, Avellon A. Utilidad de la biología molecular en el diagnóstico microbiológico de las hepatitis virales. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008; 26 Supl 9:66-74
2. Taylor JM. Chapter 3. Replication of the hepatitis delta virus RNA genome. *Adv Virus Res*. 2009; 74:103-21.
3. Moatter T, Abbas Z, Shabir S, Jafri W. Clinical presentation and genotype of hepatitis delta in Karachi. *World J Gastroenterol* 2007; 13:2604-2607.
4. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, Dalekos GN, Erhardt A, Cakaloglu Y, Degertekin H, Gurel S, Zeuzem S, Bozkaya H, Schlaphoff V, Dienes HP, Bock TC, Manns MP, Wedemeyer H; for H1DT-1 Study Group. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int*. 2009 Oct 15. [Epub ahead of print].
5. Soriano V, Vispo E, Labarga P, Medrano J, Barreiro P. Viral hepatitis and HIV co-infection. *Antiviral Res*. 2009 Nov 1. [Epub ahead of print]
6. Mirshafiee H, Mahmoodian M, Sharif Z, Masoud Hosseini S. Genotype analysis of hepatitis Delta virus from hepatitis B surface antigen-positive patients using PCR-RFLP in Tehran, Iran. *Archives of Iranian Medicine* 2009; 12:238-43.
7. Morsica G, Bagaglio S, Cicconi P, Capobianchi M, Pellizzer G, Caramello P, Orani A, Muioli C, Rizzardini G, Uberti-Foppa C, Puoti M, Monforte AD. Hepa I.C.o.N.A the Icona Foundation Study Groups. Viral interference between hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infections in HIV-positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:574-81.
8. Altuglu I, Ozacar T, Yazan Sertoz R, Erensoy S. Hepatitis delta virus (HDV) genotypes in patients with chronic hepatitis: molecular epidemiology of HDV in Turkey. *International Journal of Infectious Diseases* 2007; 11:58-62.
9. Xiridou M, Borket-Raven B, Hulshof J, Wallinga J. How Hepatitis D Virus Can Hinder the Control of Hepatitis B Virus *PLoS one* 2009; 4:1-10
10. Dény P. Hepatitis delta virus genetic variability: from genotypes I, II, III to eight major clades? *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006; 307:151-71.
11. Sureau C. The role of the HBV envelope proteins in the HDV replication cycle. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006; 307:113-31.

12. Lin BC, Defenbaugh DA, Casey JL. Multimerization of hepatitis delta antigen is a critical determinant of RNA binding specificity. *J Virol.* 2009 Nov 18. [Epub ahead of print]
13. Kondili LA, Cuko L, Chionne P, Candido A, Madonna E, Dentico P, Resuli B, Taliani G, Brunetto MR, Rapicetta M. Hepatitis B, C and Delta virus infections in Albanian patients with chronic liver disease: evaluation of possible changes during the last 10 years. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009 Sep 3. [Epub ahead of print]
14. Saravanan S, Velu V, Kumarasamy N, Shankar EM, Nandakumar S, Murugavel KG, Balakrishnan P, Solomon S, Thyagarajan SP. Seroprevalence of hepatitis delta virus infection among subjects with underlying hepatic diseases in Chennai, southern India. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* 2008; 102:793-96.
15. Gomes-Gouvêa MS, Pereira-Soares Mdo C, Guedes de Carvalho-Mello IM, Brito EM, Pereira-Moia Lde J, Bensabath G, Nunes HM, Carrilho FJ, Pinho JR. Hepatitis D and B virus genotypes in chronically infected patients from the Eastern Amazon Basin. *Acta Trop.* 2008; 106:149-55.
16. Gomes-Gouvêa MS, Soares MC, Bensabath G, de Carvalho-Mello IM, Brito EM, Souza OS, Queiroz AT, Carrilho FJ, Pinho JR. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus genotypes in outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea black fever) in the western Brazilian Amazon region. *J Gen Virol.* 2009; 90:2638-43.
17. Muñoz-Espinoza LE, Ibarra-Salas MJ. Prevalence of hepatitis D in a population of Northeast Mexico and its relationship with other viruses. *Rev Gastroenterol Mex.* 1997; 62:246-9.
18. Nan-Chien R. Current therapy for hepatitis C or D or immunodeficiency virus concurrent infection with chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2008; 2:296-303.
19. Farci P, Chessa L, Balestrieri C, Serra G, Lai ME. Treatment of chronic hepatitis D. *J Viral Hepat.* 2007; 14 Suppl 1:58-63.
20. Mansour W, Ducancelle A, Le Gal F, Le Guillou-Guillemette H, Abgueuen P, Pivert A, Calés P, Gordien E, Lunel F. Resolution of chronic hepatitis Delta after 1 year of combined therapy with pegylated interferon, tenofovir and emtricitabine. *J Clin Virol.* 2009 Nov 12. [Epub ahead of print].
21. Sheldon J, Ramos B, Toro C, Ríos P, Martínez-Alarcón J, Bottecchia M, Romero M, Garcia-Samaniego J, Soriano V. Does treatment of hepatitis B virus

- (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? *Antivir Ther.* 2008; 13:97-102.
22. Sheng WH, Hung CC, Kao JH, Chang SY, Chen MY, Hsieh SM, Chen PJ, Chang SC. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study. *Clin Infect Dis.* 2007; 44:988-95.
 23. Niro GA, Ciancio A, Gaeta GB, Smedile A, Marrone A, Olivero A, Stanzione M, David E, Brancaccio G, Fontana R, Perri F, Andriulli A, Rizzetto M. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology.* 2006; 44:713-20.

ANEXOS



IMSS Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional La Raza
Hospital de Infectología "Dr. Daniel Mendez Hernández"

Cuestionario Prevalencia de Hepatitis Delta en Pacientes con Hepatitis B Crónica

Fecha de aplicación de cuestionario (dd/mm/aa) ___/___/___

Nombre: _____

Edad: _____ años Sexo: Masculino Femenino

Ocupación actual: _____

A) Infección por Hepatitis B

1.1. ¿A qué edad se le diagnosticó la Hepatitis B? ___ años

1.1.1. Fecha de diagnosticó la Hepatitis B (dd/mm/aa) ___/___/___

Genotipo _____

Última Carga Viral VHB _____ copias/ml _____ log Fecha: ___/___/___

B) Factores de Riesgo

2.1. ¿Ha recibido transfusiones? Sí No

2.2. ¿Se ha realizado tatuajes? Sí No

2.3. ¿Se ha realizado perforaciones? Sí No

2.4. ¿Cuántas parejas sexuales ha tenido? _____

2.5. ¿Ha usado condón en todas sus relaciones sexuales? Sí No

2.6. ¿Ha tenido relaciones sexuales con personas de su mismo sexo? Sí No

C) Infección por VIH

3.1. ¿Usted tiene infección por el VIH? Sí No

3.2. ¿A qué edad se le diagnosticó HIV? ___ años

3.2.1. Fecha de diagnosticó la VIH (dd/mm/aa) ___/___/___

3.3. ¿Qué tratamiento consume actualmente para la infección de VIH-SIDA?

Medicamento 1 _____ Dosis _____

Medicamento 2 _____ Dosis _____

Medicamento 3 _____ Dosis _____

Medicamento 4 _____ Dosis _____

Última Carga Viral VIH _____ copias/ml _____ log Fecha: ___/___/___

Ultima Determinación CD4+ _____ cel/ml Fecha: ___/___/___

D) Infección por VHD

Anticuerpos Anti-VHD _____ Fecha: ___/___/___

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA

Lugar y Fecha _____

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado: **“PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS DE HEPATITIS DELTA EN PACIENTES CON HEPATITIS B CRÓNICA”**

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud No. _____

El objetivo del estudio es: Determinar la prevalencia de infección por virus de hepatitis delta en pacientes con hepatitis B crónica

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Acudir a toma de muestra de sangre a través de una punción venosa al momento de iniciar detectarme hepatitis B crónica para buscar anticuerpos anti-hepatitis delta.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: Los riesgos atribuidos al estudio son sangrado posterior a la punción de una vena del brazo e inflamación de dicha vena los cuales son muy poco frecuentes.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaran a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en caso de que el proyecto modifique o interfiera con el tratamiento habitual del paciente el investigador se compromete a dar información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento)

Entiendo que conservo el derecho de negarme a participar si lo considero conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el instituto

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio u de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Dr. José Antonio Mata Marín

Número de teléfono a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: 57 24 59 00 ext 23924

Testigos _____

Dirección y teléfono donde localizar al paciente del paciente _____