

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**

**SERVICIO DE MEDICINA INTERNA**

**TESIS DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE LA  
ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**



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.

[Escribir texto]

**“Efectividad del tratamiento con tenofovir mas PEG-  
Interferon alfa a 24 semanas en pacientes con hepatitis  
crónica infectados por virus de hepatitis B genotipo H”**

**Vo Bo**

**Dr. Jesús Arenas Osuna**

**Jefe de División de educación**

**Dra. Olga Lidia Vera Lastra**

**Titular del curso universitario en Medicina Interna**

**Dr. José Antonio Mata Marín**

**Asesor**

**Autor Dr. Lázaro Hidalgo Salas**

**Proyecto de Investigación**

**R-2011-35021-4**

[Escribir texto]

## INDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	5
3. Material y métodos	13
4. Resultados	14
5. Discusión	17
6. Conclusiones	20
7. Bibliografía	21

[Escribir texto]

## RESUMEN

“Efectividad del tratamiento con tenofovir mas PEG-interferón a 24 semanas, en pacientes con hepatitis crónica infectados por Virus de Hepatitis B genotipo H”

Objetivo. Describir la efectividad del tratamiento con tenofovir más PEG-interferón alfa, a las 24 semanas, en pacientes con hepatitis B crónica, infectados por el genotipo H.

Material y métodos. Se realizó un estudio de serie de casos retrospectivo de pacientes con infección por VHB; los pacientes elegibles fueron aquellos con HBsAg positivo por más de 6 meses; positivos para HBeAg, con elevación de alanino aminotransferasa (ALT; dos veces por arriba del límite normal) previo a la selección. Se incluyeron pacientes atendidos en el Hospital de Infectología del Centro Médico Nacional “La Raza” en el periodo comprendido de enero 2008 a octubre 2010. Se inició tratamiento con PEG-interferón alfa 100 µg/semana más tenofovir 300 mg/día por 24 semanas. Se excluyeron pacientes con anticuerpos séricos positivos para virus de hepatitis C, hepatitis D y VIH; embarazadas y con anticoncepción inadecuada. El objetivo primario fue la supresión de carga viral a niveles menores de 60 UI/ml, los objetivos secundarios fueron la seroconversión del HBeAg (perdida de HBeAg y presencia del anti-HBeAg) y del HBsAg (perdida del HBsAg y presencia de anti-HBsAg). Se obtuvieron cálculos de proporciones, medias, medianas, incidencia acumulada y riesgo relativo (RR) con intervalo de confianza del 95% (IC 95%) con análisis de datos a las 24 semanas de tratamiento.

Resultados. Se incluyeron al estudio un total de 20 pacientes, 60% fueron hombres, el promedio de edad fue de  $32 \pm 13$  años. La mediana de la carga viral basal DNA VHB fue de 897,000 UI/ml (rango intercuartil 1,654; 961,650). El objetivo primario se presentó en el 50 % (IC 95%, 25%-74%). La incidencia acumulada en la seroconversión del HBeAg fue del 28% (IC 95%, 7%-52%) y en la seroconversión del HBsAg fue del 15% (95% CI 3%-37%).

Conclusiones. El tratamiento antiviral para hepatitis B crónica HBeAg-positivo genotipo H con tenofovir mas PEG-interferón alfa es altamente efectivo desde las 24 semanas. La carga viral indetectable DNA VHB se presentó en un 50% de los pacientes.

Palabras clave: PEG-interferon; tenofovir; hepatitis B; genotipo H

[Escribir texto]

## SUMMARY

Effectiveness of tenofovir plus PEG-interferon treatment at 24 weeks among Hepatitis B virus genotype H infected patients.

Objective. Describe Effectiveness of tenofovir plus PEG-interferon alfa treatment at 24 weeks among Hepatitis B virus genotype H infected patients.

Material and Methods. We performed a cases series retrospective study of patients with HBV infection; eligible patients were those positive for HBsAg for longer than 6 months; positive for HBeAg and had had raised serum concentrations of alanine aminotransferase (ALT; twice the upper limit normal) before enrollment. Patients seen from January 2008 to October 2010 at Hospital de Infectología, "La Raza" National Medical Center in México City were included. Patients started therapy with 100 µg/week pegylated interferon alfa-2b and tenofovir 300 mg/day for 24 weeks. Reasons for exclusion were: presence of serum antibodies against hepatitis C virus, hepatitis D virus, or HIV; pregnancy or inadequate contraceptive method. The study had a primary measure of effectiveness assessed after 24 weeks of treatment-free follow-up: suppression of HBV DNA to levels below 60 IU/ml as a primary endpoint. Secondary endpoints were HBeAg seroconversion (defined by the loss of HBeAg and the presence of anti-HBe antibody) and HBsAg seroconversión (defined by the loss of HBsAg and the presence of anti-HBs antibody). Proportions, means, medians, cumulative incidence and relative risk (RR) with 95% confidence interval (95%CI) were calculated.

Results. We enrolled 20 patients, 60% were male; The mean ( $\pm$  SD) age was  $32 \pm 13$  years old. The median basal viral load was 897,000 IU/mL (interquartile range 1,654; 961,650). Primary endpoint was present in 50% of H genotype (95% CI 25.6%-74.4%). Cumulative incidence of loss of HBeAg and HBsAg were 28% (95%CI 7%-52%) and 15% (95%CI 3%-37%) respectively.

Conclusions. Tenofovir plus pegylated interferon alfa treatment is effective for patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Undetectable DNA HBV viral load was obtained in 50% at 24 weeks of treatment in H/HBV genotype.

Key words: PEG-interferon; tenofovir; hepatitis B; H genotype

## INTRODUCCIÓN

La infección por virus de hepatitis B (HBV, hepatitis B virus) es un problema importante de salud pública. Alrededor de un tercio de la población mundial tiene evidencia serológica de infección pasada o presente con el HBV (1), y se estima que 400 millones de personas en el mundo tienen infección crónica; cada año un estimado de 500,000 personas muere por cirrosis o carcinoma hepatocelular (HCC) causados por la infección crónica y un adicional de 40,000 muere por hepatitis B aguda (2).

El genoma del HBV está formado por una molécula de DNA circular de doble cadena de 3,2 Kb. La polimerasa viral está unida covalentemente al 5' de la cadena corta. El genoma viral codifica para 4 regiones abiertas de transcripción (ORFs: *S*, *C*, *P* y *X*), ORF *S* codifica para las proteínas de superficie (HBsAg). ORF *C* codifica para la nucleocápside o *core* (HBcAg) y el antígeno e (HBeAg), ORF *P* para la polimerasa y ORF *X* para la proteína transactivadora transcripcional (3). Con base en la divergencia de la secuencia del genoma completo mayor al 8%, el HBV se ha clasificado en genotipos designados de la A a la I (4). La distribución de los genotipos de HBV está delimitada geográficamente; el genotipo A es frecuente en el noreste de Europa, África sub-Sahariana, India y en Norte, Centro y Sudamérica, el genotipo B y C son comunes en el sureste de Asia y Oceanía, el genotipo D es prevalente en el área del mediterráneo, Asia central y Sudamérica. El genotipo E está restringido al oeste de África y el F se encuentra en Centro y Sudamérica. La distribución de Genotipo G aun no ha sido bien determinada. El genotipo H predomina en México y Centroamérica y recientemente se ha descrito el genotipo I en Laos y Francia (5).

La infección crónica por HBV tiene un curso complicado, sin embargo se han definido tres fases: inmunotolerancia, inmunoactiva e inactiva. Los pacientes que están en la fase de inmunotolerancia son HBeAg-positivo, tienen niveles altos de HBV DNA en más de 20,000 UI/ml; esta fase puede durar desde pocos años hasta 30 años, durante esta fase no existe o hay mínima inflamación hepática o fibrosis.

[Escribir texto]

La fase inmunoactiva se caracteriza por elevación en los niveles de ALT y de HBV DNA por arriba de 2,000 UI/ml, la inflamación hepática activa se presenta con o sin fibrosis, los pacientes pueden ser HBeAg-positivos o HBeAg-negativo/anti-HBe-positivos, en esta fase el sistema inmune del huésped reconoce al HBV como extraño e inicia una respuesta inmune que resulta en daño hepático; en personas que son HBeAg-positivo, los niveles de HBV DNA pueden disminuir progresivamente resultando en la conversión de HBeAg a anti-HBe. La fase inactiva se caracteriza por la ausencia de HBeAg y la presencia de anti-HBe, niveles normales de ALT, HBV DNA menor a 2,000 IU/ml y mejoría en la fibrosis e inflamación hepática. (6)

Cada vez existe más evidencia en relación a la influencia del genotipo y subgenotipo del HBV sobre la enfermedad hepática. En cohortes asiáticas el genotipo C ha sido asociado con alta frecuencia de cirrosis o HCC y una débil respuesta al tratamiento con interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) comparado con el genotipo B (7). Un estudio clínico aleatorizado Europeo demostró que pacientes infectados con HBV genotipos A y B responden significativamente mejor al PEG-interferon- $\alpha$  solo o en combinación con lamivudina comparado con pacientes infectados con HBV genotipos C y D (8) El genotipo A1 se ha asociado a HCC en hombres jóvenes, HBeAg-negativo/anti-HBe-positivo, bajos niveles de HBV DNA y rara vez cirrosis. El genotipo A2 se ha asociado a HCC en personas mayores. Comparado con el genotipo D, el A2 se asocia con mayor riesgo para desarrollar HCC. El genotipo B se ha dividido en dos grupos principales Bj (B1 y B6) encontrado en Japón y Ba (B2-B5) encontrado en el resto de Asia. Ba se asociado a edad tardía en el momento de la seroconversión y alto riesgo para HCC. Estudios clínicos prospectivos y poblacionales han demostrado que el HBV genotipo C está asociado en forma independiente a un alto riesgo de desarrollar HCC comparado con los genotipo A2, Ba, Bj y D (6). En población nativa de Alaska el HBV/D se asocio significativamente al desarrollo de HCC comparado con HBV/A, B y C (9).

En nuestro país se conoce poco a cerca de la epidemiología molecular del HBV, un estudio publicado en 1998 demostró que el genotipo F es predominante en



[Escribir texto]

México (10); sin embargo recientemente se informó que ese genotipo F es una cepa divergente, al grado de que un nuevo genotipo se deriva del él, este nuevo genotipo ha sido designado como H (11). Por lo tanto, algunas cepas divergentes clasificadas como genotipo F podrían clasificarse actualmente como HBV genotipo H. En 2006 en un estudio realizado en Durango, México, de un total de 49 HBV aislados, el genotipo H se encontró en 36 (73.5%), mientras que los genotipo G, A, D y F se encontraron en 5 (10.2%), 4 (8.2%), 3 (6.1%) y 1 (2.0%) respectivamente, contrastando con lo reportado anteriormente, ya que en este estudio el genotipo H fue predominante mientras que el genotipo F casi no estuvo presente. Este importante cambio en la distribución de los genotipos de HBV en México se explica por el reciente descubrimiento de que el genotipo H es una cepa cercanamente relacionado al genotipo F. La prevalencia del genotipo H en nuestro país es la más alta reportada en el mundo. En este estudio el genotipo H fue predominante en pacientes con hepatitis, personas con VIH y pacientes en hemodiálisis; además, el genotipo H fue responsable del 50% de infecciones en pacientes con SIDA. Por su parte el genotipo G fue responsable de la otra mitad de infecciones en los pacientes con SIDA. Es interesante el hallazgo en este estudio de que el genotipo G se encontró sin co-infecciones, ya que el genotipo G frecuentemente se asocia a co-infección con el HBV genotipo A. además, en este estudio se encontró la mutación del precore solo en el genotipo G y A (12).

El HBV/G, identificado originalmente en Georgia (EU) y Francia, tiene una inserción de 36 bp en el codón 2 del gen C y 2 del codón de parada de la región pre-C lo cual previene la transcripción de HBeAg (4). El primer HBV/G aislado en México fue en un trabajador sexual (13). En un estudio realizado en Guadalajara, México, se analizó la distribución de los genotipos de HBV en pacientes infectados distribuidos en dos grupos de riesgo: pacientes con enfermedad hepática y hombres que tienen sexo con otros hombres (MSM), en ambos grupos el genotipo HBV/H fue el más prevalente. El genotipo G estuvo presente solo en el grupo de MSM con una frecuencia del 28% y siempre co-infectados con otros genotipos (HBV/H y HBV/A), este fue el primer reporte que documentó la co-infección del genotipo G con otras cepas además de la A, sugiriendo que el HBV genotipo G se

[Escribir texto]

asocia con vías específicas de transmisión y siempre en co-infección con otros genotipos (14)

Se requiere de una evaluación adecuada para decidir en quien y cuando iniciar tratamiento, la cual incluye determinar la severidad del daño hepático a través de marcadores bioquímicos, detección y determinación de niveles de HBV DNA, disposición del paciente a ser tratado, coinfección con otros virus hepatotrópos (HCV, HDV), VIH, presencia de comorbilidades y efectos adversos del tratamiento (15). El tratamiento debe ser iniciado en pacientes con enfermedad hepática activa o avanzada o en quienes se predice tendrán mayor riesgo de cirrosis y HCC (16). Los pacientes con hepatitis B crónica (HBC) inactiva no son candidatos a tratamiento. Aquellos con enfermedad leve, es decir, con evidencia de fibrosis con un escore de 2 o menos en la escala de Ishak o Metavir, o un escore de 1 en la escala de Knodell, con niveles de ALT persistentemente menores a dos veces el límite superior normal, se puede postergar el tratamiento con monitoreo bioquímico y serológico cada 3 a 6 meses (17).

Cinco agentes orales han sido aprobados para el tratamiento de la HBC, los cuales varían en cuanto a potencia virológica, eficacia clínica, barrera contra resistencia y efectos adversos. Lamivudina a una dosis de 100 mg diarios durante 52 semanas resulta en la supresión de HBV DNA en promedio de 5.5 log<sub>10</sub> en pacientes HBeAg-positivo, y en 4.7 log<sub>10</sub> en pacientes HBeAg-negativos. Al año de tratamiento las tasas de seroconversión son de aproximadamente 20%, HBV indetectable (<10<sup>2</sup> copias/ml) en 36-34% con HBeAg-positivo y 60-73% con HBeAg-negativo, y mejoría en la histología hepática en 50%-65% de los pacientes, la seroconversión del HBsAg es rara (18-23). Es bien tolerada por el paciente, sin embargo se asocia, como otros antivirales con una elevación marcada de ALT durante y aun después del tratamiento. Aunque lamivudina tiene el más extenso record de seguridad, su uso actual es limitado debido a la alta frecuencia de resistencia (cerca del 30% en el primer año y cerca del 70% al final de 5 años) (24). Adefovir, menos potente que lamivudina y que los otros agentes orales recién introducidos pero de mayor barrera genética, suprime el HBV DNA en 3.5-4 log<sub>10</sub>;

[Escribir texto]

lleva a HBV DNA indetectable en solo 13%-21% (HBeAg-positivo) y de alrededor de 50%-65% (HBeAg-negativo) de los pacientes. Suprime lentamente el HBV DNA; y es menos común que induzca la serconversión del HBeAg (12%) a 48 semanas de tratamiento (25-27). Sus ventajas incluye resistencia limitada durante 1-2 años de tratamiento, ausencia de resistencia cruzada con lamivudina y otros análogos L-nucleósidos, por lo tanto, valioso en el tratamiento en hepatitis crónica resistente a lamivudina (28,29), una dosis diaria de 10 mg es segura, a altas dosis se ha reportado nefrotoxicidad (acidosis tubular renal) (25). Entecavir a una dosis de 0.5 mg fue comparado con 100 mg de lamivudina en pacientes con fallo a tratamiento previo con IFN, encontrando ser superior a lamivudina en el grado de supresión de HBV DNA en 6.9 vs. 5.5 log<sub>10</sub> copias/ml (HBeAg-positivo) y de 5.0 vs. 4.5 log<sub>10</sub> copias/ml (HBeAg-negativo). Se ha asociado con caída más frecuente del HBV DNA a niveles indetectables comparado con lamivudina en 67% vs. 36% (HBeAg-positivo) y en 90% vs. 72% (HBeAg-negativo); la mejoría histológica se logro en 72% comparado con 62% de pacientes tratados con lamivudina. Las tasas de serconversión no difieren entre estos dos agentes, 21% vs. 18% (20,21). Entecavir tiene una alta barrera de resistencia ( $\leq 1\%$ ) en un periodo de 4 años (30). A dosis de 1 g entecavir es activo y aprobado para su uso en HBV resistente a lamivudina (31). Telbivudina fue comparado con lamivudina en pacientes HBeAg-positivo, al final del primer año de tratamiento telbivudina (600 mg/día) fue superior a lamivudina (100 mg/día) en la supresión de HBV DNA a niveles indetectables (60% vs. 40%), en lograr mejoría histológica (65% vs. 56%), pero no en mejoría bioquímica (77% vs. 75%) o respuesta serológica (conversión de HBeAg en 23% vs. 22%). En pacientes HBeAg-negativo, telbivudina fue superior a lamivudina en la supresión de HBV DNA a niveles indetectables (88% vs. 71%) pero no en lograr mejoría histológica (67% vs. 66%) o bioquímica (74% vs. 79%). Estas respuestas se mantuvieron durante el segundo año de tratamiento, y la seroconversión de HBeAg incremento a un 30% al final de segundo año. Es este estudio se reportó resistencia a telbivudina en 5% de pacientes HBeAg-positivo (lamivudina 11%) y de solo 2% en pacientes HBeAg-negativo (lamivudina 11%) (32). Tenofovir (300 mg/día), el más recientemente aprobado para tratamiento de

[Escribir texto]

la HBC, se comparó con adefovir (10 mg/día) en pacientes con HBC HBeAg-positivo y HBeAg-negativo. En pacientes HBeAg-positivo tenofovir redujo el HBV DNA a niveles indetectables en 80% de los pacientes vs. 13% en el grupo de adefovir. Se obtuvieron resultados similares en mejoría histológica, seroconversión del HBeAg, un hallazgo importante fue la seroconversión del HBsAg en 3% de los pacientes durante las primeras 48 semanas de tratamiento (27). En pacientes HBeAg-positivo al final de 2 años de tratamiento continuo la seroconversión de HBeAg incremento a 27% y para el HBsAg incremento a 6% (33). En los pacientes HBeAg-negativo al final de primer año de tratamiento tenofovir redujo los niveles de HBV DNA a indetectable en 95% comparado con adefovir con un 64% de pacientes. No se registro evidencia de resistencia con tenofovir durante 2 años de tratamiento (34). Basados en la superioridad en la eficacia y resistencia en estudios clínicos, entecavir y tenofovir han sido reconocidos como los mejores agentes para tratamiento de primera línea, eclipsando a lamivudina, telbuvudina y adefovir (35).

El PEG-interferón alfa es el único fármaco autorizado para el tratamiento de la hepatitis B con propiedades inmunomoduladoras y antivirales. Las ventajas potenciales del interferón comparado con análogos nucleótidos incluyen que carece de resistencia, un curso de tratamiento finito y definido y altas probabilidades de pérdida del HBsAg. Aproximadamente 30% de los pacientes HBeAg-positivo y un 40% de pacientes HBeAg-negativo tienen una respuesta virológica significativa (seroconversión del HBeAg y HBV DNA con niveles por debajo de 20 000 copias/ml) 6 meses después de completar un periodo de tratamiento de 48 meses con PEG-interferon alfa-2a; estas respuestas permanecen en 80% y 50% respectivamente, cuando se evalúan varios años después. En pacientes HBeAg-positivo infectados con genotipo A tienen mayores tasas de pérdida de HBeAg y HBsAg, mientras que en pacientes con HBeAg-negativo infectados con genotipo D tienen la menor tasa de respuesta al tratamiento con IFN. El seguimiento a largo plazo de la respuesta virológica ya sea con interferón estándar o PEG-interferón ha demostrado un incremento progresivo en la tasa de pérdida de HBsAg, particularmente en pacientes que son

[Escribir texto]

inicialmente HBeAg-positivos. Sus efectos secundarios más frecuentes son leucopenia y trombocitopenia, más comunes en pacientes con enfermedad avanzada e hiperesplenismo. También se ha reportado una alta incidencia de infecciones bacterianas. El interferón está contraindicado en pacientes con cirrosis descompensada. En conclusión PEG-interferón alfa tiene lugar como tratamiento de primera línea para hepatitis B en pacientes seleccionados cuidadosamente con base a los niveles pretratamiento de HBV DNA y aminotransferasas, consideraciones de seguridad farmacológica y genotipo viral (36).

La terapia combinada ha mostrado reducir la tasa de resistencia en pacientes con HBC pero solo cuando se usan agentes con baja barrera de resistencia como lamivudina y adefovir. La terapia combinada puede lograr mayores grados de supresión de HBV DNA, pero esto no se ha asociado con mayores tasas de seroconversión (HBeAg o HBsAg) comparado con terapia con un solo agente. Los beneficios de la terapia combinada todavía tienen que ser demostrados con los agentes nuevos asociados a alta barrera de resistencia (tenofovir, entecavir). El uso de combinaciones de tratamiento se recomienda en grupos específicos de pacientes: aquellos con cirrosis descompensada, coinfectados con VIH-HBV en tratamiento antirretroviral, trasplante hepático y con infección por HBV con resistencia farmacológica. (37).

Los objetivos de tratamiento a corto plazo son reducir la carga viral, disminuir los niveles séricos de aminotransferasas, reducir la necroinflamación hepática; a largo plazo, los objetivos son prevenir la progresión a cirrosis y HCC y en última instancia mejorar la supervivencia (18). Tradicionalmente el objetivo principal del tratamiento es la pérdida de HBeAg y la ganancia de anti-HBe, ya que la seroconversión se ha asociado con un pronóstico favorable a largo plazo después de un tratamiento exitoso de IFN- $\alpha$ . La pérdida del HBsAg se ha asociado a un pronóstico favorable, sin embargo raramente se logra con las terapias actuales. La supresión de la replicación viral mediante la determinación de los niveles séricos de HBV DNA se ha considerado como el principal objetivo de tratamiento, principalmente si esta se mantiene después de terminado el tratamiento.

[Escribir texto]

Finalmente, la biopsia hepática, frecuentemente considerada como el gold estándar, es invasiva, susceptible de error en la toma de la muestra y, puede tomar varios años para observar cambios significativos, por lo que en la actualidad no es un biomarcador para la evaluación del tratamiento en hepatitis B (38).

De acuerdo a la evidencia antes presentada, la evolución de la enfermedad hepática aguda o crónica en la infección por HBV, así como la respuesta a tratamiento, puede estar influenciada dependiendo de genotipo infectante. Debido a la distribución geográfica de los diversos genotipos, los análisis comparativos se han restringido a los genotipos predominantes, llámese genotipo B vs. C en Asia, A vs. D en Europa, solo pocos estudios multinacionales ha comprado más de 2 genotipos. En nuestro país hasta el momento no hay antecedentes en la literatura médica en relación a la respuesta de tratamiento en la hepatitis crónica por estos genotipos, por lo que en el presente trabajo de investigación evaluaremos la respuesta al tratamiento combinado con PEG-interferón alfa mas tenofovir en pacientes con hepatitis crónica por virus de hepatitis B genotipo H.

[Escribir texto]

## MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal de serie de casos de tipo descriptivo, observacional en pacientes ambulatorios con diagnóstico de infección crónica por el virus de hepatitis B, genotipo H con derechohabencia al Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México que fueron valorados en forma subsecuente en la consulta externa del periodo comprendido enero de 2008 a noviembre del 2010. Se incluyeron al estudio a través de un muestreo consecutivo a pacientes del sexo femenino o masculino con edad entre 16 y 65 años, con diagnóstico de infección crónica por el virus de hepatitis B (HBeAg y HBsAg positivos) genotipo H, Evidencia de DNA de VHB > 2 000 UI/ml (10,000 copias/ml), niveles de alaninoaminotransferasa por arriba de valor normal alto indicado por el laboratorio, sin experiencia a tratamiento para hepatitis B con enfermedad hepática compensada. Se excluyeron pacientes con coinfecciones por virus de hepatitis C, hepatitis D y VIH. La efectividad del tratamiento se evaluó a través de la negativización de la carga viral (definida como la pérdida de reactividad al DNA HBV) como objetivo primario y a través de la seroconversión del HBeAg (pérdida de HBeAg y presencia del anti-HBeAg) y del HBsAg (pérdida del HBsAg y presencia de anti-HBsAg) como objetivos secundarios. Una vez aprobado el protocolo por el comité de investigación se realizó la revisión de los expedientes clínicos disponibles de pacientes que cumplieron los criterios de selección y que completaron 24 semanas de tratamiento. El análisis de los datos se realizó a través de pruebas estadísticas como medias de tendencia central, incidencia acumulada y RR con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

[Escribir texto]

## RESULTADOS

Nuestro estudio incluyó un total de 20 pacientes, 60% fueron del sexo masculino; en el 18 (90%) se encontró el genotipo H y en 2 (10%) se encontró el genotipo F. El promedio de edad ( $\pm$ SD) fue de  $32 \pm 13$  años. La mediana de la carga viral basal fue de 897,000 IU/ml (rango intercuartil 1,654; 961,650). El objetivo primario se presentó en el 50% (IC 95%, 25%-74%). No se detectaron mutaciones de resistencia. En ningún paciente con genotipo F se presentó el objetivo primario. La incidencia acumulada en la seroconversión del HBeAg fue del 28% (IC 95%, 7%-52%) y en la seroconversión del HBsAg fue del 15% (IC 95%, 3%-37%). (Fig 1). Las principales características bioquímicas se presentan en la tabla 1.

Los pacientes quienes presentaron el objetivo primario tenían las cargas virales más bajas ( $611,153,002$  UI/ml  $\pm 1,833,317$  vs.  $1,306,611,700$  IU/ml  $\pm 956,876,429$ ;  $p= 0.004$ ) y niveles bajos de fosfatasa alcalina ( $95 \pm 33$  vs.  $171 \pm 101$ ;  $p= 0.048$ ) y altos niveles de albumina ( $4.8 \pm 0.46$  vs  $4.4 \pm 0.36$ ;  $p=0.04$ ) (Tabla 2).

Los pacientes que presentaron más de uno de los objetivos secundarios tenían niveles más bajos de AST ( $60 \pm 12$  vs.  $76 \pm 34$  UI/ml;  $p=0.033$ ) y de ALT ( $71 \pm 19$  vs.  $106 \pm 41$  IU/ml;  $p=0.023$ ) comparados con los que no presentaron ningún objetivo secundario (Tabla 3). Una carga viral  $< 650,000,000$  UI/ml se asoció con el objetivo primario (RR 2.96 [IC 95%, 1.12-7.85]). Los niveles de creatinina  $>1$  mg/dl se asociaron a una buena respuesta al tratamiento (RR 4.0 [IC 95%, 1.11-14.35]) (tabla 4).



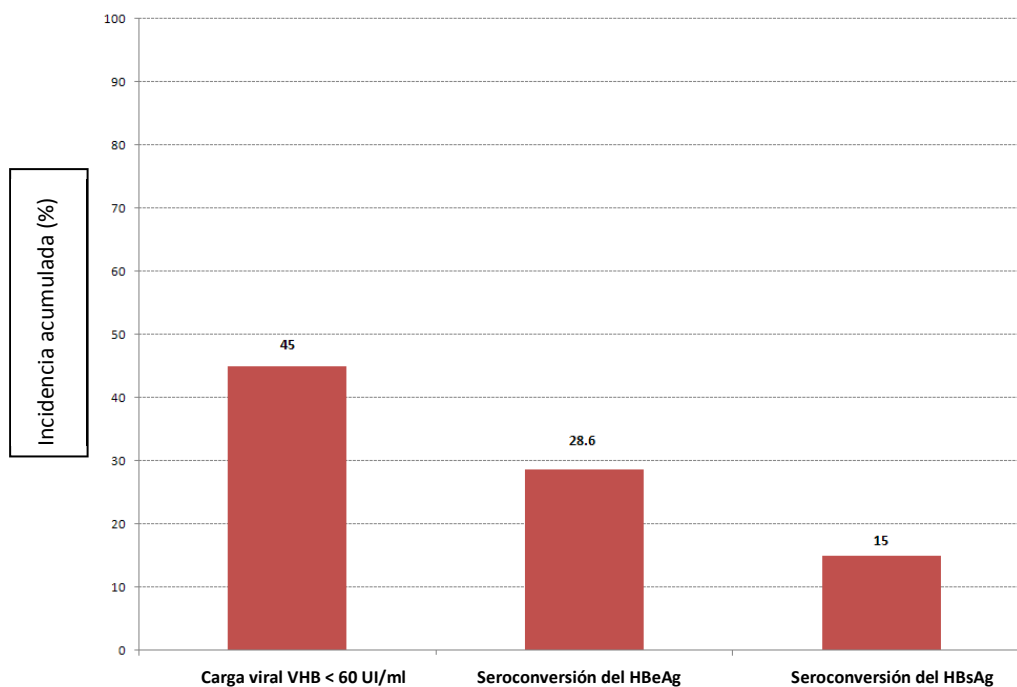
[Escribir texto]

Tabla 1. Características basales y a las 24 semanas en pacientes con infección por VHB

Característica	Basal	24 semanas	P
Hemoglobina (g/dl)	13.6 ± 2.6	13.2 ± 2.3	0.214
Leucocitos (mil/ml)	6.5 ± 2.9	5.3 ± 2.4	0.069
Plaquetas (mil/ml)	193 ± 86	200 ± 105	0.795
Glucosa (mg/dl)	115 ± 79	108 ± 63	0.333
Creatinina (mg/dl)	3.8 ± 5.7	3.9 ± 5.8	0.781
Albumina (mg/dl)	4.6 ± 0.4	6.4 ± 9.3	0.398
AST (UI/ml)	43 ± 28	52 ± 38	0.154
ALT (UI/ml)	58 ± 36	58 ± 31	0.995
Fosfatasa alcalina (UI/ml)	135 ± 82	154 ± 110	0.060
Bilirrubina total (mg/dl)	0.6 ± 0.3	0.5 ± 0.3	0.578
Carga viral VHB	945,087,839 ± 460,492,350	17,210 ± 9,946	0.017*

Resultados presentados en ± SD. El valor de P por test de T de Student. \*p<0.05. AST, aspartato aminotransferasa; ALT alanino aminotransferasa; VHB virus de hepatitis B

Fig 1. Incidencia acumulada de efectividad a 24 semanas



[Escribir texto]

Tabla 2. Características asociadas a los pacientes que presentaron el objetivo primario

Característica	Con objetivo primario	Sin objetivo primario	p
Carga viral (UI/ml)	611,153,002 ± 1,833,317	1,306,611,700 ± 956,876,429	0.004
FA (UI/ml)	95 ± 33	171 ± 101	0.048
Albumina (mg/dl)	4.8 ± 0.46	vs 4.4 ± 0.36	0.04

FA; fosfatasa alcalina

Tabla 3. Características asociadas a los pacientes que presentaron los objetivos secundarios

Característica	Uno o más de los objetivos secundarios	Sin objetivos secundarios	p
AST (UI/ml)	60 ± 12	76 ± 34	0.033
ALT (UI/ml)	71 ± 19	106 ± 41	0.023

AST, aspartato aminotransferasa; ALT alanino aminotransferasa FA; fosfatasa alcalina

Tabla 4. Características asociadas a respuesta favorable al tratamiento

Característica	RR	IC (95%)
Carga viral < 650,000,000 UI/ml	2.96	IC 95% 1.12-7.85
Niveles de creatinina < 1 mg/dl	4.0	IC 95% 1.11- 14.35

[Escribir texto]

## DISCUSION

Los objetivos principales del tratamiento anti-HBV son prevenir la progresión del daño hepático, el desarrollo de hepatocarcinoma y la muerte eventual. A la fecha no existen estudios controlados que demuestren el impacto del tratamiento sobre estos objetivos debido a que se requieren muchos años para que se desarrollen estas complicaciones y se requerirán observaciones a largo plazo para demostrar un beneficio, por lo que en este estudio se describió la efectividad del tratamiento antiviral en una serie de pacientes con hepatitis crónica infectados por el virus de hepatitis B genotipo H a través de objetivos a corto plazo como respuesta virológica, serológica y bioquímica, teniendo como objetivo primario la negativización de la carga viral y como objetivos secundarios la pérdida y seroconversión del HBeAg y del HBsAg. Las terapias actuales están aprobadas para su uso como monoterapia, sin embargo los tratamientos combinados ofrecen múltiples ventajas en comparación con tratamientos simples. El PEG-interferón, que tiene efecto tanto antiviral como inmunomodulador y los agentes orales, que actúan a nivel de la polimerasa, alteran en diferente forma la replicación viral y no tienen resistencia cruzada, siendo razonable entonces el empleo de terapia combinada a base de drogas con mecanismo de acción diferentes. No se ha estudiado previamente la combinación de agentes con alta barrera de resistencia aprobados recientemente como tenofovir mas interferón como terapia inicial, más aun, no hay antecedentes en la literatura del empleo de estas modalidades de tratamiento en genotipos específicos del HBV, por lo que en este estudio se describe la efectividad del tratamiento combinado con tenofovir mas peginterferon como tratamiento inicial en pacientes con hepatitis B crónica infectados por el genotipo H/HBV.

Janssen et al en un estudio de 52 semanas de seguimiento con terapia a base de PEG-interferon mas lamivudina reportó la negativización de la carga viral en el 9% en genotipos A, B,C y D(8), un porcentaje mucho menor al demostrado en nuestro trabajo a pesar de la administración un curso más corto de tratamiento, probablemente debido al uso en nuestros pacientes de nuevos agentes de alta

[Escribir texto]

potencia como tenofovir, además del factor que puede jugar el genotipo infectante en la respuesta al tratamiento. En cuanto a la seroconversión del HBeAg lo reportaron en 29% y del HBsAg en 7% similares a los encontrados en nuestro estudio.

Lau *et al.*, en un grupo de estudio con PEG-interferon 100 µg más lamivudina a 48 semanas con 272 pacientes la negativización de la carga viral se logró en 14%, también significativamente menor en comparación con nuestros resultados. La seroconversión del HBeAg se reportó en 24%, similar a nuestro estudio, sin embargo la pérdida del HBsAg fue de 0%(39), contrastando importantemente con el 15% alcanzado en nuestros pacientes. El incremento en la dosis de PEG-interferón en este estudio no modificó significativamente los resultados. Es importante señalar la diferencia en el número de sujetos de estudio.

Chan *et al.*, en el grupo de estudio PEG-interferon a 32 semanas más lamivudina a 52 semanas en 50 pacientes se negativizó la carga viral en 6%, y la seroconversión de HBeAg en 36% con pérdida del HBsAg 2% (40). Nuevamente observamos que la proporción de pacientes que logran negativizar la carga viral es mucho menor, con diferencias menos contrastantes en la serconversión de HBeAg y HBsAg.

En pacientes con HBeAg negativo Marcellin *et al.*, en el grupo de lamivudina sola a 52 semanas en 181 pacientes la carga viral indetectable se logró solo en 7%, con pérdida del HBsAg 0%. En el grupo PEG-interferon solo, a 48 semanas en 177 pacientes la carga viral indetectable se elevó al 19%, con pérdida del HBsAg en 4% mientras que en el grupo de tratamiento combinado a 48 semanas en 179 pacientes la carga viral indetectable mejoró al 20%, y la pérdida del HBsAg se mantuvo en un 3%(41), demostrando así la superioridad de un tratamiento combinado y la diferencias sobre todo para negativización de la carga viral cuando se asocia un NUC de alta potencia como el utilizado en nuestros pacientes.

Piccolo P *et al.*, también en pacientes HBeAg-negativo, demostró la superioridad del tratamiento combinado con PEG-interferon mas adefovir a 48 semanas en 30

[Escribir texto]

pacientes alcanzando tasas de negativización de la carga viral hasta en 67% (42) de pacientes, situaciones comparables a nuestro estudio en cuanto a resultados y la asociación de PEG-interferón a un análogo nucleósido.

Las debilidades de nuestro estudio comprenden la ausencia de un grupo control y un número reducido de pacientes teniendo como principal fortaleza el hecho de ser el primer estudio que evalúa respuesta a tratamiento en el genotipo H. Aunque las guías de tratamiento recomiendan el uso de terapia combinada en pacientes con cirrosis descompensada, coinfección con VIH en tratamiento antirretroviral y en pacientes postransplante hepático, estas recomendaciones no están basadas en estudios controlados. Ya que actualmente se cuenta con un número limitado de opciones farmacológicas para pacientes con resistencias farmacológicas también se ha recomendado tratamiento combinado para minimizar el riesgo de multidrogoresistencia en terapias secuenciales.

En nuestro estudio la terapia inicial a base de tenofovir más PEG-interferon alfa mostró resultados satisfactorios para la reducción de la carga viral a indetectable y pérdida del HBeAg a 24 semanas por lo que deberán realizarse estudios controlados con grupos de tratamiento con monoterapia que sustenten los resultados obtenidos y que evalúen además la respuesta farmacológica sostenida postratamiento.

[Escribir texto]

## **CONCLUSIONES**

El tratamiento antiviral combinado con tenofovir mas PEG-Interferon como esquema de primera línea en pacientes sin experiencia previa farmacoterapia con hepatitis B crónica infectados por el genotipo H es efectivo para negativizar la carga viral y seroconvertir el HBeAg. La carga viral indetectable se logró en el 50% de los pacientes. Niveles bajos de AST, ALT y carga viral son factores asociados a respuesta a tratamiento. Es necesario la realización de estudios controlados que corroboren los resultados lo aquí demostrados.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Alter MJ: Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide, *Journal of Hepatology* 2003; 39:S64–S69
2. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, Gareen IF, Grem JL, Inadomi JM, Kern ER, McHugh JA, Petersen GM, Rein MF, Strader DB, Trotter HT: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of Hepatitis B. *Hepatology*, 2009;49(5 Suppl):S4-S12
3. Liang TJ: Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology* 2009; 49:S13-S21.
4. Kato H, Orito E, Gish GR, Sugauchi F, Suzuki S, Ueda R, Miyakawa Y, Mizokami M: Characteristics of Hepatitis B Virus Isolates of Genotype G and Their Phylogenetic Differences from the Other Six Genotypes (A through F) *Journal of virology*, 2002; 12:6131–6137
5. Miyakawa Y, Mizokami M: Classifying Hepatitis B Virus Genotypes. *Intervirology* 2003;46:329–338
6. McMahon BJ: The Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *HEPATOLOGY* 2009;49:S45-S55.
7. Tanaka Y, Mizokami M: Genetic Diversity of Hepatitis B Virus as an Important Factor Associated with Differences in Clinical Outcomes. *The Journal of Infectious Diseases* 2007;195:1–4.
8. Janssen HL, Zonneveld MV, Senturk H, Zeuzem S, Akarca US, Cakaloglu Y, Simon C, So TM, Gerken G, de Man RA, Niesters HG, Zondervan P, Hansen B, Schalm SW: Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. *Lancet* 2005; 365: 123–29.
9. Livingston SE, Simonetti JP, McMahon BJ, Bulkow LR, Hurlburt KJ, Homan CE, Snowball MM, Cagle HH, Williams JL, Chulanov VP: Hepatitis B Virus Genotypes

[Escribir texto]

in Alaska Native People with Hepatocellular Carcinoma: Preponderance of Genotype F, *The Journal of Infectious Diseases* 2007; 195:5–11

10. Alvarado EC, Wyseur A, Herrera OF, et al: Therapies for Viral Hepatitis. London: International Medical Press, 1998: 35-41

11. Arauz RP, 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

12. Alvarado EC, Sablon E, Conde GC, Juárez FL, Ruiz ML, Aguilar BS: Molecular analysis of hepatitis B virus isolates of Mexico: Predominant circulation of hepatitis B virus genotype H. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6540-6545

13. Sánchez LV, Maldonado M, Bastidas-Ramírez BE, Norder H, Panduro A: Genotypes and S gene variability of hepatitis B virus Mexican strains. *J Med Virol* 2002; 68: 24–32.

14. Sánchez LV, Tanaka Y, Maldonado M, Mizokami M, Panduro A: Difference of Hepatitis B Virus Genotype, distribution in Two Groups of Mexican Patients with Different Risk Factors. High Prevalence of Genotype H and G. *Intervirol* 2007;50:9–15.

15. Patrick Marcellin, Geoffrey Dusheiko, Fabien Zoulim: EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B, *Journal of Hepatology* 2009; 50:227–242

16. Degertekin B, Lok A S: Indications for Therapy in Hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S129-S137.

17. Ghany M G, Doo E C: Assessment and Management of Chronic Hepatitis B *Infect Dis Clin N Am*; 20 (2006) 63–79

18. Lai Lai CL, Chien RN, Leung NW, Chang TT, Guan R, Tai DI, Ng KY, Wu PC, Dent JC, Barber J, Stephenson SL, Gray DF: A one-year trial of lamivudine for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1998; 339:61-68.



[Escribir texto]

19. Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z, Crowther L, Condreay LD, Woessner M, Rubin M, Brown NA: Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999;341:1256-1263.

20. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, Lok AS, Han KH, Goodman Z, Zhu J, Cross A, DeHertogh D, Wilber R, Colonno R, Apelian D; BEHoLD AI463022 Study Group. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-1010.

21. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, DeHertogh D, Wilber R, Zink RC, Cross A, Colonno R, Fernandes L; BEHoLD AI463027 Study Group. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-1020.

22. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, Chen Y, Heathcote EJ, Rasenack J, Bzowej N, Naoumov NV, Di Bisceglie AM, Zeuzem S, Moon YM, Goodman Z, Chao G, Constance BF, Brown NA: Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *NEngl J Med* 2007;357:2576-2588.

23. Tassopoulos NC, Volpes R, Pastore G, Heathcote J, Buti M, Goldin RD, Hawley S, Barber J, Condreay L, Gray DF: Efficacy of lamivudine in patients with hepatitis B e antigen-negative/hepatitis B virus DNA-positive (precore mutant) chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999;29:889-896.

24. Chang TT, Lai CL, Chien RN, Guan R, Lim SG, Lee CM, Ng KY, Nicholls GJ, Dent JC, Leung NW: Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1276-1282.

25. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, Jeffers L, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-816.

[Escribir texto]

26. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim SG, Goodman Z, Wulfsohn MS, Xiong S, Fry J, Brosgart CL: Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:800-807.

27. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kuras OO, Shiffman ML, Trinh H, Washington MK, Sorbel J, Anderson J, Snow-Lampart A, Mondou E, Quinn J, Rousseau F: Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455.

28. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, Moorat A, Gardner S, Woessner M, Bourne E, Brosgart CL, Schiff E: Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2004;126:81-90.

29. Peters MG, Hann Hw H, Martin P, Heathcote EJ, Buggisch P, Rubin R, Bourliere M, Kowdley K, Trepo C, Gray Df D, Sullivan M, Kleber K, Ebrahimi R, Xiong S, Brosgart CL: Adefovir dipivoxil alone or in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2004;126:91-101.

30. Colonno RJ, Rose RE, Pokornowski K, Baldick CT, Eggers B, Yu D, et al. Four-year assessment of ETV resistance in nucleoside-naive and lamivudine refractory patients [Abstract]. *J Hepatol* 2007;46 (Suppl. 1):S294.

31. Sherman M, Yurdaydin C, Sollano J, Silva M, Liaw YF, Cianciara J, Boron-Kaczmarek A, Martin P, Goodman Z, Colonno R, Cross A, Denisky G, Kreter B, Hindes R; AI463026 BEHoLD Study Group: Entecavir for treatment of lamivudine-refractory, HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2006;130:2039-2049.

[Escribir texto]

32. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, Heathcote EJ, Manns M, Bzowej N, Niu J, Han SH, Hwang SG, Cakaloglu Y, Tong MJ, Papatheodoridis G, Chen Y, Brown NA, Albanis E, Galil K, Naoumov NV: 2-Year GLOBE Trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-495.

33. Heathcote EJ, Gane EJ, de Man RA, Chan S, Sievert W, Mauss S, Marcellin P, Sorbel J, Anderson J, Mondou E, Quinn J, Rousseau F: Two year tenofovir fumarate (TDF) treatment and adefovir dipivoxil (ADV) switch data in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B (study 103), preliminary report [Abstract]. *Hepatology* 2008;48(Suppl): 376A.

34. Snow-Lampart A, Chappell BJ, Curtis M, Zhu Y, Heathcote EJ, Marcellin P, Esoda KB: Week 96 resistance surveillance for HBeAg positive and negative subjects with chronic HBV infection randomized to receive tenofovir DF 300 mg qd. *Hepatology* 2008;48(Suppl):745A.

35. Dienstag JL: Benefits and Risks of Nucleoside Analog Therapy for Hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S112-S121

36. Perrillo R: Benefits and Risks of Interferon Therapy for Hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S103-S111.

37. Terrault NA: Benefits and Risks of Combination Therapy for Hepatitis B. *Hepatology* 2009;49:S122-S128.

38. Feld JJ, Wong DK, Heathcote EJ: Endpoints of Therapy in Chronic Hepatitis B, *Hepatology* 2009;49:S96-S102.

39. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2005;352:2682-2695.

40. Chan HL, Leung NW, Hui AY, Wong VW, Liew CT, Chim AM, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005;142:240-250.

[Escribir texto]

41. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351:1206-1217.

42. Piccolo P, De Melia L, Bandiera F, Piras MR, Antonucci G, Nosotti L, et al. Peginterferon alpha-2a plus adefovir dipivoxil vs. peginterferonalpha-2a monotherapy for 48 weeks in HBeAg-negative chronic hepatitis B: final results of the PEG for B randomized multicenter trial. *Gastroenterology* 2008;134:A760.