



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

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

**EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO A 24 SEMANAS
CON TDF/FTC/EFV Y TDF/FTC/LPV/RTV MÁS PEG-IFN
 α EN PACIENTES CON VIRUS DE HEPATITIS B
CRÓNICA CO-INFECTADOS CON VIH**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO ROQUE GOMEZ

ASESORES:

DR. JOSE ANTONIO MATA MARIN

DR. JESUS GAYTAN MARTINEZ

DR. ENRIQUE ALCALA MARTINEZ





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 División de Educación

Dra. Olga Lidia Vera Lastra
Titular del curso universitario en Medicina Interna

Dr. Marco Antonio Roque Gómez
Médico Residente Cuarto Año

Número de Registro de Estudio R-2011-35021-6

INDICE

1. Resumen	4
2. Introducción	8
3. Material y métodos	14
4. Resultados	15
5. Discusión	18
6. Conclusiones	22
7. Bibliografía	23

Resumen

“Efectividad del tratamiento a 24 semanas con TDF/FTC/EFV y TDF/FTC/LPV/RTV más PEG-IFN α en pacientes con virus de hepatitis B crónica co-infectados con VIH en México”

Antecedentes. Se ha reportado que en México los genotipos H y G son los más comunes, en pacientes coinfectados la respuesta a tratamiento de estos genotipos no se conoce.

Objetivo. El objetivo de este estudio fue determinar la efectividad del tratamiento a 24 semanas con TDF/FTC/EFV y TDF/FTC/LPV/RTV más PEG-IFN α en pacientes con hepatitis B crónica co-infectados con VIH en México.

Material y métodos. Realizamos un estudio de cohorte en pacientes coinfectados con hepatitis B crónica HBeAg positivo coinfectados con VIH, se asignaron a dos grupos, uno tratado con efavirenz 600 mg diario y otro con lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día, ambos esquemas con tenofovir/emtricitabina 300/200 mg/diario, más 100 μ g de interferón pegilado alfa-2b aplicado semanalmente por 24 semanas. Se incluyeron pacientes que acudieron de enero 2008 a septiembre 2010 al Hospital de Infectología del CMN La Raza en la ciudad de México. Se determinaron al inicio del estudio, a las 4, 12, y 24 semanas biometría hemática, pruebas de función hepática, CD4+, carga viral de VIH y VHB, panel serológico de VHB y genotipo. El objetivo primario de efectividad fue la supresión de la carga viral del DNA del VHB < 60 UI/ml a las 24 semanas. Los objetivos secundarios fueron seroconversión de HBeAg y HBsAg. La incidencia acumulada y riesgo relativo (RR) se determinó con 95% de intervalo de confianza.

Resultados. Se incluyeron 29 pacientes. Los genotipos fueron F en el 3.8%, A en 11.5%, G en 44.3% y H en el 42%. La edad media fue 33.2 años. La mediana de la carga viral basal fue de 2 930 000 UI/ml. Se detectaron en 6 (20%) mutación en VHB, 4 pacientes tenían la mutación M204V y L180M. 15 pacientes (51.7%) recibió el esquema de tratamiento con LPV/RTV, 14 pacientes (48.2%) recibieron el esquema con EFV. El rango intercuartil y la mediana de carga viral de VHB y RNA VIH fue menor a las 24 semanas comparados con las determinaciones basales, la carga viral de VHB basal de 2,930,000 IU/ml (168,956; 209,750,000 IU/ml) a < 60 UI/ml (< 60 ; 1,045 IU/ml), $p < 0.001$ y la carga viral RNA VIH 17,800 copias/ml (725; 412,750 copias/ml) a < 50 copias/ml (< 50 ; < 50 copias/ml), $p < 0.001$. Finalmente el recuento de linfocitos CD4+ no cambió con una determinación basal de 207 células/ml (86; 407 células/ml) a 296 células/ml (171 a 391 células/ml), $p = 0.355$.

El objetivo primario se presentó en 17 pacientes (50 %) (IC 95%, 29.7%-70.8%) [57% en el grupo EFV y en 60% en grupo LPV/RTV; p = 0.8]. La incidencia acumulada de pérdida del HBeAg y HBsAg fue en el 27% (95%CI 9.6%-45.6%) y 6.9% (95%CI 0.8%-22.8%) respectivamente. La hemoglobina <12.5 mg/dl (RR 3.28, 95% CI 1.17-9.21) y glucosa > 90 mg/dl (RR 2.29, 95% CI 1.25-4.21) se asociaron con una respuesta al tratamiento.

Conclusiones

Tenofovir/emtricitabina más efavirenz o lopinavir/ritonavir mas interferón pegilado alfa 2b son efectivos en el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica coinfectados con VIH. La carga viral indetectable se alcanzó en el 50% a 24 semanas de tratamiento en pacientes con genotipo G y H.

Palabras clave: hepatitis B; coinfección VIH, genotipo G y H.

Summary

Effectiveness at 24 weeks of tenofovir/emtricitabine and efavirenz or lopinavir/ritonavir plus pegylated interferon alfa-2b in HBV/HIV coinfecting patients in Mexico.

Background. It has been reported in Mexico, genotypes H and G like the most common; in HIV co-infected patients response to treatment of these genotypes is unknown.

Objective. The aim of the study was to determine the effectiveness at 24 weeks of tenofovir/emtricitabine and efavirenz or lopinavir/ritonavir plus pegylated interferon alfa-2b in HBV/HIV coinfecting patients in Mexico.

Material & Methods. We performed a prospective cohort study of patients with HIV/HBV co-infection, HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B were assigned to efavirenz 600 mg/daily or lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily both with tenofovir/emtricitabine 300/200 mg/daily, plus 100 µg/week pegylated interferon alfa-2b for 24 weeks. Patients seen from January 2008 to September 2010 at Hospital de Infectología, “La Raza” National Medical Center in México City were included. Patients were tested at beginning of study, 4, 12 and 24 weeks after with blood cell count, liver function test, CD4+ cells count, DNA HVB and RNA HIV viral load, HBV serologic panel and genotype test. 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. Secondary endpoints were HBeAg seroconversion (defined by the loss of HBeAg and the presence of anti-HBe antibody) and HBsAg seroconversion (defined by the loss of HBsAg and the presence of anti-HBs antibody). Cumulative incidence and relative risk (RR) with 95% confidence interval (95%CI) were calculated.

Results. We enrolled 29 men patients. HBV genotypes were F in 3.8%, A in 11.5%, and 42.3% to G and H respectively. The mean (\pm SD) age was 33.2 \pm 7.7 years old. HVB mutations were detected in 20.7% of patients; four patients had M204V mutation and L180M.

Median of DNA HBV viral load and RNA HIV viral load were lower at 24 weeks, compared with basal results (300; 1554 vs. 853,500; 138,293,250 IU/ml, $p < 0.001$ in HVB and 50; 162 vs. 29,400; 183,741 copies/ml, $p < 0.001$ in HIV). CD4+ cells count remained without change (260; 196 vs. 178; 309 cells/ml, $p = 0.355$).

Primary endpoint was present in 48.2% of patients (95%CI 28.4% - 68.2%) [30% in EFV group and 37.5% in LPV/r; p=0.696]. No differences were observed between patients with and without primary endpoint.

Cumulative incidence of loss of HBeAg and HBsAg were 27.6% (95%CI 9.6%-45.6%) and 6.9% (95%CI 0.8%-22.8%) respectively. Patients with one or two secondary endpoints had lower hematocrite (36; 10 vs. 43.5; 11.3 mg/dl, p=0.021) lower CD4+ cells count (88; 210 vs. 235; 308 mg/dl, p=0.019) and higher glucose (97; 15 vs 88; 10 mg/dl, p=0.011) than those with no one secondary endpoints. Hemoglobin < 12.5 mg/dl (RR 3.28, 95% CI 1.17-9.21) and glucose > 90mg/dl (RR 2.29, 95%CI 1.25-4.21) were associated to HBV treatment response.

Conclusions

Tenofovir/emtricitabine plus efavirenz or lopinavir/ritonavir plus pegylated interferon alfa-2b is effective in the treatment of patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Undetectable DNA HBV viral load was obtained in almost 50% at 24 weeks of treatment in H and G genotypes.

Key words: hepatitis B; coinfection HIV; G and H genotype.

INTRODUCCION

La hepatitis B es una infección causada por un virus de la familia *Hepadnaviridae* el cual es un DNA virus, con una capacidad de replicación y mutaciones muy altas (1). Es una de las infecciones virales crónicas más comunes en el mundo, se estima que existen de 50 a 100 veces más infectados con el virus de la hepatitis B (VHB) que con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se calcula que alrededor de 2 billones de personas en el mundo han sido infectadas con el VHB, de las cuales más de 400 millones (1-5%) mantienen la infección de manera crónica y de estos el 25% fallecen cada año (2, 3).

En México recientemente se estimó, que el VHB ya ha infectado a 1.7 millones de mexicanos. Además, 0.21% tienen el marcador de portador crónico (antígeno de superficie HBsAg por 6 meses) lo que permite predecir que 107,000 mexicanos padecen esta enfermedad (4).

El VHB tiene una distribución cosmopolita, sin embargo a pesar de esto, se han identificado 3 grandes áreas con diferentes prevalencias, las cuales se asocian con las vías de trasmisión y la posibilidad de cronicidad; en zonas de alta prevalencia (> 8%) situadas en el sudeste asiático, predomina el contagio a edades tempranas y la transmisión de tipo perinatal, con tasas de hasta 90% de cronicidad de la infección; zonas de prevalencia media (3-7%) como en países de Europa Occidental, del Norte y Norteamérica, o con prevalencia baja (0.1-2%) como en el sur de los Estados Unidos, algunos países de Sudamérica y México; en esta última la transmisión se produce preferentemente por vía parenteral y sexual, por lo que la infección se presenta a edades más avanzadas (5-7).

En el VHB la gran capacidad de replicación y la carencia de una actividad correctora de errores 3'-5' en su enzima transcriptasa reversa, ocasiona mutaciones en torno a 2×10^{-4}

cambios/posición/año, favoreciendo así la generación de 8 genotipos diferentes (A-G) identificados hasta el momento a nivel mundial y tal vez nueve genotipos diferentes si se toma en cuenta el genotipo I reportado por Hai Yui en febrero de 2010 pero que aun no ha sido reconocido por la International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) (8), estos presentan divergencias importantes entre uno y otro, en distribución geográfica, forma de transmisión, progresión de la enfermedad y más importante aún, la respuesta a tratamiento (9). Así los genotipos A y D son más prevalentes en Europa Occidental y Estados Unidos, los genotipos B y C en el sudeste asiático, el genotipo E en Asia, el tipo G en Estados Unidos, Vietnam y Sur de Europa y los genotipos H y F en América Central y del Sur (10).

Se ha demostrado que el genotipo C de la Hepatitis B, tiende a una evolución clínica más grave que el genotipo B en cuanto a progresión a cirrosis y hepatocarcinoma; mientras que los genotipos C y D se asocian a una peor respuesta con interferón que los genotipos A y B (11-13).

En México considerado antes un país con baja prevalencia para infección por VHB lo que fue contrario a lo que demostró un estudio realizado a inicios del 2010 donde se encontró una alta prevalencia sobre todo en nativos Huicholes y Nahuas donde 6% tenía detección de HBsAg y 33% tenía anti –HBc (14) se ha confirmado la prevalencia de distintos genotipos del VHB, cabe destacar la presencia del genotipo H, en 37 (75.5%) de una muestra de 49 virus aislados, y con menor frecuencia los genotipos G, A y D (10.2%, 8.2% y 6.1% respectivamente)(15). En otro estudio, que considero grupos de riesgo, el genotipo H predominó en el 100% de los pacientes en hemodiálisis, y en el 50% de los pacientes con VIH (16).

Hasta el momento hay siete fármacos autorizados para el tratamiento de la hepatitis B crónica: el peg-interferón alfa y los análogos nucleó(t)idos: lamivudina, telbivudina,

emtricitabina, entecavir, adefovir y tenofovir (17). El inicio del tratamiento está indicado según guías internacionales, en pacientes con rápido deterioro de la función hepática y pacientes con cirrosis descompensada, y se considera también para los pacientes en fase inmune activa del VHB quienes no tengan fibrosis avanzada o cirrosis (18). La principal meta del tratamiento es la seroconversión del HBsAg, sin embargo pocos pacientes la alcanzan, por lo que un objetivo más real es la supresión prolongada de la replicación del VHB, para reducir la inflamación hepática y detener la progresión a fibrosis y en segundo lugar alcanzar la seroconversión del HBeAg (18-21). Múltiples estudios de eficacia y seguridad se han realizado para los fármacos antivirales; de forma general se ha mostrado que en aquellos con infección crónica por el VHB y HBeAg positivo, los índices de respuesta virológica (carga viral negativa < 300 copias/ml) a un año, son más altos cuando se utiliza tenofovir (74%), no así los índices de seroconversión del HBeAg y de HBsAg al año, que fueron más altos con el uso de peg-interferón (30% y 4% respectivamente) cuando se compara con el resto de los fármacos. Por otro lado en pacientes con infección crónica por VHB y HBeAg negativo los índices de respuesta virológica (carga viral negativa <300 copias/ml) a un año, fueron más altos con tenofovir y entecavir (90% y 91% respectivamente), y la pérdida del HBsAg después de un año de tratamiento, fue más alta con peg-interferón alfa (3%) contra 0% con el resto de fármacos (22-24).

Sin embargo, estas guías internacionales fueron basadas en estudios realizados principalmente en población europea, asiática y estadounidense, lo que limita la aplicabilidad en población mexicana debido a la variabilidad en los genotipos del VHB, donde se desconoce la respuesta al tratamiento específicamente en los genotipos H y G.

En cuanto a la coinfección de VHB con el VIH, se ha documentado que de los 40 millones de individuos infectados por el VIH en el mundo hasta un 10% (4 millones)

tiene coinfección con VHB (25, 26). Esto es relevante y puede explicarse, ya que ambas infecciones presentan vías de transmisión similares (sexual, percutánea y vertical) lo que permite estimar, con base en la frecuencia de cada enfermedad, que el VHB tenga alrededor de 100 veces más posibilidades de ser transmitido que el VIH, por lo que a menudo la infección por VHB es la primera en detectarse (27). Este grupo de pacientes tiene gran importancia ya que varios estudios han demostrado una mortalidad tres veces más alta relacionada con complicaciones hepáticas en pacientes VIH positivos, comparados con los pacientes mono infectados. Además, la historia natural de la hepatitis B se ve influenciada negativamente por la asociación con el VIH, incrementando el índice de portadores del VHB, con mayores niveles de viremia del VHB, mayor rapidez en la disminución de los Anti-HBsAg, incremento en casos de reactivación, rápida progresión a cirrosis y el desarrollo de carcinoma hepatocelular a edades más tempranas (28-32).

El inicio del tratamiento para pacientes coinfectados con VHB/VIH, difiere en relación al paciente mono infectado, sin embargo las metas y los fármacos disponibles son los mismos, tomando en consideración los enfoques del manejo para el paciente con VIH, Por lo que la decisión de iniciar tratamiento contra el VHB, requiere la consideración del estatus de tratamiento de la infección por el VIH, ya que fármacos como tenofovir, emtricitabina y lamivudina son activos contra ambas infecciones y el uso correcto de estos podría evitar la generación de mutaciones de resistencia. Por lo tanto, si la infección por VIH necesita ser tratada al mismo tiempo que la Hepatitis B, los fármacos de primera línea deben incluir tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina como esqueleto del tratamiento y el resto con base a los lineamientos internacionales para el VIH; por otro lado si éste no requiere ser tratado, el inicio dependerá si el VHB lo requiere, en base a los mismos criterios que para el paciente mono infectado, sin

embargo el tratamiento deberá contener un régimen antirretroviral completo, incluyendo los fármacos con actividad contra el VHB. Así, el esquema de elección con acción dual para VHB/VIH, contiene tenofovir más emtricitabina como esqueleto, más efavirenz o lopinavir/ritonavir, relacionado con menores índices de mutaciones de resistencias y mejor respuesta inmunológica (33-35). En un estudio realizado se demostró que la emtricitabina genera una actividad antiviral rápida y potente con tasas de supresión viral sostenida en pacientes infectados con VHB. (36). Otro estudio utilizando Tenofovir reportaron que el 70% de los pacientes seguidos a largo plazo mostró niveles indetectables de DNA-VHB después de 2 años, y el 15% presentó seroconversión (37). Al comparar estos últimos en un estudio que utilizó 2 esquemas de tratamiento EFV/2NRTI vs LPV/r/2NRTI se encontró que en el grupo que incluía EFV se alcanzaron mejores respuestas virológicas ya que a 96 semanas la supresión viral (<50 copia/ml) se alcanzó en 89% vs 77% con LPV/r; inexplicablemente se observó que a pesar de menor respuesta virológica con LPV/r/2NRTI el recuento de CD4 incrementaba discretamente más en este grupo que en el grupo tratado con EFV/2NRTI (284 vs 239 células/mm³) respectivamente(38). Algunos datos actuales sugieren la adición de peg-interferón alfa al esquema de tratamiento con resultados favorables. Aunque aún no se define por completo este beneficio, se ha observado que estos pacientes tienen carga viral negativa más rápida para el VHB y mayor tasa de seroconversión del HBeAg (39).

En un metaanálisis se encontró muy bajas repuestas al INF alfa en pacientes coinfectados VHB/VIH, con tasas de seroconversión HBeAg menores al 10% (40)

Finalmente, el tratamiento para pacientes coinfectados debe contener la mayor cobertura para ambas infecciones, no obstante, al igual que en el manejo para el paciente con VHB monoinfectado, la respuesta del tratamiento no está establecida

debido a la variabilidad de genotipos del VHB en la población mexicana en relación con el resto del mundo, por lo que sabiendo que el paciente coinfectado se relaciona con una mayor frecuencia de resultados adversos de la enfermedad en relación al paciente mono infectado, el definir la respuesta al tratamiento basado en los genotipos locales de VHB, considerando las posibles interacciones con el resto de fármacos utilizados para el VIH, podría mejorar el pronóstico del paciente coinfectado.

MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio prospectivo longitudinal, observacional en pacientes ambulatorios con diagnóstico de infección crónica por el virus de hepatitis B coinfectados con VIH, con derechohabencia al Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional “La Raza”, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México que fueron valorados por primera vez y de forma subsecuente en la consulta externa de la clínica de VIH del periodo comprendido enero de 2008 a septiembre del 2010.

Se incluyeron al estudio a través de un muestreo consecutivo a pacientes del sexo femenino o masculino con edad entre 18 y 65 años, con diagnóstico de infección crónica por el virus de hepatitis B coinfectados con VIH con ELISA positivo y confirmatorio con WB. Sin experiencia a tratamiento antirretroviral con enfermedad hepática compensada. Se excluyeron pacientes con coinfecciones por virus de hepatitis C y hepatitis D. La efectividad del tratamiento se evaluó a través de la negativización de la carga viral (definida como detección inferior a < 60 UI/ml) como objetivo primario y a través de la seroconversión del HBeAg (perdida 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 vigilancia prospectiva de los pacientes que iniciaron tratamiento quienes 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 medidas de tendencia central y de dispersión, incidencia acumulada y RR con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

RESULTADOS

Se incluyó en nuestro estudio un total de 29 pacientes, 100% era del sexo masculino, se encontró el genotipo F en 3.8%, genotipo A en 11.5%, G y H 42% cada uno. El promedio de edad (\pm SD) fue de 33.2 ± 7.7 años. La mediana de la carga viral basal fue de 2 930 000 UI/ml. Se detectaron en 6 (20%) mutaciones del VHB, 4 pacientes tenían la mutación M204V y L180M. De los pacientes incluidos en el estudio, 15 (51.7%) recibieron el esquema de tratamiento con LPV/RTV, 14 paciente (48.2%) recibieron el esquema con EFV. El rango intercuartil y la mediana de carga viral de VHB y RNA VIH fue menor a las 24 semanas comparados con las determinaciones basales, la mediana de carga viral de VHB basal 2,930,000 IU/ml (IQR 168,956; 209,750,000 IU/ml) a < 60 UI/ml (< 60 ; 1,045 IU/ml), $p < 0.001$ y la carga viral RNA VIH 17,800 copias/ml (725; 412,750 copias/ml) a < 50 copias/ml (< 50 ; < 50 copias/ml), $p < 0.001$. Finalmente el recuento de linfocitos CD4+ no cambio con una determinación basal de 207 células/ml (86; 407 células/ml) a 296 células/ml (171 a 391 células/ml), $p = 0.355$. El objetivo primario se presentó en 17 pacientes (50 %) (IC 95%, 29.7%-70.8%) [57% en el grupo EFV y en 60% en grupo LPV/RTV; $p = 0.8$]. La incidencia acumulada de pérdida del HBeAg y HBsAg fue en el 27% (95%CI 9.6%-45.6%) y 6.9% (95%CI 0.8%-22.8%) respectivamente. La hemoglobina < 12.5 mg/dl (RR 3.28, 95% CI 1.17-9.21) y glucosa > 90 mg/dl (RR 2.29, 95% CI 1.25-4.21) se asociaron con una respuesta al tratamiento.

Las principales características bioquímicas se presentan en la tabla 1.

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

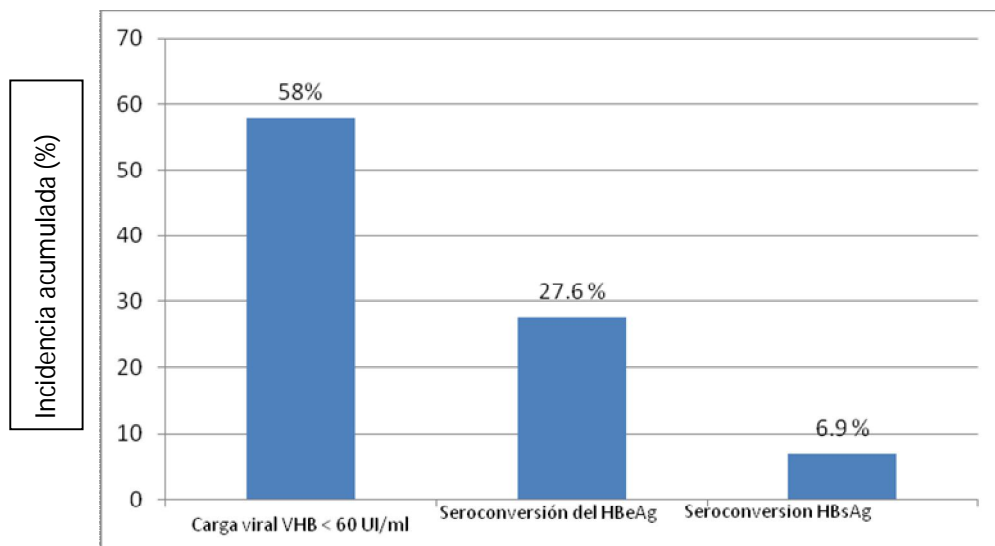
Característica	Basal	24 semanas	P
Hemoglobina (g/dl)	14 (11.2; 15.8)	14.2 (13.1; 15.3)	0.819
Leucocitos (mil/ml)	4.4 (3.4; 6.5)	4.2 (3.1; 5.2)	0.603
Plaquetas (mil/ml)	238 (155; 299)	194 (132; 252.)	0.001*
Glucosa (mg/dl)	90 (85; 97)	89.5 (84; 94)	0.469
Creatinina (mg/dl)	0.9 (0.8; 1.1)	0.9 (0.8; 1.0)	0.744
Albúmina (mg/dl)	4.5 (3.9; 4.7)	4.6 (4.1; 4.8)	0.767
AST (UI/ml)	50 (31; 91)	41.5 (24.5; 66.7)	0.158
ALT (UI/ml)	62.5 (35; 103)	37 (27; 75)	0.029*
Fosfatasa alcalina (UI/ml)	95 (76; 130)	114 (94; 187)	0.322
Bilirrubina total (mg/dl)	0.5 (0.3; 0.8)	0.5 (0.4; 0.8)	0.494
Recuento CD4 (células/ml)	207 (86; 407)	296 (171; 391)	0.355
Carga Viral VIH (copias/ml)	17 800 (725; 412,750)	<50 (<50; <50)	< 0.001*
Carga viral VHB (UI/ml)	2,930,000 (168,956; 209,750,000)	< 60 (<60; 1 045)	<0.001*

Los resultados son presentados en medianas, (1er cuartil, 3er cuartil),

Prueba de Wilcoxon valor de $p < 0.05$

AST, aspartatoaminotransferasa; ALT alaninoaminotransferasa; VHB virus de hepatitis B; VIH virus de inmunodeficiencia humana.

Figura 1. Incidencia acumulada de efectividad a 24 semanas



DISCUSIÓN

En pacientes coinfectados con VHB/VIH la progresión a daño hepático, el desarrollo de hepatocarcinoma y mortalidad se ve aun mas incrementada que en mono infectados, hay estudios de tratamiento en estos pacientes, sin embargo estos se han realizados en países donde las prevalencias de genotipos del VHB son diferentes a los encontrados en nuestro país y hasta la fecha no existen estudios que determinen la respuesta al tratamiento en pacientes con infección crónica por VHB específicamente con genotipos G y H y con infección con VIH. El describir la respuesta al tratamiento de pacientes con hepatitis B coinfectados con VIH en nuestra población con los genotipos nativos de México permitirá establecer normas terapéuticas y pronostico. Hay estudios que establecen que tratamientos que contiene tenofovir más emtricitabina como esqueleto, más efavirenz o lopinavir/ritonavir, se han relacionado con menores índices de mutaciones de resistencias y mejor respuesta inmunológica (22-24). Por eso realizamos un estudio en pacientes con hepatitis B crónica HBeAg positivo coinfectados con VIH para evaluar la respuesta a tratamiento de un esquema HAART que contenía TDF/FTC con LPV/RTV o EFV más PEG-interferón.

Los índices de respuesta virológica reportados en la literatura se encuentran en los estudios de Gilleec *et al.*, quien utilizando tenofovir en pacientes mono infectados con VHB reporto que el 70% de los pacientes seguidos a largo plazo mostró niveles indetectables de DNA-VHB después de 2 años, y el 15% presentó seroconversión (34). En nuestro estudio en pacientes coinfectados VHB/VIH lo primero en tan solo 24 semanas se logro en el 50 % de los pacientes y al evaluarlos por grupos de tratamiento, en el grupo en que se utilizo efavirenz se alcanzo en el 57% y en 60% del grupo con LPV/RTV. En nuestro estudio la seroconversión se alcanzo en mayor porcentaje estableciéndose en el 27.6 %. En pacientes mono infectados por VIH en un estudio

realizado por Riddler *et al.*, quien utilizó 2 esquemas de tratamiento en pacientes solo con VIH, EFV/2NRTI vs LPV/r/2NRTI se encontró que en el grupo que incluía EFV se alcanzaron mejores respuestas virológicas ya que a 96 semanas la supresión viral (<50 copia/ml) se alcanzó en 89% vs 77% con LPV/r; inexplicablemente se observó que a pesar de menor respuesta virológica con LPV/r/2NRTI el recuento de CD4 incrementaba discretamente más en este grupo que en el grupo tratado con EFV/2NRTI (284 vs 239 células/mm³) respectivamente (35), en nuestro estudio la carga viral de VIH fue menor a la basal 50; 162 vs. 29,400; 183,741 copias/ml, $p < 0.001$ y el recuento de CD4 no presentó cambios significativos en relación a los niveles basales (260; 196 vs. 178; 309 cel/ml, $p = 0.355$). Algunos datos actuales sugieren la adición de peg-interferón alfa al esquema de tratamiento con resultados favorables en pacientes con VHB. Aunque aún no se define por completo este beneficio en coinfectados con VIH. DiMartino en un metaanálisis encontró muy bajas repuestas al INF alfa en pacientes coinfectados VHB/VIH, con tasas de seroconversión HBeAg menores al 10%. (37) En nuestro estudio encontramos una mayor incidencia acumulada en la tasa de seroconversión siendo esta del 27.6%.

En nuestro estudio la hemoglobina <12.5 mg/dl (RR 3.28, 95% CI 1.17-9.21) y glucosa > 90 mg/dl (RR 2.29, 95% CI 1.25-4.21) se asociaron con una respuesta al tratamiento. En relación a los niveles de hemoglobina como factor predictor de respuesta a tratamiento no se ha descrito en hepatitis B a diferencia de ser considerado como factor predictor de respuesta a tratamiento en HCV o un efecto secundario de la terapia antiviral (38) por lo que nuestro estudio aporta datos para análisis posterior que ayude a determinar su asociación encontrada en nuestro estudio con mejor respuesta a tratamiento.

En relación a valores de glucosa > 90 mg/dl y su asociación con respuesta a tratamiento se han descrito estudios como los de Chehadeh que en un estudio realizado en 220 pacientes infectados con HCV y 200 con HBV encontró anomalías en los niveles de glucosa, en pacientes con HCV en el 41% y en HBV en el 16%, encontró que después de alcanzar una respuesta virológica sostenida hubo mejorías en las alteraciones de la glucosa en ayuno pero solo en pacientes con HCV, en el grupo con glucosa en ayuno normal encontró una asociación entre respuesta virológica no sostenida y el desarrollo de glucosa alterada en ayuno en pacientes con HCV. La severidad de daño hepático fue un factor predictor de glucosa alterada en ayuno en pacientes con hepatitis C y B. Concluyo que la alta prevalencia de anomalías en la glucosa puede estar asociada con el daño hepático inducido por HBV y HCV, y que la eliminación de HCV puede mejorar el metabolismo de la glucosa pero no en pacientes con HBV (39). Zheng et al en un estudio que realizó en pacientes mono infectados con VHBaAg negativo crónica buscando predictores de esteatosis hepática y su valor diagnóstico para fibrosis hepática encontró alteraciones en glucosa en ayuno, insulina, y resistencia a la insulina determinada por HOMA en un 34% argumentando que esto se debía directamente a la presencia de esteatosis hepática, en nuestro estudio no determinamos la presencia de esteatosis hepática lo cual la hiperglicemia podría estar asociada a la presencia de esteatosis hepática en estos pacientes (40). Bondini et al en hepatitis C estableció que la presencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y síndrome metabólico estaba relacionado con la presencia de infección por virus de hepatitis C específicamente genotipo 3, y la presencia de esteatosis hepática y grasa visceral se relacionaba con menores tasas de respuesta a tratamiento antiviral y que la resolución de la esteatosis hepática se asociaba a mejor respuesta a tratamiento esto en VHC genotipo 3, nosotros no valoramos la presencia de esteatosis hepática en nuestros

pacientes lo cual pudiera explicar la asociación con nuestros resultados en relación a datos de síndrome metabólico y su asociación a respuesta a tratamiento ya que al encontrarse mayor inflamación a este nivel manifestado con alteraciones en el metabolismo de la glucosa tenga mejor pronóstico con el tratamiento y no en aquellos pacientes con presencia de cirrosis hepática la respuesta a tratamiento por daño hepático avanzado sea menor (41).

Las debilidades de nuestro estudio consideramos es 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 G y H que son los nativos en nuestro país, aunque las guías de tratamiento recomiendan el uso de terapia combinada con actividad dual no consideran la probable intervención del genotipo y más aun la coinfección con VIH.

En nuestro estudio los esquemas utilizados en los 2 grupos de tratamiento mostraron buena respuesta a tratamiento con carga viral menor a 60 UI/ml, y altas tasas de seroconversión incluso mayores a las tasas de seroconversión a las reportadas en la literatura internacional. Sin embargo consideramos que deberán realizarse estudios controlados con mayor número de paciente con grupos de tratamiento que sustenten los resultados obtenidos y que evalúen además la respuesta farmacológica sostenida postratamiento a largo plazo.

CONCLUSIONES

El tratamiento antiviral con actividad dual mas PEG-Interferón alfa como esquema de primera línea en pacientes sin experiencia previa de farmacoterapia con hepatitis B crónica coinfectados con VIH en grupos con alta prevalencia de los genotipos G y H es efectivo para negativizar la carga viral y en la seroconversión del HBeAg. La carga viral indetectable se logró en el 50% de los pacientes. La seroconversión HBeAg en el 27.6 % de los pacientes mayor a lo reportado en estudios previos. Se encontró que los niveles de hemoglobina < 12 gr/dl y glucosa > 90 mg/dl son factores asociados a respuesta a tratamiento. Es necesaria la realización de estudios controlados que corroboren los resultados aquí demostrados.

11.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Jake L. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology* 2009; 49:S13-S21.
2. WHO. The world health report. www.who.int/whr/2002/annex/en/. Accessed February 2005.
3. WHO. Hepatitis B fact sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed February 2005.
4. Valdespino J, Conde C, Olaiz G, Palma O, Sepúlveda J. Prevalencia en México de la infección y el estado de portador de la hepatitis B en adultos. *Salud Pública Mex* 2007; 49 suppl 3: S404-S411.
5. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004; 11:97–107.
6. Dienstag J. Hepatitis B Virus Infection. *N Engl J Med* 2008; 359:1486-500.
7. McQuillan G, Coleman P, Kruszon-Moran D, Moyer L, Lambert S, Margolis H. Prevalence of hepatitis B virus infection in the United States: the National Health and Nutrition Examination Surveys, 1976 through 1994. *Am J Public Health* 1999; 89:14-18.
8. Yu H, Yuan Q, Ge SX, Wang HY, Zhang YL, Chen QR, et al. Molecular and phylogenetic analyses suggest an additional hepatitis B virus genotype "I". *PLoS One*. 2010 Feb 19; 5(2):e9297.
9. Block T, Guo H, Guo JT. Molecular Virology of Hepatitis B Virus for Clinicians. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 685–706.
10. McMahon B. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3:334–342.
11. Yang HI, Yeh SH, Chen PJ, For the REVEAL-HBV Study Group. Associations between Hepatitis B Virus Genotype and Mutants and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:1134 – 1143.

12. Miyakawaa Y, Mizokami M. Classifying Hepatitis B Virus Genotypes. *Intervirology* 2003; 46:329–338.
13. Liu S, Zhang H, Gu Ch. Associations between Hepatitis B Virus Mutations and the Risk of Hepatocellular Carcinoma: A Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1066-1082.
14. Roman S, Tanaka Y, Khan A, Kurbanov F, Kato H, Mizokami M, et al. Occult hepatitis B in the genotype H-infected Nahuas and Huichol native Mexican population. *J Med Virol* 2010; 82:1527-36.
15. Alvarado C, Sablon E, Conde CJ, Juárez L, Ruiz L, Aguilar S. Molecular analysis of hepatitis B virus isolates of Mexico: Predominant circulation of hepatitis B virus genotype H. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6540-6545.
16. Sánchez L, 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. *Intervirology* 2007; 50:9-15.
17. Degertekin B, Lok AS. Indications for therapy in hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49 suppl: S129-S137.
18. Keeffe E, Dieterich D, Han S, et al. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1315-1341.
19. Lok A, McMahon B. AASLD practice guidelines. Chronic Hepatitis B. *Hepatology* 2007; 45:509-539.
20. Sorrell MF, Belongia EA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis B. *Ann Intern Med*. 2009; 150:104-110.

21. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50:227–242.
22. Shamliyan TA, MacDonald R, Shaikat A, Taylor BC, Yuan JM, Johnson JR, et al. Antiviral therapy for adults with chronic hepatitis B: a systematic review for a National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med*. 2009; 150:111-24.
23. Perrillo R. Benefits and Risks of Interferon Therapy for Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:S103-S111.
24. Dienstag J. Benefits and Risks of Nucleoside Analog Therapy for Hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49:S112-S121.
25. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: Suppl:S6-S9.
26. Chapman LE, Sullivent EE, Grohskopf LA, Beltrami EM, Perz JF, Kretsinger K, et al. Recommendations for postexposure interventions to prevent infection with hepatitis B virus, hepatitis C virus, or human immunodeficiency virus, and tetanus in persons wounded during bombings and other mass-casualty events—United States, 2008: recommendations of the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57:1-21.
27. 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.
28. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. The Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006; 130:678–86.

29. Iloeje UH, Yang HI, Jen CL, et al. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-hepatitis B Virus Study Group. Risk and predictors of mortality associated with chronic hepatitis B infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:921-31.
30. Liaw YF, Sollano J. Factors influencing liver disease progression in chronic hepatitis B. *Liver International* 2006; 26:23-29.
31. Weber R, Sabin C, Friis-Moller N, Reiss P, El-Sadr W, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the HIV: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006; 166:1632-1641.
32. Puoti M, Torti C, Bruno R. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44:65-70.
33. Dose range study of pharmacokinetics, safety, and preliminary antiviral activity of emtricitabine in adults with hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:1734–1740
34. Gilleece Y, Nelson M, Clarke A. Tenofovir in the treatment of hepatitis B/HIV coinfecting individuals. In: XVth International Conference on AIDS. Bangkok, July 2004
35. Riddler S. A prospective, randomized phase III trial of NRTI-, PI-, and NNRTI-sparing regimens for initial therapy of HIV-1 (ACTG 5142). XVI International AIDS conference, Toronto, Canada. August 13-18,2006.
36. Pinarbasi B, Kaymakoglu S, Akyuz F. HBsAg clearance alter long-term follow_up in chronic Hepatitis B patients treated with interferon alpha and núcleos(t)ide analogues. *J Hepatol* 2009; 50:S332.
37. Di Martino V, Thevenot T, Colin J. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002; 123:1812–1822.

38. Núñez M, Ocampo A, Aguirrebengoa K, Cervantes M, Pascual A et al. Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat.* 2008 May;15(5):363-9
39. Chehadeh W, Al-Nakib W. Severity of liver disease predicts the development of glucose abnormalities in patients with chronic hepatitis B or C following achievement of sustained virological response to antiviral therapy. *J Med Virol.* 2009 Apr;81(4):610-8.
40. Zheng RD, Xu CR, Jiang L, Dou AX, Zhou K, Lu LG. Predictors of hepatic steatosis in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients and their diagnostic values in hepatic fibrosis. *Int J Med Sci.* 2010 Aug 11;7(5):272-7.
41. Bondini S, Kallman J, Wheeler A, Prakash S, Gramlich T, Jondle DM, Younossi ZM. Impact of non-alcoholic fatty liver disease on chronic hepatitis B. *Liver Int.* 2007 Jun;27(5):607-11.