

Riesgo de hepatocarcinoma

En cuanto a la aparición de hepatocarcinoma, se ha mencionado que la infección por virus B e ingesta de alcohol, puede modificar el pronóstico en la aparición de hepatocarcinoma hasta en un 50%, después de un seguimiento de 10 años, comparado a un 20% en los seronegativos. Algunos estudios se contraponen a estos datos, al no haber demostrado mayor incidencia de carcinoma hepatocelular en portadores de hepatitis B que ingieren alcohol. Se ha mencionado un efecto sinérgico con el virus de hepatitis C, en pacientes co-infectados con ambos virus, en el desarrollo de hepatocarcinoma.

Injuria hepato-celular

En pacientes portadores de hepatitis B con antígeno de superficie positivo, se ha encontrado que la ingesta elevada de alcohol (mayor a 60 gramos por día), está asociada con mayor actividad necro-inflamatoria en biopsias hepáticas, así como alteraciones en las pruebas de función hepática y aparición de enfermedad hepática crónica, lo cual se ha propuesto que estaría mediado por la disminución en la capacidad de defensa del huésped y de regeneración hepática. Aunque no se ha evidenciado que el virus B incremente la influencia del alcohol en la aparición de cirrosis. Se ha encontrado que el alcohol participa en un 5% de las exacerbaciones de hepatitis, en pacientes portadores de hepatitis crónica por virus B.

Prevención y manejo

La vacunación contra la hepatitis B, en pacientes alcohólicos, se ha utilizado para minimizar el daño hepatocelular y el posible riesgo de hepatocarcinoma. Sin embargo, los estudios han evidenciado que en este tipo de pacientes, la respuesta inmunológica es baja, con presencia de anticuerpos contra el virus B en niveles aceptables, de apenas un 50% de pacientes. La suspensión en la ingesta de alcohol es fundamental en el manejo de estos pacientes.

Lecturas recomendadas

- Larkin J, Clayton M, Liu J, Fietelson MA. Chronic ethanol consumption stimulate hepatitis b virus gene expression and replication in transgenic mice. *Hepatology* 2001; 34:792-7
- Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Ikematsu H, Noguchi A et al. An epidemiologic study of effects of alcohol in the liver in hepatitis b surface antigen carriers. *Am J Epidemiol* 1988;128:277-84
- Yamamaka T, Shiraki K, Nakazawa S. Impact of hepatitis B y C virus infection on the clinical prognosis of alcoholic liver cirrhosis. *Anticancer Res* 2001;21:2937-40.
- Renard P, Hillon P, Bedenne L. Markers of the hepatitis B virus and chronic alcoholism. Prevalence and risk factors. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1991;27:7-12.

5. Miyakawa H, Izumi N, Marumo F, Sato C. Roles of alcohol, hepatitis virus infection and gender in the development of hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res*. 1996; 20:91A-94A.
6. Balasubramanian S, Kowdley KV. Effect of alcohol on viral hepatitis and other forms of liver dysfunction. *Clin Liver Dis* 2005; 9:83-101.
7. Chevillote G, Durbec JP, Gerolami A. Interaction between hepatitis B virus and alcohol consumption in liver cirrhosis. An epidemiologic study. *Gastroenterology* 1983;85:141-5.
8. Chae MJ, Kim BH. Etiology and clinical consequence of spontaneous acute exacerbation of chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2004;99-107.
9. Degos F, Duhamel G, Brechot C. Hepatitis B vaccination in chronic alcoholics. *J Hepatol* 1986; 2:402-9.
10. Villanueva C, Enriquez J, Just J. Vaccination against the hepatitis B virus in alcoholics. *Med Clin (Barc)*.1991;96:211-4.

Coinfección de hepatitis B e infección por VIH

(Coinfection of Hepatitis B and HIV Infection)

María Paz León-Bratti

Resumen: La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) modifica el curso de la infección por el virus de la hepatitis B (HBV) por varios mecanismos: aumentando la tasa de cronicidad, prolongando la viremia por HBV y aumentando la morbilidad relacionada con hepatopatía. El tratamiento de ambas infecciones debería hacerse en forma coordinada, para evitar el surgimiento de resistencia en el VIH, el HBV o ambos, así como alteraciones mayores en las enzimas hepáticas. Las monoterapias con lamivudina o emtricitabina seleccionan, rápidamente, cepas mutantes del HBV y del VIH. La monoterapia con adefovir tiene efectividad moderada en los pacientes coinfectados que tienen ya mutaciones. Si el tratamiento del HBV puede diferirse hasta que la terapia antirretroviral combinada de VIH sea necesaria, estos pacientes deberían recibir una combinación de tenofovir más lamivudina (o emtricitabina), ya que esto brinda una potente terapia contra el HBV y constituye un buen eje central para la terapia antirretroviral; además, prevendría la selección de variantes del HBV resistentes.

Descriptores: hepatitis B, V.I.H., coinfección.

División de Inmunología, Servicio de Medicina Interna, Hospital México

ISSN 0001-6002/2008/50/Sup.Gastro/48-51
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

Abstract: The infection by human immunodeficiency virus (HIV) modifies the course of the infection by hepatitis B virus (HBV) through several mechanisms: increasing the chronicity rate, extending the HBV viremia and increasing the morbidity related to liver disease. The treatment for both infections should be coordinated to avoid HIV or HBV resistance, as well as greater alterations in hepatic enzymes. Monotherapy with lamivudine or emtricitabine rapidly select mutant strains of HBV and HIV. Monotherapy with adefovir has a moderate effectiveness in co-infected patients who already have mutations. If the HBV treatment can be postponed until the combined antiretroviral therapy of HIV is necessary, these patients should receive a combination of tenofovir and lamivudine (or emtricitabine). This provides a potent therapy against HBV and comprises a good central axis for antiretroviral therapy and it would prevent the variants selections of HBV resistance.

Key Words: hepatitis B virus, HIV, co-infection.

Abreviaturas: VIH, virus de inmunodeficiencia humana; TARAA, terapia antirretroviral altamente activa.

El virus de la hepatitis B es uno de los patógenos más prevalentes en el mundo. En algunos lugares, hasta el 95% de los infectados por VIH también han sido infectados por Hepatitis B, y 10-15% desarrollarán hepatitis B crónica. Sin embargo, existe gran variación para ambas infecciones según la región geográfica y el grupo de riesgo. En los EEUU se estima que 100 000 pacientes infectados por VIH sufren HBV crónica. No tenemos datos para nuestro país.

Los pacientes coinfectados con VIH y HBV tienen menos probabilidades de eliminar el HBV. La infección primaria por HBV lleva a hepatitis crónica en un 2-5% de los adultos inmunocompetentes, mientras que los pacientes infectados por VIH sufren cronificación cerca de 5 veces más (15-23%). Una posible razón es el defecto de células T asociado a la infección por VIH.

El HBV y el VIH tienen varias características en común a pesar que el HBV es un virus de doble cadena de ADN. Luego de entrar al hepatocito, el ADN viral es integrado al genoma del hospedero el ARN viral es traducido por la polimerasa inversa de HBV en nuevo ADN viral y transcrito a proteínas virales. La transcripción inversa puede ser inhibida por inhibidores núcleos(t)idos de transcriptasa inversa. La integración del virus al genoma del hospedero en hepatocitos y células T CD4+ previene su erradicación. Finalmente, los mecanismos utilizados para desarrollar resistencia son muy similares en ambos virus.

A todo paciente VIH se le debe realizar tamizaje por HBV y HCV. El tamizaje de pacientes infectados por VIH para HBV se debe iniciar con la solicitud de HBsAg, anti-

HBs, y anti-HBc. Si se encuentra un HBsAg positivo, se debe completar el estudio con HBeAg, anti-HBe, y HBV DNA. Por otro lado, a todo paciente con diagnóstico de infección por HBV, se le debe realizar un ELISA por VIH para descartar la coinfección.

Al igual que los pacientes mono infectados con HBV con hepatitis B crónica, los co-infectados con VIH, deben ser evaluados cada 6-12 meses por carcinoma hepatocelular, mediante la medición de alfa-feto proteína y la realización de un ultrasonograma del hígado. Esta recomendación es independiente de si el paciente tiene cirrosis aparente o no.

Curso de la infección concurrente de hepatitis B y VIH

En pacientes VIH positivos, la hepatitis B crónica tiene una evolución no favorable comparada con pacientes infectados sólo por HBV, y el riesgo de mortalidad asociada a hepatopatía está significativamente aumentado.

En el estudio MACS (Multicenter AIDS cohort study), los pacientes coinfectados tuvieron una mortalidad asociada a hepatopatía 8 veces mayor que los pacientes VIH positivos HBsAg negativos y 15 veces mayor que los pacientes negativos para ambas infecciones. La mortalidad asociada a hepatopatía debida a hepatitis B ha aumentado, significativamente, desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARAA).

Además de la mortalidad aumentada, en los pacientes coinfectados, el VIH acelera la progresión de la hepatitis B y aumenta el riesgo de cirrosis significativamente. Es importante que el clínico no se deje engañar por el aparente curso benigno de la hepatitis B en los pacientes VIH, ya que este es debido a su compromiso inmunológico celular. Esto hace, que con frecuencia, estos pacientes tengan sólo un aumento leve de las transaminasas. Sin embargo, si se mide al HBV-ADN, como un marcador de replicación viral, este es mayor en los pacientes VIH que en los pacientes inmunocompetentes.

Existe una correlación directa entre el grado de inmunosupresión y el control de la replicación del HBV en los pacientes coinfectados. Los pacientes con sida suelen mostrar, con mayor frecuencia, signos de replicación viral activa. Aún en casos con hepatitis B, aparentemente resuelta, deterioro progresivo del sistema inmune puede llevar a re-activación de una infección por HBV.

La mayoría de los estudios sobre la influencia de la hepatitis B en la evolución de la infección por VIH, no han demostrado un acortamiento en la sobrevida. La infección por HBV no lleva a una reducción más rápida de las células CD4+ ni aumenta la frecuencia de enfermedades definitivas de sida. Sin embargo, sí se dan algunas interacciones negativas. Por ejemplo, la hepatotoxicidad asociada con las

drogas antirretrovirales se da tres veces más en pacientes con hepatitis por HBV crónica.

Prevención

Todos los pacientes infectados por VIH que son negativos serológicamente para HBV, deberían ser vacunados, esto a pesar que la vacuna puede ser menos efectiva en ellos. Aproximadamente, 30% de los pacientes VIH positivos, tienen una no-respuesta primaria a la vacuna, contra un 2,5% de los individuos inmunocompetentes. Esto es especialmente cierto para individuos con CD4 menores de 500 células/mm³. Por ello, para estos pacientes se recomienda un esquema de vacunación estándar. Si el paciente tiene menos de 350 células CD4 se aconseja posponer la vacunación hasta después de la terapia antirretroviral.

Los pacientes deberían ser educados en estrategias para prevenir la progresión de la hepatopatía, como el suprimir el consumo de alcohol y tabaco, no utilizar suplementos herbales (muchos de los cuales son hepatotóxicos). El consumo de alcohol tiene un efecto aditivo en cuanto a la progresión a hepatitis fulminante, desarrollo de hepatopatía crónica agresiva y desarrollo de carcinoma hepatocelular. El uso de drogas hepatotóxicas debe ser muy cuidadoso y bajo vigilancia estricta.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes co-infectados con hepatitis B crónica y VIH suele ser problemático debido a la alteración en la función del sistema inmune. Como principio fundamental se debe tener en cuenta que un tratamiento efectivo para el VIH no se puede poner en riesgo. La consideración principal es la necesidad de TARAA, si el paciente recibe terapia antirretroviral o la requiere debido a un conteo bajo de linfocitos T CD4+ o cualquier otra indicación pertinente, se deben incluir en el régimen de TARAA dos drogas con actividad para ambos virus VIH y HBV (ej. Lamivudina más tenofovir, emtricitabina más tenofovir). Si el paciente aún no requiere terapia, la mejor opción es usar drogas sin actividad contra el VIH (ej. Adefovir o interferon –alfa). (cuadro 1).

Los objetivos actuales de tratamiento de la coinfección con hepatitis B son los mismos que para personas mono-infectadas: normalización de los niveles de transaminasas, seroconversión de HBeAg a anti-HBe, una supresión completa del HBV-ADN, y mejoría en la histología hepática. Otros beneficios del tratamiento de la hepatitis B son el reducir el riesgo de transmisión y posiblemente una reducción en el riesgo de hepatotoxicidad asociada a la TARAA. De particular importancia, en los pacientes co-infectados, es tener como objetivo el prevenir el surgimiento de mutaciones que hagan a estos virus resistentes

Cuadro 1. Recomendaciones del tratamiento para pacientes co-infectados con HIV/HBV		
¿Se usa o se necesita una TARAA?	¿Hay indicación para el tratamiento de la Hepatitis B?	Recomendación
No	No	Monitorear la hepatitis B (es decir, determinar transaminasas cada 3 meses, DNA de HBV cada 6 meses)
Sí	Sí	Lamivudina (o emtricitabina) más tenofovir, continuar o añadir substancias de acuerdo con el esquema para el HIV. Si la TARAA no contiene tenofovir más lamivudina (o emtricitabina): - podría agregarse lamivudina (o emtricitabina más tenofovir. -podría agregarse adefovir - ¡pero no si se administra tenofovir!. -podría considerarse el interferón pegilado
No	Sí HBeAg positivo	Interferón (pegilado)
No	Sí HBeAg negativo	Adefovir
No	Sí	Si no se han cumplido los criterios para iniciar la TARAA, podría discutirse la administración más temprana de la TARAA (que contenga tenofovir más lamivudina)

a los inhibidores de transcriptasa inversa. La incidencia de HBV resistente a lamivudina en las personas infectadas por VIH es de aproximadamente 20%.

Las indicaciones de tratamiento de la hepatitis B en los co-infectados son las siguientes: ALT consistentemente mayor del doble del valor normal; HBeAg positivo; HBV-ADN mayor de 10⁵ copias/ml; inflamación o fibrosis significativas en la histología.

Mucho se ha discutido sobre la necesidad de la biopsia hepática en los pacientes co-infectados. Actualmente, se considera que la biopsia hepática es deseable; sin embargo, la indicación de tratamiento está basada en los marcadores serológicos.

En cuanto a la respuesta a los tratamientos, la mayoría de los pacientes van a normalizar las transaminasas y reducir significativamente la replicación viral (HBV-ADN) inicialmente. Sin embargo, el valor de las transaminasas para hacer seguimiento de la respuesta de estos pacientes es muy pobre. Se logra una conversión de HBeAg en aproximadamente un 25% de los pacientes. El punto final más deseable, que es la pérdida del HBeAg, sólo se observa en un 5-10% de los pacientes luego de una año de tratamiento con IFN-alfa y aún menos frecuentemente en los pacientes en tratamiento con análogos de nucleósidos.

Cuadro 2. Opciones terapéuticas actuales para la hepatitis B crónica en la confección por HIV/HBV		
Fármaco	Dosis	Duración de la terapia
Interferón- α	5 MU al día o 10 MU 3 días a la semana.	4-6 meses en pacientes positivos para el HBeAg. 12 meses en pacientes negativos para el HBeAg.
PEG-Interferón	180 μ g de Pegasys™ una vez a la semana 1.5 μ g/kg de peso corporal de PEG-Intron™ una vez a la semana.	Sólo Pegasys™ está aprobado para la hepatitis B en pacientes mono infectados. Aquí, la duración de la terapia es de 12 meses.
Lamivudina (3TC)	300 mg al día	12 meses como mínimo en pacientes positivos para el HBeAg y 6 meses después de la seroconversión del HBeAg. Indefinida en pacientes negativos para el HBeAg.
Emtricitabina	200 mg al día	No definida.
Adefovir	10 mg al día	12 meses como mínimo, posiblemente de por vida.
Tenofovir	300 mg al día	No definida
Entecavir	0.5 mg, si no se ha tratado con 3TC 1.0 mg, si ya se ha tratado con 3TC	No definida

No se tienen datos claros de la durabilidad de las respuestas. Algunos estudios han demostrado que la pérdida del HBeAg inducida por IFN-alfa puede mantenerse en 80% de los pacientes por más de 5 años. Sin embargo, la durabilidad de las respuestas a lamivudina no es tan buena, por lo que este medicamento se debe mantener, al menos, 6 meses, luego de la seroconversión de HBeAg.

La duración óptima del tratamiento no es clara en este momento. Por ahora, se recomienda seguir las mismas pautas que se utilizan para los pacientes mono infectados por HBV. Sin embargo, en pacientes inmunosuprimidos con persistencia del HBV, el tratamiento podría ser indefinido, como es el caso de los coinfectados con VIH.

El seguimiento de los pacientes debe realizarse con medición de la carga viral de HBV. La recomendación general es realizar una carga viral para HBV antes de iniciar TARA y repetirla cada 4 meses, al igual que se hace con la carga viral para VIH.

El gran problema a nivel nacional, es que en este momento no contamos con tenofovir, por lo que nuestros pacientes no podrían recibir un régimen de 2 inhibidores de transcriptasa inversa con actividad contra hepatitis B.

Cuadro 3. Interpretación de pruebas serológicas para HBV						
Interpretación	Pruebas de tamizaje inicial			Pruebas complementarias		
	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc	HBeAg	anti-HBe	ADN-HBV
No contacto con HBV	—	—	—	—	—	—
Infección aguda	+	—	+	+	—	+
Infección antigua con inmunidad	—	+	+	—	+	—
Hepatitis B crónica	+	—	+	+	—	+
Infección oculta	—	—	+	+	—	+
Mutante de la región pre-core	+	—	+	—	+	+
Portador inactivo	+	—	+	—	+	—
Inmunidad post-vacunación	—	+	—	—	—	—

Lecturas recomendadas

- Peters MG. Update on HIV/HBV coinfection. Clinical Care Options HIV. En <http://clinicaloptions.com/layouts/CCO.Web.aspx?path=/CCO/hiv/annual+updates/2007+annual+update/modules/peters/pages/page+1&layout={89AD1AF7-1174-436A-B482-E964EA6098A0}>. Consultado 3 julio 2007
- Wasmuth JC, Rockstroh J. HIV and HBV/HCV coinfections. En HIV Medicine 2007 (editores Hoffmann, Rockstroh, Kamps). En <http://www.hivmedicine.com/hivmedicine2007.pdf> Consultado 5 de octubre de 2007
- Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. N Engl J Med 2007; 356:1445-1454.
- Levy V, Grant RM. Antiretroviral therapy for hepatitis B virus-HIV-coinfecting patients: promises and pitfalls. Clin Infect Dis 2006; 43:904-910.
- Bartlett JG, Gallant JE. 2007 medical management of HIV infection. Johns Hopkins Medicine Health Publishing Business Group. 2007. p420-424.
- Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the advisory committee on immunization practices. Part II: immunization of adults. MMWR 2006; 55:1-33.