

## Tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes infectados por el VIH

V. Soriano

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España.

### INTRODUCCIÓN

La hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) afecta un 5-10% de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)+ en el mundo occidental. La morbilidad por enfermedad hepática debida al VHB ha ido en aumento en esta población tras la reducción en la incidencia de infecciones oportunistas ocurrida como resultado del uso de la terapia antirretroviral de gran actividad<sup>1</sup> (TARGA).

La relevancia actual de la coinfección VIH-VHB puede resumirse en 4 puntos<sup>2</sup>:

- 1) Unos 40 millones de individuos en todo el mundo se encuentran infectados por el VIH y cerca de 400 millones son portadores crónicos del VHB. Se estima que hay unos 4 millones de coinfectados en el mundo. En los países occidentales, la hepatitis crónica B es ligeramente más frecuente en varones homosexuales respecto a otros grupos de riesgo para el VIH.
- 2) La progresión a cirrosis está acelerada en los pacientes coinfectados por VIH y VHB.
- 3) El riesgo de hepatotoxicidad de los fármacos antirretrovirales está aumentando en los pacientes VIH+ con hepatitis crónica B.
- 4) Algunos antivirales son activos frente a ambos virus.

Más del 80% de los individuos VIH+ presentan evidencia serológica de exposición previa al VHB, existiendo una amplia variación dependiendo de la zona geográfica y del grupo de riesgo<sup>1-3</sup>.

Se han descrito 8 genotipos mayores del VHB (denominados del A al H), con una distribución geográfica característica. En la población VIH+, el genotipo A del VHB afecta preferentemente a homosexuales, presenta mejor respuesta al interferón y suele cursar con HBeAg+. Por el

contrario, el genotipo D predomina en ADVP y a menudo cursa con HBeAg negativo<sup>4</sup>.

En pacientes VIH+, la exposición al VHB se sigue con más frecuencia de cronificación. A la vez, los sujetos coinfectados presentan una menor tasa de seroconversión espontánea frente al HBsAg o HBeAg<sup>5</sup>. Por último, los niveles de ADN-VHB séricos suelen ser más elevados en pacientes coinfectados respecto a los sujetos mono infectados por el VHB. Paradójicamente, la inflamación hepática tiende a ser menor en los coinfectados, probablemente porque el daño hepático en la hepatitis crónica B es preferentemente inmunomediado. Sin embargo, la fibrosis hepática ocurre más rápidamente en los coinfectados<sup>2,6</sup>. En sujetos sin evidencia de replicación del VHB (estado de portador inactivo), este riesgo puede ser insignificante. El impacto de las infecciones ocultas por VHB (ADN-VHB detectable en pacientes HBsAg negativo) no está todavía claro, aunque parece ser escaso.

### OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA B EN PACIENTES VIH+

El objetivo del tratamiento de la hepatitis crónica B es detener la progresión de la enfermedad hepática (ya que la infección no es erradicable), para prevenir así el desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular<sup>7</sup> (CHC). Generalmente se usan 5 parámetros diferentes para valorar el daño hepático y monitorizar la respuesta terapéutica: ADN-VHB sérico, HBeAg, HBsAg, alanin-aminotransferasa (ALT) e histología hepática. Con el conocimiento de estas variables, los objetivos del tratamiento pueden estratificarse en varios escalones de menos a más ambiciosos: normalización de las transaminasas, supresión de la viremia B, seroconversión y mejoría histológica.

La supresión de la replicación del VHB (disminución o desaparición del ADN-HB en sangre) se consigue con muchos de los antivirales aprobados frente al VHB. Es el mejor parámetro para monitorizar la eficacia de cualquier tratamiento anti-VHB en el momento actual. Una reducción significativa de la carga viral B en los pacientes tratados se correlaciona con una mejoría histológica, con se-

Correspondencia: Dr. V. Soriano.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Carlos III.  
Ginesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España.

roconversión del HBeAg y con una reducción en el riesgo de desarrollar resistencias.

El tratamiento se recomienda en pacientes HBsAg+ con HBeAg+ que tienen carga viral B por encima de  $10^5$  copias/ml, siendo este umbral menor, de  $10^4$  y  $10^3$  copias/ml, respectivamente, en pacientes HBeAg-negativo o con cirrosis descompensada<sup>2,8</sup>.

La seroconversión HBeAg o HBsAg es un objetivo difícil de conseguir, debido al reservorio de cccADN en los hepatocitos infectados. El HBeAg es generalmente considerado como un marcador de replicación. Sin embargo, a finales de los ochenta se identificaron mutaciones específicas responsables de la existencia de viremia B en pacientes sin HBeAg. La mutación más frecuente que confiere esta propiedad se encuentra situada en la región *precore*, siendo la principal causa de hepatitis B crónica en el área mediterránea<sup>9</sup>. El pronóstico a largo plazo de esta forma de hepatitis crónica B parece ser peor<sup>8,9</sup>.

Una reducción de la inflamación hepática, con disminución o normalización de ALT, puede obtenerse con facilidad. Se asocia generalmente a un enlentecimiento en la progresión de la fibrosis hepática. El título de ALT como marcador de daño histológico es, sin embargo, limitado ya que las fluctuaciones son frecuentes y niveles normales no excluyen que pueda haber daño hepático severo. Por otro lado, en sujetos coinfectados por el VIH las elevaciones de ALT pueden ser debidas a otras causas, como la toxicidad de la medicación antirretroviral<sup>10</sup>.

Otros beneficios derivados del tratamiento de la hepatitis crónica B en los pacientes coinfectados por el VIH incluyen una mejor tolerancia de la medicación antirretroviral y una reducción del riesgo de transmisión a otros<sup>1-3</sup>.

En pacientes monoinfectados por el VHB, la indicación de tratamiento se basaba hasta hace pocos años en los hallazgos histológicos. Actualmente y sobre todo en coinfectados por el VIH, el tratamiento se considera en atención a otros marcadores, como ya se ha dicho previamente (fig. 1). Sin embargo, la biopsia hepática puede ser de interés en algunos casos, cuando existan dudas sobre la etiología del daño hepático (por ejemplo, toxicidad farmacológica, alcohol, esteatosis). Hay que subrayar que especialmente en pacientes coinfectados VIH/VHB puede existir cirrosis hepática subclínica a pesar de niveles normales de ALT. Las limitaciones de la biopsia han sido subrayadas en artículos recientes (variabilidad entre muestras, experiencia del patólogo, riesgo de complicaciones y rechazo del paciente). Recientemente se han desarrollado métodos no invasivos que proporcionan una estimación adecuada del grado de fibrosis hepática. Es el caso de diversos marcadores de fibrosis séricos (por ejemplo, el Fibrotest) o algunas técnicas de imagen, como el Fibroscan. Además de permitir una valoración basal, permiten realizar con facilidad un seguimiento longitudinal del daño hepático.

Dado que los nuevos tratamientos anti-VHB proporcionan tasas de respuesta mayores, se aconseja comenzar en fases más precoces de la enfermedad hepática. En pacientes coinfectados no existían hasta fechas recientes recomendaciones sobre quiénes debían ser tratados<sup>2,3,11</sup>. La

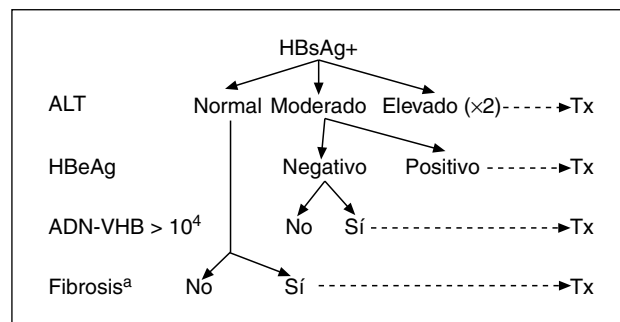


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento del VHB en pacientes VIH+. Valorada mediante biopsia hepática o pruebas no invasivas, como el FibroScan.

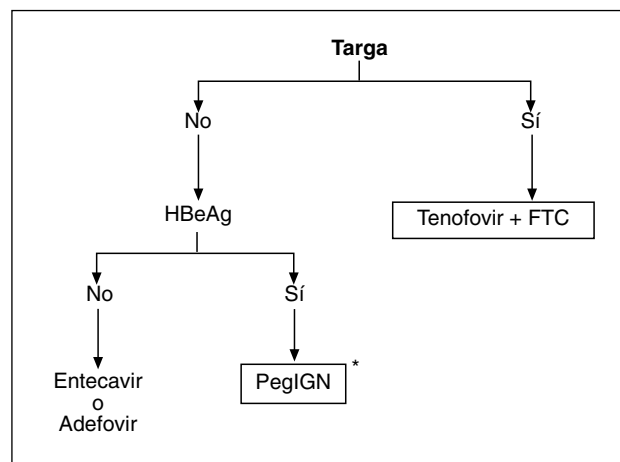


Fig. 2. Fármacos de elección para el tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes VIH+. \*Evitar en cirróticos.

variable que más influencia la modalidad de tratamiento de la hepatitis crónica B en coinfectados es la necesidad de administrar terapia antirretroviral<sup>2</sup>. En pacientes que la requieren se aconseja el uso de antivirales con actividad frente a ambos virus, recomendando la combinación de un análogo de nucleósido (3TC o FTC) y un análogo de nucleótido (tenofovir). Esta combinación proporciona mayor eficacia antiviral y retrasa la selección de mutantes resistentes que la utilización de 3TC o FTC sin tenofovir. Por el contrario, si no se requiere TARGA, es preferible el uso de fármacos activos frente al VHB pero sin actividad antirretroviral (fig. 2). El IFN- $\alpha$  es de elección en pacientes HBeAg+, mientras que entecavir o adefovir son buenas opciones en pacientes HBeAg-negativos. En sujetos HBeAg-negativos con daño hepático mínimo es preferible optar por una actitud expectante. La duración del tratamiento en este último grupo de pacientes no está bien definida, pero podría ser de por vida.

### Interferón e interferón pegilado

El interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica B. Su eficacia

es mayor en pacientes HBeAg+ que en sujetos HBeAg-negativos. Las mejores respuestas se consiguen en pacientes con niveles basales elevados de ALT y baja carga viral B. Las tasas de respuesta son más bajas en pacientes coinfectados por el VIH, con tasas de seroconversión del HBeAg por debajo del 10%<sup>1</sup>. Por otro lado, la eficacia del IFN- $\alpha$  parece ser mayor en pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ más altos. La disponibilidad de formas pegiladas del IFN- $\alpha$  ha permitido mejorar ligeramente las tasas de respuesta, aunque no van más allá del 30%. La administración de pegIFN- $\alpha$  se recomienda durante 6-12 meses.

El pegIFN- $\alpha$  es la opción preferida de tratamiento en pacientes coinfectados VIH/VHB que son HBeAg+ cuando no se requiere tratamiento antirretroviral (fig. 2). Sin embargo, en pacientes con cirrosis hepática puede ser preferible el IFN- $\alpha$  estándar y siempre utilizado con cautela. Los interferones están contraindicados si ha habido descompensación hepática previa.

#### **Análogos de nucleósidos: lamivudina, emtricitabina y entecavir**

El primer análogo de nucleósido aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica B fue la lamivudina. La dosis eficaz para el VHB es de 100 mg/día, mientras que para el VIH es de 300 mg/día. Por ello, en los sujetos coinfectados sólo se recomienda la última. Tanto en pacientes VIH negativos como positivos, el tratamiento con lamivudina se asocia con una supresión significativa de la replicación del VHB, una mejoría en las pruebas de función hepática y en la histología, a la vez que proporciona una estabilización y/o mejora clínica en cirróticos avanzados. La respuesta virológica se mantiene en un 75% el primer año y baja al 50% al final del segundo año<sup>1,2</sup>.

La monoterapia con lamivudina selecciona rápidamente mutantes de resistencia tanto en el VIH como en el VHB, aunque de forma más lenta en el último. De todos modos, la resistencia en el VHB aparece antes en pacientes coinfectados por el VIH, afectando casi a la mitad de ellos tras 2 años de tratamiento<sup>12</sup>. Tras 4 años, la resistencia aumenta al 90%, frente a dos tercios en monoinfectados. La selección de cepas resistentes a lamivudina (mutantes YMDD) puede asociarse a exacerbaciones agudas de la enfermedad hepática, que condicionan progresión de la hepatopatía y ocasionalmente pueden dar lugar a fallo hepático agudo.

Como el 3TC, la *emtricitabina* (FTC) es un análogo de citosina con actividad frente a ambos virus. Ha sido aprobada para el tratamiento del VIH y está siendo evaluada como terapia anti-VHB. Ha demostrado reducir rápidamente la carga viral B en sujetos monoinfectados por el VHB. Es bien tolerada, sin apenas efectos secundarios. Aunque presenta resistencia cruzada con el 3TC, resultados preliminares sugieren que la resistencia podría seleccionarse de más lenta que con lamivudina.

El *entecavir* es el fármaco más recientemente aprobado para el tratamiento de la hepatitis B. Es un análogo de

guanósina que muestra una gran potencia antiviral y es activo frente a virus resistentes al adefovir y, en gran medida, frente a aquellos resistentes al 3TC, aunque tiende a ser menor que en pacientes *naïve*. Debido al perfil de seguridad del entecavir (ausencia de toxicidad mitocondrial), su excelente posología (un comprimido al día) y su falta de actividad antirretroviral, probablemente sería de elección en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg-negativa que no requieren terapia antirretroviral (fig. 2).

#### **Análogos de nucleótidos: adefovir y tenofovir**

Los análogos de nucleótidos anti-VHB son profármacos activos frente a cepas resistentes a lamivudina. El *adefovir* fue el primer compuesto de esta familia aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica B. Las resistencias al adefovir aparecen de forma más lenta que frente a lamivudina, también en coinfectados por el VIH. La mutación en los codones rt236 y/o rt181 aparece en cerca del 5% de los pacientes tras 2 años de tratamiento. El VHB resistente a adefovir es sensible a lamivudina, emtricitabina, tenofovir y entecavir. Algunos estudios sugieren que hasta un 10% de pacientes coinfectados VIH/VHB podrían mostrar una sensibilidad disminuida al adefovir en ausencia de mutaciones de resistencia<sup>13</sup>. Probablemente ello obedece a razones farmacocinéticas/farmacodinámicas, secundarias al mínimo rango terapéutico del fármaco, dada su nefrotoxicidad. Estos pacientes son sensibles al tenofovir<sup>13</sup>. La indicación principal del adefovir en pacientes coinfectados sería en aquellos que no precisan terapia antirretroviral (fig. 2). El temor a la selección de la mutación de resistencia K65R en el VIH —que produce resistencia cruzada al tenofovir, entre otros— se ha disipado en parte tras la comunicación de que esta eventualidad, utilizando dosis de 10 mg/día, si existe es muy infrecuente<sup>14</sup>.

El *tenofovir* ha demostrado una potente actividad frente al VIH y VHB. Es activo frente a mutantes del VHB resistentes a 3TC y/o adefovir. Sólo de forma ocasional parece que pueden seleccionarse resistencias al mismo<sup>15</sup>. La indicación principal del tenofovir frente al VHB en pacientes coinfectados es sobre todo en sujetos que requieren terapia antirretroviral (fig. 2).

La lamivudina junto con el adefovir, el entecavir y el IFN- $\alpha$  (también el pegIFN- $\alpha$ ) son los únicos fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis B. Sin embargo, en el marco de la coinfección por el VIH, podemos utilizar también FTC y tenofovir. En la tabla 1 se recogen las dosis y duración recomendadas para el tratamiento de los pacientes coinfectados por VIH/VHB. El uso de la terapia de combinación frente al VHB está siendo investigada. De todas formas, se utiliza de forma frecuente en la práctica clínica la combinación de tenofovir y emtricitabina, dada su disponibilidad en forma de una pastilla diaria (Truvada®) en pacientes que requieren terapia antirretroviral (fig. 2). Es muy potente; más del 75% de los pacientes *naïve* muestran viremia B indetectable al año de iniciar este tratamiento<sup>16,17</sup>.

**TABLA 1. Fármacos para el tratamiento de la hepatitis B en pacientes VIH+**

| Fármaco          | Dosis  | Duración  |
|------------------|--|---|
| PegIFN- $\alpha$ | 180 $\mu$ g/semana (Pegasys)<br>1,5 $\mu$ g/semana (PegIntron) | 6-12 meses en HBeAg+<br>12 meses en HBeAg-negativos                                 |
| Lamivudina       | 300 mg/día   | Mínimo 12 meses + 6 tras la seroconversión en HBeAg+; indefinido en HBeAg-negativos |
| Adefovir         | 10 mg/día  | Mínimo 12 meses   |
| Tenofovir        | 300 mg/día   | Indefinido  |
| Emtricitabina    | 200 mg/día   | Indefinido  |
| Entecavir        | 0,5 mg/día en naïve a 3TC;<br>1 mg/día en el resto             | Indefinido  |

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo se ha realizado en parte con ayudas de la Red de Investigación en SIDA (RIS), VIRGIL, FIS, EuroSIDA, Instituto de Salud Carlos III y Comunidad de Madrid. Han contribuido a la discusión del trabajo Javier García-Samaniego, Marina Núñez, Pablo Barreiro y Pablo Labarga.

## BIBLIOGRAFÍA

- Puoti M, Airolidi M, Bruno R, et al. Hepatitis B virus co-infection in HIV-infected subjects. *AIDS Rev.* 2002;4:27-35.
- Soriano V, Puoti M, Bonacini M, et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV co-infection: recommendations from an HIV-HBV International Panel. *AIDS.* 2005;19:221-40.
- Brook M, Gilson R, Wilkins E, on behalf of the British HIV Association. BHIVA Guidelines: coinfection with HIV and chronic hepatitis B. *HIV Med.* 2003;4:42-51.
- Pérez-Olmeda M, Núñez M, García-Samaniego J, et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B: therapeutic implications. *AIDS Res Human Retroviruses.* 2003;19:657-9.
- Hadler S, Judson F, O'Malley P. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior HIV infection. *J Infect Dis.* 1991;163:454-9.
- Colin J, Cazals-Hatem D, Lioriot M. Influence of HIV infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology.* 1999;29:1306-10.
- Núñez M, Puoti M, Camino N, Soriano V. Treatment of chronic hepatitis B in the HIV-infected patients: present and future. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1678-85.
- Keeffe E, Dieterich D, Han S-H, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatology.* 2004;2:87-106.
- Buti M, Rodríguez-Frías F, Jardí R, Esteban R. Hepatitis B virus genome variability and disease progression: the impact of pre-core mutants and HBV genotypes. *J Clin Virol.* 2005;34 (Suppl 1):79-82.
- Soriano V, Sheldon J, Ramos B, Núñez M. Confronting hepatitis B virus infection in HIV: new diagnostic tools and more weapons. *AIDS.* 2006;20:451-3.
- Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol.* 2005;42:615-24.
- Benhamou Y, Bochet M, Thibault V. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. *Hepatology.* 1999;30:1302-6.
- Schildgen O, Schewe C, Vogel M, et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV-infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS.* 2004;19:2325-7.
- Sheldon J, Corral A, Rodes B, et al. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. *AIDS.* 2005;19:2036-8.
- Sheldon J, Camino N, Rodés B, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther.* 2005;10:727-34.
- Thio C, Sulkowski M, Thomas D. Treatment of chronic hepatitis B in HIV-infected persons: thinking outside the black box. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1035-40.
- Soriano V, Núñez M, Sheldon J, et al. Complications in treating chronic hepatitis B in patients with HIV. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:2831-42.