

TEMA 6. COINFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y VIRUS DE HEPATITIS B

D. Merino-Muñoz (*lmerino2001@terra.es*), F. Rodríguez-Gómez (*med007369@telefonica.net*)

Servicio de Medicina Interna. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Dimensión del problema

El virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) comparten las vías de transmisión parenteral, sexual y vertical, por lo que es frecuente la coinfección por ambos virus. A nivel mundial se estima que aproximadamente 40 millones de personas están infectadas por el VIH¹ y entre 350 y 400 millones de personas por el VHB². En los países occidentales, la infección crónica por VHB es 10 veces más frecuente entre los individuos VIH positivos que en la población general³. Más del 80% de los pacientes VIH han estado expuestos al VHB y aproximadamente el 10% tienen infección crónica por el mismo⁴⁻⁵, lo que supone un total de 4 millones de personas con coinfección a nivel mundial. En España, la proporción de pacientes VIH positivos con infección crónica por el VHB es similar y, en cifras absolutas, representa un colectivo de 8.000-10.000 personas⁶. La prevalencia de coinfección no obstante varía según el área geográfica y el colectivo de riesgo. En Norte América y Europa, más de la mitad de los homosexuales VIH presentan infección por VHB pasada haciéndose crónica en el 5-10% de los casos⁷. De forma global, las tasas de coinfección son ligeramente inferiores en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) y en la transmisión heterosexual⁸.

De los 8 genotipos del VHB descritos (A-H), en la población española los genotipos A y D son los predominantes representando conjuntamente en torno al 90% de los casos estudiados⁹. En la población VIH, el genotipo A afecta preferentemente a los varones homosexuales HBeAg positivo y responde mejor al tratamiento con interferón (IFN). Por el contrario, el genotipo D predomina en sujetos con antecedentes de UDVP y a menudo cursa con HBeAg negativo¹⁰. El genotipo del VHB no parece afectar a la respuesta a inhibidores de la polimerasa¹¹⁻¹².

Tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) se ha asistido a un aumento espectacular de la supervivencia de estos pacientes así como a una disminución en los eventos que definen SIDA¹³. Como contrapartida, este aumento de supervivencia ha venido acompañado de un aumento de enfermedad hepática crónica

siendo considerada como la principal causa de morbilidad y mortalidad en varias cohortes de pacientes infectados por el VIH¹⁴⁻¹⁶.

Modificación de la historia natural de la HB por el VIH

La infección por el VIH influye negativamente en la evolución de la HCB³⁻¹⁶. Los pacientes coinfectados VIH-VHB presentan niveles más elevados de ADN-VHB séricos, mayor prevalencia de HBeAg en suero y mayor expresión del HBcAg en los hepatocitos, todo ello como expresión de una mayor replicación viral. Esto se traduce clínicamente en mayor riesgo de cirrosis y mayores tasas de mortalidad, así como en un aumento de la cronificación de la hepatitis B¹⁷⁻²⁰. El grado de cronificación depende directamente del deterioro inmune en el momento de la infección. Así, en la cohorte MACS, si el nadir de CD4 fue superior a 250 cel/μl, el riesgo de persistencia del HBsAg fue de 7% frente a un 12% en aquellos con nadir de CD4 menos de 100 cel/μl¹⁶. Por otra parte estos pacientes tienen mayor riesgo de reactivación de la infección crónica por VHB que los mono infectados y las tasas de aclaramiento, tanto del HBsAg como del HBeAg, se reducen en comparación con los no infectados por el VIH^{18, 21}.

En los pacientes coinfectados, el carcinoma hepatocelular (CHC) sucede en edades más tempranas y su comportamiento es más agresivo respecto a los mono infectados por VHB²²⁻²³. Además, la infección por el virus de la hepatitis D (VHD) puede contribuir a una progresión más rápida de la hepatopatía en pacientes coinfectados. En un estudio casos-control realizado en Taiwan en 104 pacientes con coinfección VIH-VHB, de los que 26 presentaban infección por VHB/VHD/VIH, se demuestra que aquellos con triple infección presentan mayores tasas de brotes de hepatitis, cirrosis, descompensación hepática y muerte respecto a los infectados por VIH-VHB durante un seguimiento de 9 años²⁴.

Tabla 1. Evaluación inicial del paciente con infección VIH y enfermedad hepática

1. Anamnesis y exploración física
2. Pruebas para excluir infección por virus de hepatitis:
 - HBsAg, antiHBc y antiHBs; antiVHC y anti VHA IgG.
3. Si HBsAg positivo valorar replicación viral mediante determinación de: HBeAg/antiHBe, ADN VHB y antiVHD.
4. Pruebas de laboratorio para evaluar la presencia e intensidad de la enfermedad hepática: hemograma, AST, ALT, FA, GGT, BT, albúmina y actividad de protrombina
5. Determinación de alfa-fetoproteína
6. Ecografía abdominal
7. Valoración del grado de severidad de la enfermedad hepática mediante biopsia hepática ó técnicas no invasivas (marcadores serológicos, Fibroscan)

El aumento de la mortalidad hepática parece que es particularmente evidente tras la introducción del TARGA. El estudio multicéntrico de la cohorte MACS aporta unas tasas de mortalidad hepática de 14,2 por 1000 personas-año en varones coinfectados por VIH-VHB frente a un 0.8 por 1000 personas-año en varones mono infectados por VHB¹⁶, siendo la mortalidad mayor en aquellos pacientes con recuentos de CD4 menores. Las bases fisiopatológicas no están claras en el momento actual pero pudieran ser consecuencia de la restauración inmune mediada por el TARGA, de la toxicidad hepática de ciertos antiretrovirales y de las expectativas más prolongadas de vida en pacientes que reciben TARGA²⁵. En la cohorte EuroSIDA se estudia el efecto del HBsAg en la progresión a SIDA, muerte por todas las causas, muerte relacionada con enfermedad hepática y respuesta al TARGA. Encuentran un riesgo de muerte por hepatopatía 3,6 veces mayor en pacientes con HBsAg positivo respecto de los HBsAg negativo²⁶. Por último, el proceso de fibrosis hepática puede detenerse o incluso revertirse en pacientes con infección VIH y HCB en los que se obtiene una supresión prolongada de la replicación de VHB con fármacos activos frente a dicho virus²⁷⁻²⁸.

Manejo de la hepatitis crónica por virus de la hepatitis B

Evaluación inicial

Todos los pacientes con infección por el VIH con enfermedad hepática deben ser evaluados con una historia clínica, una exploración física y la realización de pruebas de

laboratorio (Tabla 1). En la visita inicial, el paciente debe ser aconsejado sobre posibles modificaciones en su estilo de vida con objeto de minimizar el daño adicional al hígado (evitar consumo de alcohol y tóxicos), con medidas de apoyo psicológico y oferta de programas de deshabituación de tóxicos. Los pacientes deben ser informados sobre los mecanismos y riesgos de transmisión del virus (consejo sobre el uso de preservativos o intercambio de jeringuillas en UDVP). Por último, debe recomendarse vacunación frente al virus de la hepatitis A y B si el paciente no está inmunizado.

La biopsia hepática puede ser útil para valorar el grado de fibrosis hepática cuando las decisiones sobre el tratamiento de la HCB no están claras. Hoy en día sigue siendo la prueba estándar para valorar la severidad de la misma en pacientes coinfectados VIH-VHB. Sin embargo, en los últimos años han surgido marcadores no invasivos alternativos para evaluar la enfermedad hepática, en concreto marcadores séricos y la elastografía transitoria (Fibroscan), cuya utilidad en la coinfección ha sido escasamente evaluada, a diferencia de lo que sucede en pacientes mono infectados o coinfectados con el virus de la hepatitis C (VHC)²⁹⁻³¹.

Objetivos del tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes VIH

Con los actuales agentes antivirales activos frente al VHB no es posible la erradicación del mismo, debido a la persistencia del ADN circular cerrado de forma covalente (ADNccc) en el núcleo de los hepatocitos, que es resistente a la mayoría de los fármacos antivirales y causante de la reactivación del virus³²⁻³³. Por tanto, el principal objetivo del tratamiento de la HCB es suprimir la replicación viral del VHB a largo plazo para prevenir el desarrollo de enfermedad hepática terminal, de cirrosis y de carcinoma hepatocelular, aspecto que ha podido ser confirmado en estudios recientes,

Tabla 2. Criterios de respuesta terapéutica

- Viroológicos:
 - Descenso mantenido del ADN VHB a <300 copias/mL (60 UI/mL)
 - Seroconversión sostenida antiHBe en pacientes HBeAg positivos
 - Idealmente, pérdida del HBsAg
- Bioquímicos:
 - Normalización sostenida de ALT
- Histológicos:
 - Reducción del estadio de fibrosis histológica o ausencia de progresión
 - Reducción de la actividad inflamatoria histológica

independientemente de la evolución de las transaminasas y el HBeAg³⁴⁻³⁵. En los pacientes coinfectados VIH-VHB otros objetivos secundarios del tratamiento son: minimizar el riesgo de toxicidad hepática del TARGA y del síndrome de respuesta inflamatoria inmune³⁶⁻³⁸.

Para monitorizar la respuesta terapéutica se usan 5 parámetros: ALT, HBeAg y HBsAg, nivel de ADN-VHB sérico y grado de fibrosis hepática. En la **tabla 2** se recogen los criterios de respuesta terapéutica en base a dichos parámetros. De todos ellos, el ADN-VHB sérico se considera el mejor marcador para monitorizar la eficacia del tratamiento antiviral, dado que una disminución prolongada y profunda de los niveles de carga viral tras el tratamiento se correlaciona bien con seroconversión del HBeAg, mejoría histológica y reducción del riesgo de desarrollo de resistencias³⁹.

Fármacos con actividad antiviral frente a VHB

Dos principales grupos de agentes se utilizan en el tratamiento de la HCB: los análogos de nucleósidos (AN), que inhiben directamente la replicación viral del ADN-VHB, actuando frente a la transcriptasa inversa de la polimerasa y los tratamientos basados en interferón alfa, que actúan modulando la respuesta inmune del huésped y por tanto no inducen la aparición de mutaciones de resistencia. Los fármacos aprobados para el tratamiento de la HCB en Europa son: IFN alfa (2a y 2b) estándar, IFN pegilado alfa-2a (PEGIFN), lamivudina (3TC), adefovir (ADV), tenofovir (TDF), entecavir (ETV) y telbivudina (LdT). Además, en los pacientes coinfectados se dispone de otro fármaco con actividad frente a VIH y a VHB, aún no aprobado para el tratamiento de la HCB: emtricitabina (FTC). Las principales características de los antivirales con actividad frente al virus B están recogidas en las **tablas 3 y 4**.

1. Interferón estándar e Interferón pegilado

En los pacientes coinfectados VIH-VHB se han co-

municado tasas de respuesta al IFN estándar inferiores a la de pacientes mono infectados VHB (10-15% de seroconversión)⁴⁰, siendo factores predictivos de respuesta la presencia de HBeAg, el genotipo A, la existencia de cifras de linfocitos CD4 preservadas (por encima de 500), de transaminasas elevadas y niveles bajos de ADN-VHB⁴¹⁻⁴², circunstancias que no suelen ser frecuentes en los pacientes VIH. Aunque hay pocos datos sobre la eficacia del PEGIFN en coinfectados, es esperable que la eficacia sea igual o superior a la obtenida con IFN estándar y tiene la ventaja sobre éste de tener un mejor perfil farmacocinético, que permite su administración una vez a la semana. Su asociación con 3TC no mejora las tasas de respuesta virológica (a diferencia de lo que ocurre con el IFN convencional)⁴³. El principal inconveniente del interferón es la elevada prevalencia de efectos secundarios (alteraciones en la esfera neuropsiquiátrica, hematológicos, síndrome pseudo-gripal y otros) que dificultan el cumplimiento del tratamiento. Su uso en pacientes con hepatopatía descompensada está contraindicado. Sus mayores ventajas consisten en que no induce la aparición de resistencias y que la duración del tratamiento es limitada (12 meses), a diferencia de los AN cuya duración puede ser indefinida. El PEGIFN alfa-2a es el tratamiento de elección en pacientes coinfectados VIH-VHB que no requieren TARGA y son HBeAg positivo^{37-39,44}, aunque tras suspender el tratamiento menos de un 30% de los pacientes mantienen viremia indetectable.

2. Lamivudina

El 3TC es un análogo nucleósido de la citosina con actividad frente al VIH y al VHB. Por tanto, en coinfectados VIH-VHB, debe usarse siempre en combinación con al menos 2 agentes antiretrovirales, ya que en monoterapia induce rápidamente la selección de mutaciones de resistencia en el VIH, lo que compromete su eficacia. En pacientes coinfectados se han descrito tasas de seroconversión del HBeAg entre el 22%-29% y niveles indetectables de ADN-VHB del 40-87%⁴⁵⁻⁴⁶. Aunque su perfil de tolerancia es excelente, su principal limitación es la elevada tasa de mutaciones de resistencia a lo largo del tiempo, sobre todo en los pacientes más inmuno-

Tabla 3. Fármacos para el tratamiento de HCB en pacientes VIH

Fármaco	Clase	Dosis recomendadas	Actividad anti-VIH	Actividad frente a resistentes a lamivudina
IFN/PEGIFN alfa-2a	Inmunomodulador	180 μ g/semana (PEGIFN alfa-2a)	Si	Si
Lamivudina	Análogo nucleósido	300 mg/día	Si	No
Adefovir	Análogo nucleótido	10 mg/día	No*	Si
Entecavir	Análogo nucleósido	0,5 mg/día en naive y 1 mg/día si resistencia a lamivudina	Sí?	Actividad reducida
Telbivudina	Análogo nucleósido	600 mg/día	No	No
Tenofovir	Análogo nucleótido	300 mg/día	Sí	Si
Emtricitabina	Análogo nucleósido	200 mg/día	Sí	No

* Sin actividad frente al VIH a las dosis utilizadas en HCB de 10 mg/día

Tabla 4. Principales ventajas y desventajas del PEGIFN alfa-2a respecto a los AN en el tratamiento de la HCB

	Interferón Pegilado alfa2a	Análogos de nucleós(t)idos
Ventajas	Duración limitada Ausencia de resistencias Elevadas tasas de seroconversión HBeAg y HBsAg	Potente actividad antiviral Buena tolerancia Administración oral
Desventajas	Efecto antiviral moderado Mala tolerancia Administración subcutánea	Duración del tratamiento indefinida Riesgo de resistencias Bajas tasas de seroconversión HBeAg y HBsAg

deprimidos, alcanzando 25% al año y prácticamente 90-100% tras 5 años de tratamiento⁴⁷⁻⁴⁸. La dosis recomendada en pacientes coinfectados es de 300 mg/día.

3. Adefovir

La dosis de ADV recomendada para el tratamiento de la HCB (10 mg/día) no inhibe la replicación del VIH, para lo que se necesitan dosis al menos 4 veces superiores, no recomendables por su elevada nefrotoxicidad. Es activo frente a VHB tanto sensibles como resistentes a 3TC⁴⁹. A diferencia de 3TC, en pacientes mono infectados se han identificado tasas muy bajas de resistencia asociadas a ADV. En un estudio realizado en 515 pacientes, 355 de los cuales recibieron ADV para el tratamiento de HCB con HBeAg positivo, tras 48 semanas de tratamiento no se identificaron mutaciones de resistencia asociadas a ADV en el gen de la polimerasa del ADN-VHB⁵⁰. En otro estudio realizado en pacientes con HBeAg negativo, se identificaron las mutaciones de resistencia rtN236T y rtA181V en el 29% de los pacientes tras 240 semanas de tratamiento⁵¹. En un pequeño estudio en 35 pacientes coinfectados VIH-VHB con resistencia previa a 3TC, ADV demostró una reducción del ADN-VHB sérico de 5,9 log₁₀ a la semana 144, sin que se detectaran mutaciones de resistencia a ADV⁵². Entre un 5-10% de los pacientes tratados con ADV presenta ausencia de respuesta viral primaria. Esto podría obedecer a una baja exposición al fármaco por uso de dosis subóptima, a la existencia de polimorfismos virales basales (I233V o L217R)⁵³⁻⁵⁴ o a resistencia cruzada en pacientes previamente expuestos a 3TC⁵⁵.

4. Tenofovir disoproxil fumarato

El TDF es el primer análogo de nucleótido inhibidor de la transcriptasa inversa que se ha aprobado para el tratamiento de la infección VIH. Es el fármaco de elección, en combinación con 3TC/FTC, para el tratamiento de la coinfección VIH-VHB, por su potente actividad frente a ambos virus³⁷⁻³⁸. Es activo frente a virus B tanto sensibles como resistentes a 3TC^{49, 56-58}. El estudio ACTGA5127 compara la actividad de TDF frente a ADV en 52 pacientes coinfectados, 93% de los

cuales eran basalmente resistentes a 3TC. A las 48 semanas de tratamiento ambos fármacos demuestran una gran eficacia en suprimir la replicación viral, siendo ésta superior para TDF respecto a ADV⁴⁹. La dosis diaria recomendada es de 300 mg/día y el efecto secundario principal es la potencial nefrotoxicidad por afectación tubular renal, por lo que se recomienda monitorizar estrechamente la función renal en orina de 24 horas⁵⁹⁻⁶⁰.

5. Emtricitabina

El FTC es otro análogo de la citosina, relacionado químicamente con el 3TC y con perfiles de resistencia similares. Es un potente inhibidor tanto de la replicación del VHB como del VIH, por lo que no debe ser usado en monoterapia en los pacientes coinfectados para evitar la selección de la mutación M184V en el VIH. Tras 48 semanas de tratamiento en más del 50% de los pacientes consigue mantener la supresión de la replicación viral del VHB, normalización de ALT en el 65% y mejoría histológica en el 62% de los pacientes⁶¹. Junto con TDF, hoy en día constituye el tratamiento de elección de los pacientes coinfectados VIH/VHB³⁷⁻³⁸. La dosis recomendada es 200 mg/día y su perfil de tolerancia es excelente.

6. Entecavir

ETV es un análogo de la guanina con mayor actividad antiviral frente al VHB que 3TC tanto en pacientes con HBeAg positivo como con HBeAg negativo⁶²⁻⁶³. Aunque puede existir resistencia cruzada entre ETV y 3TC, es necesario que se acumulen varias mutaciones de resistencia a 3TC para que la resistencia a ETV sea clínicamente significativa⁶⁴. Por esta razón la dosis recomendada en pacientes que nunca han tomado 3TC es de 0,5 mg/día frente a 1 mg/día en pacientes con resistencia a 3TC. Aunque los estudios iniciales no mostraron actividad del fármaco frente al VIH, recientemente se ha comunicado en 3 pacientes coinfectados VIH-VHB una reducción de 1 log₁₀ en el ARN del VIH. Además, en uno de estos pacientes, la monoterapia con ETV seleccionó la mutación M184V, que confiere alto nivel de resistencia a 3TC y

FTC⁶⁵. Por ello, no se recomienda su uso en pacientes con infección VIH que no estén totalmente suprimidos virológicamente con un TARGA eficaz. No existen datos sobre posibles interacciones con otros fármacos antiretrovirales utilizados en la infección VIH como 3TC, FTC o abacavir, análogo de la guanina como ETV, por lo que su combinación con estos fármacos hoy en día no se recomienda.

7. Telbivudina

Es un análogo de timidina recientemente aprobado para el tratamiento de la HCB. Su potencia antiviral frente al VHB es superior a 3TC y ADV⁶⁶⁻⁶⁸. El ensayo GLOBE compara la eficacia y seguridad de LdT frente a 3TC en 921 pacientes con HCB HBeAg positivo y 446 HBeAg negativo durante 104 semanas. 55,6% de los pacientes HBeAg positivos, tratados con LdT presentan ADN-VHB < 300 copias/mL versus 38,5% del brazo de 3TC. En el grupo de pacientes HBeAg negativo estas proporciones fueron de 82% vs 56,7% respectivamente⁶⁹. Las tasas de resistencia seleccionadas por LdT son también inferiores a las seleccionadas por 3TC. LdT selecciona la mutación M204I, con resistencia cruzada a 3TC, por lo que no se recomienda su uso tras fracaso del mismo y viceversa. No se ha descrito, sin embargo, resistencia cruzada entre LdT y ADV.

No existen datos sobre la eficacia de LdT en pacientes coinfectados VIH-VHB y aunque hasta ahora los datos disponibles indicaban que no tenía actividad frente al VIH, recientemente se ha comunicado un único caso de un paciente coinfectado en el que tras su administración la viremia del VIH llega a hacerse indetectable⁶⁹. No se conocen las posibles interacciones con otros análogos de timidina como AZT o d4T.

Resistencia a los antivirales del VHB

La resistencia a los fármacos con actividad frente a VHB (a excepción del IFN) puede ser primaria (generalmente por escasa potencia del fármaco o por transmisión de un virus ya previamente resistente)⁷⁰⁻⁷¹ o secundaria (la que se desarrolla mientras el paciente está en tratamiento y que generalmente es secundaria a la selección de mutaciones en el gen de la polimerasa frente al virus)⁷⁰⁻⁷². Se desarrolla generalmente tras varios meses o años de tratamiento. Dependiendo de la barrera genética del fármaco, una sola mutación puede condicionar la pérdida total de la actividad del mismo (baja barrera genética) como es el caso de la M204I para el 3TC, FTC y LdT y en otros casos es necesario que se acumulen varias mutaciones de resistencia para que el fármaco pierda su actividad (alta barrera genética), como ocurre con ETV y TDF. No todos los fármacos inducen resistencia con la misma frecuencia. Así por orden de gradación: 3TC>FTC>LdT>ADV>ETV>TDF. Además, una vez que se desarrolla resistencia frente a un fármaco puede comprometerse la actividad de otros fármacos (resistencia cruzada). Esto es particularmente frecuente en el caso de la resistencia a 3TC, que compromete la actividad de FTC y LdT y en menor grado de ETV, mientras que TDF suele ser activo en la mayoría de las ocasiones.

La mejor manera de evitar o retrasar el desarrollo de resistencias es mantener una supresión virológica profunda y prolongada, si es posible usando fármacos potentes con elevada barrera genética⁷³.

¿Cuándo y con qué fármacos iniciar tratamiento de la HCB?

Para valorar el momento óptimo de inicio del tratamiento de la HCB, así como el tipo de fármaco a utilizar en pacientes coinfectados VIH-VHB, es esencial tener en cuenta la situación de la infección VIH, siendo diferente el abordaje en función de si el paciente necesita o no TARGA en ese momento:

1. Si el paciente no tiene indicación de iniciar TARGA (CD4 > 350 cel/μL), la decisión de tratar o no la HCB se basará en el nivel de ADN-VHB. Si es <2000 UI/mL se recomienda actitud expectante, monitorizando los niveles de ADN-VHB cada 6-12 meses. Si es ≥2000 UI/mL, se tendrán en cuenta los valores de ALT y si son normales se recomienda monitorización de los mismos cada 3-12 meses. En pacientes mayores de 40 años se valorará la realización de biopsia hepática (o marcadores no invasivos de fibrosis), siendo recomendable tratar la HCB cuando el índice METAVIR sea ≥2 y/o F2. En los pacientes con ADN-VHB ≥2000 UI/mL y ALT elevada se recomienda tratar, siendo las opciones terapéuticas: PEGIFN alfa-2a, LdT a la que se añadirá ADV en el caso que el ADN-VHB sea detectable a las 24 semanas de iniciar el tratamiento o LdT asociada a ADV desde el inicio. En este contexto no debería usarse ETV en monoterapia por todo lo comentado anteriormente. Por último, las recomendaciones más recientes sobre manejo de estos pacientes, abogan por un inicio precoz del TARGA que incluya TDF asociado a FTC/3TC^{37-38,44,74-76}.

2. Si el paciente tiene indicación inmediata de TARGA (CD4 ≤ 350 cel/μL) y el nivel de ADN-VHB es <2000 UI/mL, aunque podría utilizarse cualquier régimen TARGA de los recomendados como preferentes en las guías actuales, algunos expertos consideran que el régimen TARGA de inicio en estos pacientes debería incluir siempre TDF asociado a FTC/3TC salvo intolerancia o toxicidad para TDF. Si el nivel de ADN-VHB es ≥2000 UI/mL, habrá que tener en cuenta si existe o no resistencia previa del VHB a 3TC. Si no existe resistencia, el régimen TARGA incluirá TDF asociado a 3TC/FTC, y en caso contrario se sustituirá un AN por TDF o se añadirá éste. Otra opción válida sería añadir ETV a dosis de 1 mg/día, ya que ambos fármacos han mostrado su eficacia frente a cepas de virus resistentes a 3TC^{49,56-58,64}. Los pacientes cirróticos, deben recibir un TARGA que incluya TDF y 3TC/FTC³⁷⁻³⁸. En caso de descompensación hepática se recomienda su evaluación para trasplante hepático.

Vacunación frente al virus B

Los pacientes con infección VIH con HBsAg negativo deben ser vacunados frente al VHB. Desde 1982 se dispone de vacunas eficaces y seguras para prevenir la hepatitis B. La pauta habitual en pacientes mono infectados (dosis de 20 μg en los meses 0, 1 y 6) confiere inmunidad protectora en más del 90% de los adultos menores de 40 años tras la 3ª dosis. Se considera que no hay respuesta cuando los títulos de anti-HBs alcanzados son menores de 10 mUI/mL 1-6 meses después de la última dosis administrada. En pacientes con infección VIH, la respuesta es menos frecuente, particularmente en aquellos pacientes con recuento de linfocitos CD4 <200 células/μL⁷⁷⁻⁷⁹. Estos pacientes, tras haber adquirido una buena respuesta de anticuerpos anti-HBs tras la vacunación, tienen menos probabilidad de mantener de forma permanente niveles protectores⁸⁰. En individuos no respondedores, se han

examinado varias pautas de reinmunización, como la administración de un nuevo ciclo de vacunación con el doble de la dosis estándar en caso de no respuesta o de una dosis adicional si se han perdido los niveles protectores⁸¹⁻⁸².

El hallazgo en pacientes VIH de un patrón serológico de positividad aislada del anti-HBc con HBsAg y antiHBs negativos no es infrecuente en comparación con la población general, especialmente en pacientes coinfectados también con VHC. Su significado no está del todo claro, ya que podría tratarse de una infección pasada con aclaramiento del HBsAg pero con imposibilidad de mantener títulos detectables de antiHBs o bien tratarse de una infección oculta con presencia de ADN-VHB sérico y más raramente ser un falso positivo. Un estudio reciente llevado a cabo en Andalucía mostró una prevalencia baja de este hallazgo y no se relacionó con hepatitis clínica⁸³. Parece ser que estos pacientes carecen de memoria inmune frente al HBsAg, por lo que se recomienda sean vacunados siguiendo el protocolo habitual⁸⁴.

Se ha descrito que las mutaciones de resistencia a 3TC a nivel de la polimerasa pueden dar lugar a cambios en el HBsAg, especialmente en pacientes con genotipo A, el más frecuente en nuestro medio, que comprometen la respuesta a la vacuna de la hepatitis B⁸⁵.

Trasplante hepático

La infección por VIH no constituye una contraindicación para el trasplante hepático, debiendo valorarse éste en pacientes con hepatopatía crónica en estadio B o C de Child-Pugh en los que no existan otras contraindicaciones para el mismo. Un amplio estudio que evalúa la supervivencia de 24 pacientes VIH trasplantados hepáticos muestra tasas de supervivencia similares a los controles VIH negativos (73 y 78% respectivamente a los 3 años de seguimiento)⁸⁶. Los factores que se relacionaron de manera independiente con una baja supervivencia fueron: intolerancia al TARGA postrasplante, CD4 <200 cel/μL, ARN del VIH plasmático detectable e infección por VHC. Los datos disponibles en pacientes coinfectados VIH-VHB con trasplante hepático son todavía escasos, pero a diferencia de lo que ocurre con los pacientes coinfectados con VHC donde la reinfección del trasplante es universal, en pacientes con HCB la reinfección es rara (< 10%) usando inmunoglobulina antihepatitis B profiláctica y análogos de nucleósidos. Recientemente se ha publicado un estudio sobre el seguimiento de 13 pacientes trasplantados por enfermedad hepática terminal coinfectados VIH-VHB con o sin coinfección VHC y VHD. Tras un seguimiento medio de 35±5,2 meses, la tasa de supervivencia es del 100%, manteniendo todos función hepática normal, con ADN-VHB indetectable, no encontrándose en el hígado trasplantado ADNccc y sin objetivarse tampoco toxicidad mitocondrial a nivel hepático⁸⁷. Las complejas interacciones que existen entre los fármacos inmunosupresores y los antiretrovirales (especialmente inhibidores de la proteasa) exigen que el manejo de estos pacientes se haga en un centro altamente especializado con la participación multidisciplinar de especialistas en enfermedades infecciosas, hepatólogos, oncólogos, farmacólogos y cirujanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. AIDS Epidemic Update: December 2005. Volume 2005 Geneva: WHO; 2005.
2. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med*. 2008;359:1486-500.
3. Kellerman S, Hanson D, McNaghten A, Fleming P. Prevalence of chronic hepatitis B and incidence of acute hepatitis B infection in HIV-infected subjects. *J Infect Dis*. 2003;188:571-7.
4. Homann C, Krogsgaard K, Pedersen C, Andersson P, Nielsen JO. High incidence of hepatitis B infection and evolution of chronic hepatitis B infection in patients with advanced HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1991;4:416-20.
5. Rustgi VK, Hoofnagle JH, Gerin JL, Gelmann EP, Reichert CM, Cooper JN, et al. Hepatitis B virus infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984;101:795-7.
6. Barreiro P, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J. Hepatitis B en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26:71-9.
7. 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;19:2117-25.
8. Nuñez M, Soriano V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:374-82.
9. Rodríguez-Frías F, Jardi R, Buti M, Schaper M, Hermosilla E, Valdes A, et al. Hepatitis B virus genotypes and G1896A precore mutation in 486 Spanish patients with acute and chronic HBV infection. *J Viral Hepat*. 2006;13:343-50.
10. Pérez-Olmeda M, Núñez M, García-Samaniego J, Ríos P, González-Lahoz J, Soriano V. Distribution of hepatitis B virus genotypes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B: therapeutic implications. *AIDS Res Hum Retrovir*. 2003;19:657-9.
11. Wiegand J, Hasenclever D, Tillman H. Should treatment of hepatitis B depend on hepatitis B virus genotypes? A hypothesis generated from an explorative analysis of published evidence. *Antivir Ther* 2008;13:211-20.
12. Jardi R, Rodríguez-Frías F, Schaper M, Giggi E, Taberner D, Homs M, et al. Analysis of hepatitis B genotype changes in chronic hepatitis B infection: influence of antiviral therapy. *J Hepatol* 2008;49:695-701.
13. Forrest DM, Seminari E, Hogg RS, Yip B, Raboud J, Lawson L, et al. The incidence and spectrum of AIDS-defining illnesses in persons treated with antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis* 1998;27:1379-85.
14. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006;166:1632-41.
15. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7.
16. Thio C, Seaberg E, Skolasky R, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-6.
17. Puoti M, Torti C, Bruno R, Filice G, Carosi G. Natural history of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatology* 226;44(Suppl):65-70.
18. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, Ross E, Waite J, Briggs M, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *Aids* 1997;11:597-606.
19. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham

- BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-10.
20. Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Semin Liver Dis* 2003;23:125-36.
 21. Bodsworth NJ, Cooper DA, Donovan B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J Infect Dis* 1991;163:1138-40.
 22. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta G, Quinzan G, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004;18:2285-93.
 23. Brau N, Fox R, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor L, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a US-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007;47:527-37.
 24. Sheng WH, Hung CC, Kao JH, Shang SY, Chen MY, Hsieh SM, et al. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of highly active antiretroviral therapy: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44:988-95.
 25. Thimme R, Spangenberg HC, Blum HE. Hepatitis B or hepatitis C and human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol* 2005;42 Suppl(1):S37-44.
 26. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Lederberger B, Katlama C et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS* 2005;19:593-601.
 27. Maida I, Soriano V, Castellares C, Ramos B, Sotgiu G, Martin-Carbonero L, et al. Liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis B extensively exposed to antiretroviral therapy with anti-HBV activity. *HIV Clin Trials* 2006;7:246-50.
 28. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, Correas J, Chaix ML, Viard J, et al. Reversibility of cirrhosis in HIV/HBV coinfection. *Antivir Ther* 2007;12:279-83.
 29. Marcellin P, Ziol M, Bedossa P, Douvin C, Poupon R, de Ledinghen V, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B. *Liver Int* 2009;29:242-7.
 30. Macías J, Recio E, Vispo E, Rivero A, López-Cortés LF, Ríos MJ, et al. Application of transient elastometry to differentiate mild from moderate to severe liver fibrosis in HIV/HCV coinfecting patients. *J Hepatol* 2008;49:916-22.
 31. Chang PE, Lui HF, Chau YP, Lim KH, Yap WM, Tan CK, et al. Prospective evaluation of transient elastography for the diagnosis of hepatic fibrosis in Asians: comparison with liver biopsy and aspartate transaminase platelet ratio index. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:51-61.
 32. Hoofnagle JH, Doo E, Liang TJ, Fleischer R, Lok AS. Management of hepatitis B: summary of a clinical research Workshops. *Hepatology* 2007;45:1056-75.
 33. Lok AS, McMahon BJ. AASLD Practice Guidelines. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-39.
 34. Chen C, Yang H, Su J. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA Level. *JAMA* 2006;295:65-73.
 35. Iloeje U, Yang H, Su J. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B virus load. *Gastroenterol* 2006;130:678-86.
 36. Thio CL. Hepatitis B and Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Hepatology* 2009;49:Suppl 138-45.
 37. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Medicine* 2008;9:82-8.
 38. Soriano V, Puoti M, Peters M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, et al. Care of HIV Patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B virus International Panel. *AIDS* 2008;22:1399-410.
 39. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines. *J Hepatol* 2009;50:227-42.
 40. Di Martino V, Thevenot T, Colin J, Boyer N, Martinot M, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2002;123:1812-22.
 41. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A metaanalysis. *Ann Intern Med* 1993;119:312-32.
 42. Cooksley WG. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2004;24 Suppl 1:29-39.
 43. Rudin D, Shah SM, Kiss A, Wetz RV, Sottile VM. Interferon and lamivudine vs interferon for hepatitis B e antigen-positive hepatitis B treatment: meta-analysis of randomized controlled trials. *Liver Int* 2007;27:1185-93.
 44. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, 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.
 45. Dore G, Cooper D, Barrett C, Goth L, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus coinfecting persons in a randomized controlled study (CAESAR). The CAESAR Coordinating Committee. *J Infect Dis* 1999;180:607-13.
 46. Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus infection in coinfecting patients receiving lamivudine as a component of anti-human immunodeficiency virus regimens. *Clin Infect Dis* 2001;32:963-9.
 47. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. *Hepatology* 1999;30:1303-6.
 48. Matthews G, Bartholomeusz A, Locarnini S, Ayres A, Sasaduesz J, Seaberg E, et al. Characteristics of drug resistant HBV in an International collaborative study of HIV-HBV-infected individuals on extended lamivudine therapy. *AIDS* 2006;20:863-70.
 49. Peters MG, Andersen J, Lynch P, Liu T, Alston-Smith B, Brosgart CL, et al. Randomized controlled study of tenofovir and adefovir in chronic HBV and HIV infection: ACTG A5127. *Hepatology* 2006;44:1110-6.
 50. Marcellin P, Chang T, Lim S, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2003;348:808-16.
 51. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B for up to 5 years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-51.
 52. Benhamou Y, Thibault V, Vig P, Valantin MA, Guyon P, Katlama C, et al. Significant and sustained efficacy of adefovir dipivoxil after 4 years of treatment in chronic hepatitis B patients

- with lamivudine resistant HBV and HIV co-infection virus (abstract). New Orleans, LA: Digestive Disease Week:2004.p.1
53. Chang T, Lai C. Hepatitis B virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* 2006;355:322-3.
 54. Schildgen O, Sirma H, Funk A. Variant of hepatitis virus with primary resistance to adefovir. *N Engl J Med* 2006;354:1807-12.
 55. Karatayli E, Karayalcin S, Karaaslan H. A novel mutation pattern emerging during lamivudine treatment shows cross-resistance to adefovir dipivoxil treatment. *Antivir Ther* 2007;12:761-8.
 56. Dore GJ, Cooper DA, Pozniak AL, DeJesus E, Zhong L, Miller MD, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naïve and experienced patients coinfecting with HIV-1 and HBV. *J Infect Dis* 2004;189:1185-92.
 57. Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N Engl J Med* 2003;348:177-8.
 58. Ristig MB, Crippin J, Aberg JA, Powderly WG, Lisker-Melman M, Kessels L, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus/hepatitis B virus-coinfecting individuals for whom interferon-alpha and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis* 2002;186:1844-7.
 59. Gupta S. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS patient care STDS* 2008;22:99-103.
 60. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009;23:689-96.
 61. Lim SG, NgTMI, Kung N, Krastev Z, Volfova M, Husa P, et al. A double-blind placebo-controlled study of emtricitabine in chronic hepatitis B. *Arch Intern Med* 2006;166:49-56.
 62. Chang T, Gish R, De Man R. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg- positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
 63. Lai C, Shouval D, Lok A. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
 64. Tenney D, Levine S, Rose R. Clinical emergence of entecavir resistant hepatitis B virus requires additional substitutions in virus already resistant to lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:3498-507.
 65. McMahon M, Benjamin B, Jilek B, Timothy P, Brennan M, LinShen M, et al. The HBV Drug Entecavir-Effects on HIV-1 Replication and Resistance. *N Engl J Med* 2007;356:2614-21.
 66. Ruiz-Sancho A, Sheldon J, Soriano V. Telbivudine: a new option for the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Biol Ther* 2007;7:751-61.
 67. Chan HL, Heathcote EJ, Marcellin P, Lai CL, Cho M, Moon YM, et al. Treatment of hepatitis B e antigen + chronic hepatitis with telbivudine or adefovir. *Ann Intern Med* 2007;147:745-55.
 68. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2009;136:486-95.
 69. Low E, Cox A, Atkins M, Nelson M. Telbivudine has activity against HIV-1. *AIDS* 2009;23:546-7.
 70. Thio C, Locarnini S. Treatment of HIV-HBV co-infection: clinical and virological issues. *AIDS Rev* 2007;9:40-53.
 71. Thibault V, Aubron-Olivier C, Agut H, Katlama C. Primary infection with a lamivudine-resistant hepatitis B virus. *AIDS* 2002;16:131-3.
 72. Sheldon J, Rodes B, Zoulim F, Bartholomeusz A, Soriano V. Mutations affecting the replication capacity of the hepatitis B virus. *J Viral Hepat* 2006;13:427-34.
 73. Locarnini S, Hatzakis A, Heathcote J, Keeffe EB, Liang TJ, Mutimer D, et al. Management of antiviral resistance in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2008;134:405-15.
 74. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización febrero de 2009). Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org>
 75. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008. Disponible en: <http://www.AIDSinfo.nih.gov>
 76. Hammer SM, Eron Jr JJ, Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008;300:555-70.
 77. Collier A, Corey L, Murphy V, Handsfield H. Antibody to HIV and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 1988;109:101-5.
 78. Keet I, van Doornum G, Safary A, Coutinho R. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. *AIDS* 1992;6:509-10.
 79. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected patients persons. *J Clin Gastroenterol* 1992;14:27-30.
 80. Veiga A, Casseb J, Duarte A. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RAR (naive) and CD45ROR (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. *Vaccine* 2006;24:7124-8.
 81. Sjögren M. Prevention of hepatitis B in non-responders to initial HBV vaccination. *Am J Med* 2005;118 Suppl 10A:34-9.
 82. Fonseca M, Pang L, De Paula Cavalheiro N, Barone A, Heloisa Lopes M. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*. 2005;23:2902-8.
 83. Palacios R, Mata R, Hidalgo A, Muñoz L, Viciano I, del Arco A, et al. Very low prevalence and no clinical significance of occult hepatitis B in a cohort of HIV-infected patients with isolated anti-HBc seropositivity: the BHOI study. *HIV Clin Trials* 2008;9:337-40.
 84. Gandhi R, Wurcel A, Lee H, McGovern B, Shopis J, Geary M, et al. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1+ subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J Infect Dis* 2005;191:1435-41.
 85. Sheldon J, Ramos B, Garcia-Samaniego J, Rios P, Bartholomeusz A, Romero M, et al. Selection of hepatitis B virus (HBV) vaccine escape mutants in HBV-infected and HBV/HIV-coinfecting patients failing antiretroviral drugs with anti-HBV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:279-82.
 86. Ragni M, Belle S, Im K, Neff G, Roland M, Stock P, et al. Survival of HIV-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;188:1412-20.
 87. Tateo M, Roque-Afonso AM, Antonini T, Medja F, Lombes A, Jarde C, et al. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfecting patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS* 2009;23:1069-76.