



APROXIMACIÓN PATOGENICA Y TERAPÉUTICA A LA CO-INFECCIÓN VHB/VIH

Juan Ramón Larrubia, Elia Moreno-Cubero,
Silvia García-Garzón, Joaquín Miquel,
Eduardo Sanz de Villalobos

Unidad de Hepatología Translacional.
Hospital Universitario de Guadalajara.
Universidad de Alcalá. Sescam.

INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB), definido como la persistencia del antígeno de superficie durante más de 6 meses, afecta entre el 5 a 15% de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. La infección por VIH modifica la historia natural de la infección por VHB favoreciendo una mayor frecuencia de cronicidad y recidiva. Además, la gravedad de la enfermedad hepática y el riesgo de muerte relacionada con hepatopatía se encuentra aumentada en los pacientes con co-infección VIH/VHB con respecto a los mono-infectados, siendo especialmente intensa esta diferencia en los pacientes con bajo recuento de células T CD4⁺^{2,3}. La alteración de la respuesta inmune adaptativa existente durante la infección por VIH es un factor clave en la progresión acelerada del daño hepático durante la infección por VHB. La restauración de la respuesta inmune, mediada por el tratamiento anti-retroviral (TAR) se ha relacionado con el control espontáneo de la infección por VHB y con recrudescencia del daño inmunomediado⁴.

APROXIMACIÓN A LA PATOGENIA DE LA CO-INFECCIÓN POR VHB-VIH

El virus de la hepatitis B es un virus hepatotropo no citopático cuyo control viral depende del desarrollo de una respuesta innata y adaptativa adecuada⁵. Es un virus DNA de doble cadena incompleta con características peculiares que favorecen su persistencia. Concretamente, en su maquinaria replicativa utiliza una DNA polimerasa con actividad transcriptasa inversa que conducen al desarrollo de mutaciones de escape, así como por otro lado, el VHB permanece en el núcleo del huésped en forma de DNA circular cerrado covalentemente que funciona como molde para la replicación y que dificulta la eliminación del virus por el sistema inmune⁶. En un primer momento, la inducción de la expresión de interferón tipo I junto a la actividad de las células NK es la primera barrera de contención contra la infección por VHB. Posteriormente, las células dendríticas se encargan de activar a la respuesta adaptativa específica que

finalmente serán las responsables de controlar la infección. A continuación, tras el control viral persistirá una respuesta celular específica encargada de mantener bajo control las trazas virales que persisten en el hígado^{5,7}. Sin embargo, en los pacientes en los que la infección se cronifica la respuesta celular específica es incapaz de eliminar el virus porque se encuentra en un estado de anergia y proclive a la apoptosis⁶.

Por tanto, en el control de la infección por VHB es esencial el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa vigorosa, policlonal y multiespecífica⁸. Por esta razón, situaciones que ocasionan algún tipo de inmunodeficiencia que afecta a esta respuesta, como ocurre en la infección por VIH, favorecen la cronicidad de la infección y aceleran la evolución de la enfermedad².

La infección por VIH infecta *in vivo* hepatocitos y células de Kupffer⁹ e *in vitro* incrementa la activación de las células estrelladas, favoreciendo la producción de colágeno^{10, 11}. Además, los hepatocitos infectados por VIH tienen incrementado el desarrollo de apoptosis en situaciones inflamatorias^{12, 13}. Ambos hechos pueden repercutir en la progresión acelerada de la fibrosis en los pacientes co-infectados. Junto a este efecto citopático y profibrótico sobre las células residentes hepáticas, el VIH también es capaz de incrementar la expresión del antígeno HBs (HBsAg) y HBc (HBcAg) del VHB en los hepatocitos infectados, lo que podría contribuir al daño mediado por el VHB¹⁴.

Por otro lado, también se ha demostrado que los pacientes co-infectados tienen incrementados los niveles de lipopolisacárido (LPS) y CD14 soluble (CD14s) en probable relación con translocación bacteriana. Los niveles elevados de LPS se han relacionado con una reactividad inespecífica del sistema inmune que conduce a la activación de las células estrelladas y el posterior desarrollo de fibrosis¹⁵. En los pacientes co-infectados por VIH-VHB se observa una reducción de los niveles de LPS durante el TAR activo contra VHB. Este tratamiento también se ha relacionado con la reducción de los niveles de DNA del VHB, del HBsAg y del antígeno HBe (HBeAg) que se correlacionan a su vez con el recuento de células CD4⁺¹⁶. Durante la co-infección por VHB/VIH, la respuesta celular VHB específica se encuentra alterada¹⁷ y existen datos controvertidos sobre el efecto de la TAR sobre las células VHB-específicas; en algunos trabajos se ha observado una restauración de la respuesta celular citotóxica que coincide con el control del VHB, pero otros estudios no han puesto de manifiesto dicha asociación^{18, 19}.

En resumen, la co-infección por VIH-VHB provoca un incremento del daño hepático mediado por el efecto del VIH sobre hepatocitos y células estrelladas junto al aumento de la expresión de proteínas del VHB y la activación del sistema inmune. Además la infección por VIH dificulta el control de la infección por VHB por la

alteración que provoca sobre la respuesta adaptativa. Esto ocasiona que la infección por VHB se cronifique con mayor frecuencia y que evolucione más rápidamente en los pacientes co-infectados.

APROXIMACIÓN AL TRATAMIENTO DE LA CO-INFECCIÓN POR VIH-VHB

La mortalidad de los pacientes infectados por VIH se ha reducido radicalmente con la instauración de la triple terapia anti-retroviral²⁰, lo que incrementa la importancia del tratamiento de co-infecciones asociadas que comparten las mismas vías de transmisión que el VIH, como son la infección por VHB o VHC. Estudios observacionales sugieren que los pacientes con co-infección por VHB/VIH tienen un progreso acelerado de la fibrosis hepática y un riesgo incrementado de desarrollar cirrosis y hepatocarcinoma²¹. El tratamiento simultáneo de ambas infecciones queda facilitado porque algunos de los fármacos utilizados en la infección por VIH comparten actividad contra el VHB, tales como lamivudina, tenofovir y emtricitabina, pertenecientes todos ellos al grupo de inhibidores nucleotídicos o nucleosídicos de la transcriptasa inversa^{22, 23}.

Actualmente, se considera que es más seguro el tratamiento de ambas infecciones que tratar solamente la infección VIH o la infección por VHB. En efecto, cuando se trata la infección por VIH de forma aislada, con fármacos sin actividad contra VHB, se puede provocar una reconstitución inmunológica que ocasione daño hepático. Esta es una de las razones por las que desde el año 2012, las guías de tratamiento de VIH recomiendan, independientemente del recuento de células CD4 y grado de daño hepático, iniciar tratamiento anti-retroviral en los pacientes co-infectados por el VHB/VIH, utilizando fármacos con actividad doble contra el VIH y el VHB²³.

El objetivo óptimo del tratamiento de la infección por VIH en pacientes co-infectados será la seroconversión del AgHBs, aunque en la mayoría de los casos este objetivo no se consigue. Otros objetivos primarios más fácilmente alcanzables serán: la supresión viral, seroconversión del HBeAg y la mejoría histológica que conducirá a enlentecer la progresión de la enfermedad. El núcleo del tratamiento de los pacientes co-infectados se basa en la combinación tenofovir-emtricitabina por su doble actividad contra el VHB y el VIH. La TAR basada en tenofovir ha demostrado negativizar la carga viral del VHB en la práctica totalidad de pacientes co-infectados con VIH, independientemente del estatus HBeAg y también incrementa significativamente el recuento de células CD4²⁴. No se han descrito hasta la fecha resistencias del VHB a tenofovir y es también activo contra las cepas resistentes a lamivudina. Aunque entecavir también es un potente fármaco contra el VHB con baja tasa de resistencias, en el contexto de la infección por VIH es prefe-

rible tenofovir por su actividad contra VIH y VHB. Además, entecavir debe usarse solo en casos con completa inhibición de la replicación del VIH porque puede provocar resistencias del VIH a lamivudina y emtricitabina. Tenofovir se debe combinar con emtricitabina o lamivudina más un tercer fármaco anti-retroviral como parte de la TAR para evitar la aparición de resistencias del VIH.

Ante un paciente con co-infección por VIH/VHB debemos plantearnos las siguientes cuestiones:

- 1.- ¿Es necesario tratar la infección por VIH?: como se comentó previamente, desde el año 2012 las recomendaciones del Departamento de Salud de Estados Unidos sugiere el tratamiento de todo los pacientes VIH independientemente del recuento de células CD4+, debido a la existencia de fármacos menos tóxicos, más fácil de cumplir la adherencia al tratamiento y con menos toxicidad²². Estas mismas directrices modificadas han sido también recomendadas por el grupo español Gesida y el plan Nacional sobre SIDA²³.
- 2.- ¿Es necesario tratar la infección por VHB?: la indicación de tratamiento de la infección por VHB en pacientes mono-infectados se basa en la carga viral del VHB, cifras de transaminasas y daño histológico. Sin embargo, actualmente estas recomendaciones carecen de utilidad en el paciente co-infectado por VHB/VIH, puesto que las guías sugieren el tratamiento de todo paciente co-infectado con TAR basada en fármacos activos contra VHB^{22, 23}. Esta estrategia impide la aparición del síndrome de reconstitución inmune, puesto que en los pacientes con co-infección VIH/VHB en los que se inicie terapia anti-VIH que no sea efectiva contra VHB se corre el riesgo de provocar una reactivación de la hepatitis, debido a la mejora de la respuesta celular contra el VHB tras TAR²⁵. Además de esta ventaja, el inicio de tratamiento precoz de ambas infecciones impide la aparición de resistencias a fármacos anti-VIH que podrían surgir si hiciéramos monoterapia anti-VHB con lamivudina o entecavir²⁶ y finalmente, también mejora la historia natural de la co-infección. Por tanto, de acuerdo con estas nuevas directrices, el resultado de la biopsia hepática en pacientes co-infectados influirá de forma escasa en la decisión terapéutica, puesto que actualmente se debe recomendar el tratamiento con TAR activa contra el VHB en todos los casos, independientemente del recuento de células CD4+, grado de daño hepático o carga viral del VHB.

En el paciente co-infectado VIH/VHB "naive" se recomienda iniciar tratamiento con tenofovir-emtricitabina, asociado a un inhibidor de la proteasa o un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa o un inhibidor de la integrasa. En pacientes tratados previamente con lamivudina como parte de TAR sin control de

VHB, como por ejemplo con dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídicos como abacavir y lamivudina, se puede cambiar abacavir por tenofovir y continuar con lamivudina o emtricitabina como tratamiento anti-VIH.

Finalmente, en todo paciente con infección por VIH debe ser descartada la co-infección por VHB, y en los casos en que la infección por VHB no se encuentre presente, deben ser vacunados. El índice de seroconversión en pacientes VIH es menor que en pacientes inmunocompetentes, por lo que tras vacunación se debe cuantificar el título de anticuerpos antiHBs alcanzado. En los pacientes con cifra de células T CD4+ inferior a 200 células por microlitro se recomienda vacunación a doble dosis con el siguiente calendario: basal, mes uno, mes dos y mes seis. También se recomienda vacunar a los pacientes con infección VIH que tengan de forma aislada anticuerpos antiHBc, puesto que esta serología puede ser un falso positivo, una infección por VHB pasada o una infección oculta.

CONCLUSIÓN

Actualmente todo paciente con co-infección por VIH/VHB debe ser considerado candidato a TAR basado en tenofovir, independientemente de cual sea el recuento de células CD4+, daño histológico hepático o nivel de carga viral del VHB. La infección por VHB debe ser considerada en todo paciente con infección por VIH, por compartir ambos virus las mismas rutas de contagio. En caso de no estar presente la infección por VHB, todo paciente con infección por VIH debe ser vacunado.

AGRADECIMIENTO:

Trabajo financiado por el "Instituto de Salud Carlos III" y "Fondos de Ayuda Regional Europea (FEDER), una manera de hacer Europa" (P112/00130)

REFERENCIAS

- Puoti M, Airoldi M, Bruno R, et al. Hepatitis B virus co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Rev* 2002;4:27-35.
- Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R, Jr., et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet* 2002;360:1921-6.
- Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med* 2013;14:195-207.
- Crane M, Oliver B, Matthews G, et al. Immunopathogenesis of hepatic flare in HIV/hepatitis B virus (HBV)-coinfected individuals after the initiation of HBV-active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2009;199:974-81.
- Bertoletti A, Ferrari C. Innate and adaptive immune responses in chronic hepatitis B virus infections: towards restoration of immune control of viral infection. *Gut* 2013;61:1754-64.
- Maini MK, Boni C, Lee CK, et al. The role of virus-specific CD8(+) cells in liver damage and viral control during persistent hepatitis B virus infection. *J Exp Med* 2000;191:1269-80.
- Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nat Med* 2013;19:859-68.
- Guidotti LG, Chisari FV. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:23-61.
- Housset C, Lamas E, Cournaud V, et al. Presence of HIV-1 in human parenchymal and non-parenchymal liver cells in vivo. *J Hepatol* 1993;19:252-8.
- Tuyama AC, Hong F, Saiman Y, et al. Human immunodeficiency virus (HIV)-1 infects human hepatic stellate cells and promotes collagen I and monocyte chemoattractant protein-1 expression: implications for the pathogenesis of HIV/hepatitis C virus-induced liver fibrosis. *Hepatology* 2010;52:612-22.
- Hong F, Saiman Y, Si C, Mosen A, Bansal MB. X4 Human immunodeficiency virus type 1 gp120 promotes human hepatic stellate cell activation and collagen I expression through interactions with CXCR4. *PLoS One* 2012;7:e33659.
- Babu CK, Suwansrinon K, Bren GD, Badley AD, Rizza SA. HIV induces TRAIL sensitivity in hepatocytes. *PLoS One* 2009;4:e4623.
- Iser DM, Avihingsanon A, Wisedopas N, et al. Increased intrahepatic apoptosis but reduced immune activation in HIV-HBV co-infected patients with advanced immunosuppression. *AIDS* 2011;25:197-205.
- Iser DM, Warner N, Revill PA, et al. Coinfection of hepatic cell lines with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus leads to an increase in intracellular hepatitis B surface antigen. *J Virol* 2010;84:5860-7.
- Balogopal A, Philp FH, Astemborski J, et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;135:226-33.
- Jaroszewicz J, Reiberger T, Meyer-Olson D, et al. Hepatitis B surface antigen concentrations in patients with HIV/HBV co-infection. *PLoS One* 2012;7:e43143.
- Chang JJ, Sirivichayakul S, Avihingsanon A, et al. Impaired quality of the hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell response in human immunodeficiency virus type 1-HBV coinfection. *J Virol* 2009;83:7649-58.
- Lascau RM, Gilson RJ, Lopes AR, Bertoletti A, Maini MK. Reconstitution of hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses with treatment of human immunodeficiency virus/HBV coinfection. *J Infect Dis* 2003;188:1815-9.
- Crane M, Sirivichayakul S, Chang JJ, et al. No increase in hepatitis B virus (HBV)-specific CD8+ T cells in patients with HIV-1-HBV coinfections following HBV-active highly active antiretroviral therapy. *J Virol* 2010;84:2657-65.
- Detels R, Munoz A, McFarlane G, et al. Effectiveness of potent antiretroviral therapy on time to AIDS and death in men with known HIV infection duration. Multicenter AIDS Cohort Study Investigators. *JAMA* 1998;280:1497-503.
- Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, 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.
- Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA* 2012;308:387-402.
- Gesida. [Consensus document of Gesida and Spanish Secretariat for the National Plan on AIDS (SPNS) regarding combined antiretroviral treatment in adults infected by the



human immunodeficiency virus (January 2012)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2012;30:e1-89.

24. de Vries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology* 2010;139:1934-41.
25. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clin Infect Dis* 2004;39:129-32.
26. McMahon MA, Jilek BL, Brennan TP, et al. The HBV drug entecavir –effects on HIV-1 replication and resistance. *N Engl J Med* 2007;356:2614-21.