

COINFECCIONES POR HBV Y HCV EN PACIENTES HIV POSITIVOS EN LA "ERA HAART": NUEVOS DESAFIOS

NATALIA L. LAUFER^{1,2}, JORGE F. QUARLERI², MARIA B. BOUZAS³, HECTOR M. PEREZ¹,
HORACIO SALOMON², PEDRO E. CAHN¹

¹ Servicio de Infectología, Hospital Juan A. Fernández; ² Centro Nacional de Referencia para el SIDA, Departamento de Microbiología, Universidad de Buenos Aires; ³ Unidad de Virología, Hospital Francisco J. Muñiz, Buenos Aires

Resumen Las coinfecciones con virus de la hepatitis C (HCV) y/o virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) son un hallazgo frecuente en virtud de las similares vías de transmisión que estos agentes presentan (sexual, parenteral y vertical). Desde el advenimiento del tratamiento antirretroviral de alta eficiencia (TARV) se evidenció una marcada disminución en la morbi-mortalidad de los pacientes; sin embargo, ante la prolongación de su supervivencia, las complicaciones crónicas debidas a las coinfecciones con estos virus hepatotropos han cobrado importancia, convirtiéndose la enfermedad hepática en una de las primeras causas de morbi-mortalidad de los pacientes HIV positivos en los países desarrollados. Se disponen en la actualidad de nuevas terapias y métodos de diagnóstico y seguimiento para HBV y HCV, lo cual permite un mejor control de ambas coinfecciones.

Palabras clave: HBV, HCV, HIV, diagnóstico, tratamiento

Abstract *HBV and HCV co-infections in HIV positive patients in the "HAART era": new challenges.*

Co-infections with HIV and HCV/HBV are frequently found due to the similar routes of transmission (sexual, parenteral and vertical). Since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) there has been a notably decrease in patients morbidity and mortality, nevertheless with the prolonged survival, many of these patients are at risk of developing chronic complication, secondary to the infection of hepatotropic viruses. End stage liver disease is one of the main causes of morbid-mortality among HIV patients in developed countries. Nowadays there are new available therapies, diagnostic and follow up techniques for HBV and HCV, what provides a better control of both co-infections.

Key words: HBV, HCV, HIV, diagnosis, treatment

Epidemiología

Las coinfecciones con virus de la hepatitis C (HCV) y/o virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) son un hallazgo frecuente en virtud de las similares vías de transmisión que estos agentes presentan (sexual, parenteral y vertical). Sin embargo, su prevalencia parece diferir considerablemente al circunscribir su estudio a distintos grupos en riesgo y diferentes regiones geográficas¹.

Estudios desarrollados en la Argentina presentan asimismo prevalencias muy diversas. Fainboim y colaboradores hallaron una prevalencia del 58.5% para *anti-core*

de HBV (*HBcAb*), 14.5% para antígeno de superficie de HBV (*HBsAg*) y de 58.5% para anti-HCV, en un grupo de 484 pacientes HIV positivos estudiados entre 1994 y 1995². Los pacientes de este estudio fueron, en su mayoría, usuarios de drogas inyectables (UDI). En un estudio realizado en el año 2003 se analizó la prevalencia de virus transmisibles por sangre o sus derivados en UDI en la ciudad de Buenos Aires. Sobre un total de 174 voluntarios, mayoritariamente del sexo masculino, encontraron un 44.3% de individuos HIV positivos de los cuales el 88.3% presentaban serología reactiva para HCV y el 68.8% un patrón serológico de coinfección con HBV (*HBcAb* y/o *HBsAg*)³. Posteriormente, Pando y colaboradores¹ (2004), describieron en un grupo 174 voluntarios (hombres y mujeres HIV positivos) una prevalencia de 32% para HCV y del 17% para marcadores de HBV.

En la población de pacientes hemofílicos se analizó la prevalencia de coinfección con HCV en los años previos

Recibido: 17-V-2006

Aceptado: 24-VIII-2006

Dirección postal: Dra. Natalia Laufer, Centro Nacional de Referencia para el SIDA, Paraguay 2155 Piso 11, 1121 Buenos Aires
Fax: (54-11) 4508-3705 e-mail: natalialaufer@yahoo.com.ar

TABLA 1.— Características demográficas, virológicas e inmunológicas de la población HIV positiva estudiada. Frecuencia de coinfecciones según grupo de riesgo.

	Población total	Hepatitis		HIV mono infectados
		Infeccion dual HBV	HCV	
n (%)	593	246 (41.5%)	129 (21.75%)	285 (48%)
Edad (años) [mediana (rango)]	38 (19-71)	39 (22-71)	38 (24-59)	37 (19-71)
Hombres [n (%)]	389 (65.6%)	210 (85.36%)	87 (69.4%)	142 (49.8%)
Conducta de riesgo [n(%)]				
Usuario drogas inyectables	75 (12.6%)	39 (15.8%)	61 (48.8%)	11 (3.8%)
HSH	184 (31%)	123 (50%)	14 (11.2%)	54 (19%)
Heterosexuales	233 (39.3%)	48 (19.5%)	35 (28%)	162 (57.2%)
Recuento LT CD4 (cel/mm ³)	374.5 (2-1717)	354 (6-1630)	330 (5-1384)	404 (2-1717)

HSH: hombres que tienen sexo con hombres; LT CD4: linfocitos T CD4.

y posteriores a 1990, siendo del 89% y cercana al 0% respectivamente. Esto se sustenta en el uso a partir de la década del 90 de factores inactivados y del tamizaje serológico mandatorio para HCV, HBV, HIV⁴. Más recientemente fue informada la prevalencia de HCV, HIV y HBV en pacientes poli-transfundidos, denotando a HCV como la infección más prevalente (9.3%). Los marcadores serológicos de HBV exhibieron para *Anti-HBc* una prevalencia del 4.8% y para *HBsAg* del 0.20%; para HIV resultó del 1.2%⁵.

Con el fin de evaluar la prevalencia de estas coinfecciones, entre septiembre 2004 y febrero 2005, 593 pacientes HIV positivos asistidos en el Servicio de Infectología del Hospital Fernández de la Ciudad de Buenos Aires fueron estudiados para HCV y HBV (Tabla 1).

Se encontró una seroprevalencia de marcadores de HBV del 41.5%, observándose un patrón serológico de hepatitis resuelta en la mayoría de las muestras estudiadas (n=152, 66%). La presencia de *anti-core* como único marcador fue encontrado en el 29.3% (72) y el 9% (22) de los pacientes coinfectados presentó portación crónica de *HBsAg*. En la población estudiada, la vía de transmisión de HIV-1 fue sexual en el 69.5% de los casos (homosexuales 50%, heterosexuales 19.5%), y correspondiendo el 15.8% al uso de drogas intravenosas.

En cuanto a HCV se halló una seroprevalencia del 21.75% (n=129), siendo el 48.8% de los pacientes usuarios de drogas intravenosas. La seroprevalencia en heterosexuales fue del 28% y en hombres que tienen sexo con hombres del 11.2%.

De las 125 muestras anti-HCV positivas se halló ARN de HCV detectable en 85, lo que nos permite estimar que al menos el 66% de estos individuos presentan enfermedad activa.

Diagnóstico

HCV

Los ensayos de tamizaje para la pesquisa de anticuerpos específicos anti-HCV se realizan por enzimoimmuno-ensayos. En poblaciones de alta prevalencia, los ensayos de 2da. generación exhibieron una sensibilidad de 92-95% y una especificidad de 88-95%⁶. En todo paciente infectado por HIV, se recomienda pesquisar anticuerpos dirigidos contra el HCV⁷. Si bien la presencia de anticuerpos específicos anti-HCV puede reflejar una "cicatriz inmunológica" producto de una infección pretérita, esta probabilidad es baja. Ello plantea la necesidad de verificar la presencia de viremia, para lo cual se recurre a la búsqueda de material genómico viral (del tipo ARN) empleando técnicas moleculares disponibles tales como *RT-PCR*. En pacientes HIV positivos y HCV reactivos, el ARN resulta detectable entre un 60 y 90% de los casos^{8, 9}. Ante un único ensayo serológico para HCV con resultado "no reactivo" no debe excluirse la infección en personas infectadas por HIV, aun en aquellos casos en los que se utilizan equipos de 3ra generación que han demostrado poseer una alta sensibilidad para la detección de anticuerpos anti-HCV (mayor al 97%). Se estima que existe un 4% de resultados falsos negativos en pacientes coinfectados con HIV, siendo la producción de anticuerpos alterada en estos pacientes uno de los principales factores involucrados¹⁰. Más aún, una declinación más acelerada en el título de anticuerpos anti-HCV pueden llevar a una sero-reversión¹¹. Por otra parte, la hipergammaglobulinemia que se presenta en los pacientes infectados por HIV puede conducir a resultados falsos reactivos en pruebas inmunoenzimáticas¹². En igual sentido se han informado inconsistencias en los resultados

de las pruebas confirmatorias (ej. *RIBA*) pudiéndose alcanzar hasta un 40% de resultados indeterminados en pacientes coinfectados¹³. De este modo, a pesar de la recomendación de realizar el tamizaje serológico anti-HCV en los pacientes infectados por HIV, la pesquisa de material genómico puede ser requerida en aquellos casos en los cuales los anticuerpos anti-HCV resulten indetectables o presenten alguna otra evidencia de enfermedad hepática crónica (ej.: niveles persistentemente elevados de transaminasas). La relevancia clínica de los niveles de ARN viral de HCV (ARN cuantitativo o carga viral) en pacientes con HIV no ha sido completamente esclarecida.

HBV

En la mayoría de los individuos crónicamente infectados se detecta HBsAg sérico en concentraciones mayores de 1 mg/ml junto con *anti-HBc* reactivo en títulos elevados. Aunque la mayoría de los anticuerpos *anti-HBc* son de clase IgG, anticuerpos de clase IgM pueden ser detectados hasta en un 10% de los pacientes con infección crónica en los períodos de reactivación, aunque con niveles cercanos al valor de corte de los ensayos.

La hepatitis B crónica presenta 4 fases¹⁴: 1) *inmunotolerancia*: en la cual hay presencia de antígeno e, altos niveles de ADN de HBV y mínimo daño hepático (transaminasas normales y mínima inflamación en el tejido hepático); se ve más frecuentemente en niños pequeños y adultos jóvenes infectados en forma perinatal. 2) *inmunoeliminación*: se caracteriza por la presencia de *HBeAg*, niveles altos o fluctuantes de ADN HBV en suero, TGP (transaminasa glutámico-pirúvica) persistente o intermitentemente elevada, e inflamación activa del tejido hepático; se considera que estas alteraciones son manifestaciones de la respuesta inmune contra la infección hepática. 3) *estado de portación inactiva*: se produce la seroconversión del antígeno e, (anticuerpos *anti-HBe*), presentándose en la mayoría normalización de las enzimas hepáticas con niveles bajos o indetectables de ADN HBV; puede durar tiempo indeterminado (con un pronóstico favorable si se alcanza este estadio tempranamente), aunque existe una probabilidad del 20 al 30% de reactivación a largo plazo. 4) *reactivación de la replicación del HBV*: conocida también como hepatitis *HBeAg* negativo, presenta *anti-HBe* positivo pero mantienen niveles elevados de TGP y de ADN de HBV. Un 30-50% de estos pacientes pueden tener intermitentemente niveles normales de TGP y de ADN. Se cree que la mayoría de estos pacientes tienen la variante (mutante precore) en la cual desaparece o disminuye la producción de antígeno e.

Caracterización genómica de los virus de hepatitis B y C

La tipificación genómica de los virus HBV y HCV constituye una herramienta importante de valor pronóstico. Esto surge desde las diferentes asociaciones del genotipo con la severidad de la infección y propensión de evolución a la cronicidad, la respuesta al tratamiento e implicancias diagnósticas. Sin embargo, los mecanismos virológico-moleculares subyacentes que sustentan los diferentes fenotipos clínicos no están completamente esclarecidos.

En base a una divergencia superior al 8% en la composición nucleotídica de las secuencias completas del HBV se han definido ocho genotipos (A-H)¹⁵. La distribución geográfica de los genotipos de HBV no es homogénea. Los genotipos B y C tienen mayor prevalencia en Asia, mientras que los genotipos A y D circulan con mayor frecuencia en África, Europa e India. El genotipo E se encuentra restringido al África occidental mientras que el F ha sido descrito en Centro y Sudamérica. El genotipo G fue identificado en Francia, Alemania, Norteamérica y más recientemente en América Central.

En trabajos recientes se ha postulado que diferentes genotipos pueden ser segregados en subgenotipos. De este modo, los genotipos A y F se clasifican en dos subgenotipos (ej. A1 y A2, F1 y F2), mientras que los tipos B, C y D están divididos en cuatro. Se adjudica a cada uno de ellos una distribución geográfica particular¹⁶.

Existen evidencias de diferencias en el curso y severidad de las infecciones por HBV dependiendo del genotipo involucrado. En varios reportes surgidos de regiones geográficas altamente endémicas, se adjudica al genotipo C una mayor severidad en la evolución de la infección crónica, siendo más frecuente el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma. Según estudios realizados en Europa, el genotipo A prevalece en infecciones crónicas respecto del D, que predomina en cuadros agudos¹⁷. Por otro lado, se encontró una remisión bioquímica sostenida acompañada de eliminación del ADN viral y del antígeno de superficie, que ha sido más frecuentemente asociada al genotipo A respecto del D y F¹⁸.

En la Argentina, el HBV pesquisado en bancos de sangre se ha caracterizado molecularmente: los genotipos F (64%), A (17.3%), D (17.3%) y C (1.3%) se distribuyen de acuerdo a las áreas geográficas y las conductas de riesgo asociado. Estudios previos determinaron la presencia de estos mismos genotipos en adultos y niños con infección crónica¹⁹. No hay descripciones de la circulación de los genotipos E, G, y H hasta el presente en nuestro país.

Un análisis de la epidemiología molecular del HBV en pacientes coinfectados con HIV en la Argentina fue recientemente desarrollado por nuestro grupo, habiéndose halla-

do diferencias significativas en la distribución de los genotipos de HBV con trabajos previos (Quarleri et al., 2006). A pesar del limitado número de pacientes analizados (n=22), un 85% de las muestras fueron caracterizadas como subgenotipo A2, en tanto que 10% de los aislamientos fueron genotipo D y sólo el 5% resultó caracterizado como F. El cambio en el patrón de distribución genotípico podría ser consecuencia de una disminución en la tasa de transmisión vertical y transfusional, que son las más relacionadas a la infección crónica. Por el contrario, se denota un incremento de las infecciones por la vía sexual.

La presencia de los genotipos A y D en la Argentina podría guardar estrecha relación con la influencia de la inmigración desde el Mediterráneo europeo a nuestro país. En aquella área del Viejo continente habría predominado el genotipo A, que luego se diseminó a América. Se presume que posteriormente el genotipo A fue reemplazado por el D, llegando a ser este último prevalente en la actualidad tanto en Europa como el norte de África²⁰.

Respecto del HCV, la clasificación de los genotipos exhibe una mayor heterogeneidad. En el año 2005, se ha publicado un consenso para la nomenclatura de los mismos²¹. A la fecha se han descrito seis genotipos mayores (1 a 6) los que contienen una serie de subtipos cuyas secuencias nucleotídicas difieren entre un 20-25% entre sí. La transmisión del HCV por transfusiones y uso compartido de jeringas durante los últimos 30 a 70 años ha permitido una amplia diseminación de algunos genotipos y subtipos. Esto ha llevado a que algunos de ellos, como los genotipos 1a, 1b y 3a estén involucrados actualmente en la mayoría de las infecciones por HCV en los países occidentales.

A pesar del 30% de divergencia nucleotídica encontrada entre genotipos, las variantes del HCV conservan similitudes en la dinámica de transmisión, capacidad de establecer persistencia y progresión de la enfermedad. Esto refleja la capacidad del virus para contrarrestar la inmunidad antiviral innata, evidenciando además interacciones sumamente complejas entre el virus y su hospedador para el establecimiento del nicho ecológico en el hígado humano²².

En la Argentina la epidemiología molecular de HCV no difiere de lo observado en Estados Unidos y Europa donde los genotipos 1, 2 y 3 representan la mayoría de las infecciones crónicas²³. Según los resultados recientemente obtenidos por nuestro grupo, esta distribución podría modificarse en pacientes que exhiben coinfección con HIV (Quarleri et al, 2006). Se advierte una tendencia a incrementar la prevalencia de los genotipos 1a y 3a, a expensas de disminuir la presencia del subtipo 2a/c; estos resultados encuentran concordancia con lo descrito en pacientes hemofílicos coinfectados en la Argentina⁴ y más recientemente en una cohorte multicéntrica de Estados Unidos²⁴. De igual modo se presentaría un mayor número de pacientes con infecciones mixtas, involucrando más de un genotipo. Hasta el momento, se desconocen

mecanismos virológicos que, ante interacciones sinérgicas con HIV favorezcan la coexistencia de algún genotipo de HCV, en particular ante la coinfección.

Tropismo viral

A pesar de que originalmente se le otorgaba al HCV un tropismo hepático excluyente, se ha acumulado importante evidencia que sostiene la posibilidad de la replicación viral en células mononucleares de sangre periférica (CMSP), particularmente en pacientes con HIV. En dichas células infectadas se ha detectado el intermediario de la replicación genómica –ARN de polaridad negativa–, hallándose además secuencias nucleotídicas diferentes entre los compartimientos sérico y hepático. En algunas publicaciones se han evidenciado cepas de HCV linfotrópicas tanto “*in vitro*” (en líneas celulares T y B) como “*in vivo*” (en chimpancés infectados).

La replicación extrahepática es un fenómeno que podría verse beneficiado ante la inmunosupresión. En favor de esta hipótesis se ha documentado la replicación del HCV en células hematopoyéticas inoculadas a ratones con inmunodeficiencia combinada severa, al igual que la replicación en CMSP en pacientes luego –no antes– del trasplante hepático. Sin embargo, no hay evidencia directa de que la replicación del HCV se vea facilitada por la presencia de HIV. Una hipótesis sostiene que la infección por HIV generaría CMSP con mayor susceptibilidad a la infección por HCV.

Dentro de la población de CMSP, las células involucradas en la replicación viral pertenecen a linajes linfoides T, B y monocito/macrofágico. En este último escenario se han reportado defectos en las propiedades aloestimuladoras y en la maduración de las células dendríticas monocito-derivadas. Aunque la replicación del HCV en macrófagos de pacientes coinfectados con HIV es plausible, no está claro si este último facilita la infección indirectamente, como consecuencia de la inmunosupresión, o si hay algún efecto directo en juego.

Historia natural de la coinfección HBV-HIV, HCV-HIV

En la era “*pre-HAART*”, las consecuencias de la enfermedad crónica por HCV y HBV estaban ocultas por la alta mortalidad debida a enfermedades extra-hepáticas. Desde que se introdujo el tratamiento antirretroviral de alta eficiencia (TARV) se evidenció una marcada disminución en la morbi-mortalidad de los pacientes, los que ante la prolongación de su supervivencia, empezaron a presentar las complicaciones crónicas de las coinfecciones con estos virus hepatotrofos, convirtiéndose la enfermedad hepática en una de las primeras causas de morbi-mortalidad en los países desarrollados^{25, 26, 27}.

El 20 a 30% de los individuos con infección crónica por virus de la hepatitis C desarrollan cirrosis hepática en un lapso de 10-20 años²⁸. La coinfección con HIV ha sido asociada a un incremento en la viremia del HCV entre 2 y 8 veces, disminuyendo la tasa de eliminación del virus²⁹, a una progresión más rápida de la enfermedad hepática y a una mayor incidencia de cirrosis^{30, 31, 32}. Este punto sería más marcado en aquellos individuos que adquieren la infección por vía parenteral³³. Asimismo, el intervalo entre el establecimiento de la infección y el desarrollo de cirrosis en los individuos HIV positivos se ve disminuido³¹. En tal sentido, la tasa aumentada de progresión a la fibrosis hepática se ha visto asociada a: serología positiva para HIV, consumo de más de 50 gr de alcohol por día, edad mayor a 25 años al momento de la infección, y recuento de linfocitos T CD4⁺/μl menor de 200 células/μl³⁰.

La potencial influencia del HCV en la historia natural de la infección por HIV es objeto de controversias. La mayoría de los estudios no han demostrado una alteración en el curso natural y la evolución a SIDA³⁴. No se dispone de datos concluyentes sobre la asociación de un determinado genotipo y una progresión más rápida a SIDA, aunque se ha postulado que podría estar relacionada al genotipo 1³⁵.

El impacto que la infección por HBV tiene sobre la evolución natural de la infección por HIV es aún controversial. Algunos estudios han demostrado una mayor tasa de progresión al SIDA entre individuos con marcadores serológicos de exposición al HBV³⁶, mientras que otros no han podido evidenciar alteraciones en la progresión a enfermedad por HIV³⁷.

La influencia de la infección por HIV en la evolución de la hepatitis B tiene aspectos más claros, habiéndose observado una incidencia menor de enfermedad icterica y una tasa de portación crónica del 25% (comparado con el 5% de los pacientes inmunocompetentes)³⁸.

En los pacientes con infección crónica por HBV, hay una tendencia a una menor tasa de eliminación del antígeno e y a la presencia de niveles de ADN de HBV más elevados³⁹. La inmunosupresión inducida por el HIV podría ser la causa de una respuesta inmune alterada, que determina una menor lesión hepática y explicaría los valores disminuidos de transaminasas que se observan en esta población⁴⁰. El TARV podría provocar episodios de aumento de las transaminasas que podrían deberse a una reconstitución inmune y/o a toxicidad por las mismas drogas⁴¹.

Tratamiento de la infección por HBV

Las interacciones recíprocas entre HIV y HBV resultan en problemas específicos para el manejo de la coinfección HBV/HIV⁴². Por ejemplo, se observa una menor respues-

ta al interferón y una selección más rápida de cepas resistentes a lamivudina. Aún más, el riesgo de seleccionar mutantes de HIV y/o de HBV se contrapone a realizar monoterapia con un nucleósido/nucleótido en estos pacientes, por lo que el tratamiento de ambas infecciones debe ser coordinado cuidadosamente.

Las guías actuales de tratamiento recomiendan no tratar los pacientes que se encuentren en la fase de inmunotolerancia, ya que la probabilidad de seroconversión del antígeno e no difiere de la alcanzada sin tratamiento alguno; ni tampoco para los portadores inactivos, en quienes el tratamiento no aportará beneficios^{14, 43}.

La terapéutica antiviral debe tener como objetivo primordial lograr la cura de la infección con la desaparición del antígeno S y la aparición de anticuerpos *anti-S*. Sin embargo, es difícil alcanzar este objetivo ya que la mayor parte del material genético de HBV se encuentra en el hígado en forma de ADN covalentemente cerrado, constituyendo una forma de "escape" a la acción de la mayoría de los antivirales en uso. Se plantea entonces como objetivo menos ambicioso detener la progresión de enfermedad hepática a cirrosis hepática, previniendo la evolución de ésta y el desarrollo de carcinoma hepatocelular. Para ello se persigue lograr una máxima y sostenida supresión viral. De esta manera, se considera como respuesta al tratamiento a la desaparición del ADN de HBV y, en los individuos con antígeno e positivo la desaparición del mismo y la seroconversión a *anti-HBe*^{41, 42}.

En los pacientes HIV negativos, el tratamiento de la HBV debe ser considerado cuando el ADN de HBV se encuentre por encima de 10⁵ copias/ml en los pacientes *HBeAg* positivos y 10⁴ copias/ml en los pacientes *HBeAg* negativos⁴⁴.

Interferón alfa

Interferón alfa fue la primera droga aprobada para el tratamiento de la infección por HBV. La infección por HIV puede resultar en una respuesta más pobre al interferón dados los altos niveles de ADN HBV, los bajos niveles de transaminasas y la inmunosupresión inducida por el HIV⁴⁵. La mayoría de los estudios sobre la eficacia del interferón fueron realizados antes de disponerse del tratamiento antirretroviral de alta eficiencia. Se consideran como predictores de buena respuesta al tratamiento a niveles basales más elevados de transaminasas, y de *LTCD4+* en los pacientes HIV reactivos⁴⁶. Esta respuesta al tratamiento puede verse afectada negativamente en la coinfección con HCV y/o HDV.

Sumado a esto se encuentra el hecho de que hay, en algunas regiones del mundo, una mayor prevalencia de variantes de HBV con antígeno e negativo en personas infectadas con HIV. Esta variante presenta una menor respuesta al tratamiento con interferón alfa.

Las dosis recomendadas para el tratamiento de individuos con *HBeAg* reactivo son de 5 a 6 millones de unidades diarias o 9-10 millones de unidades tres veces por semana por 4 a 6 meses⁴⁷. Ante pacientes con la variante *HBeAg* negativa se debe administrar 5-6 millones de unidades tres veces por semana por 12 meses^{48, 49}.

Interferón alfa pegilado

Esta formulación del interferón tiene mayor vida media y mayor potencia. Ha demostrado ser más efectiva que la lamivudina en los pacientes HIV negativos que presentan infección crónica por HBV, presenten éstos *HBeAg* negativo o positivo^{50, 51}. No hay datos disponibles aún sobre la eficacia de este tratamiento en los pacientes coinfectados con HIV.

Lamivudina

Esta droga inhibe tanto la ADN polimerasa HBV como la transcriptasa reversa del HIV. Sólo el 16 al 18% de los pacientes logran la seroconversión de *HBeAg* a *anti HBe*^{52, 53} pero se evidencia una inhibición del HBV en el 86%, junto con mejoría de la histología hepática y reversión de descompensaciones hepáticas.

Sin embargo, el tratamiento con lamivudina tiene un flanco débil: la alta frecuencia de desarrollo de resistencia con el tiempo de tratamiento, que puede llegar al 70% luego de 4 años de tratamiento⁵⁴. El desarrollo de resistencia puede asociarse a reactivaciones de la hepatitis, hecho que también puede observarse cuando se suspende el tratamiento con esta droga⁵⁵.

La dosis requerida para inhibir el virus de la hepatitis B es de 100 mg/día; pero siempre que sea usada en pacientes HIV reactivos se deberán prescribir las dosis inhibitorias para éste último (300 mg/día).

Emtricitabina

Es un análogo nucleósido aprobado para el uso en el tratamiento del HIV. Esta droga reduce rápidamente los niveles de ADN de HBV en los pacientes HIV negativos con dosis de 25-300 mg/día. En más de la mitad de los pacientes, la supresión de la replicación viral se mantiene durante 48 semanas de tratamiento⁴⁷, la tasa de seroconversión para el *HBeAg* es de alrededor del 12%⁵⁶, se acompaña de mejoría histológica en casi las dos terceras partes de los casos.

Al igual que para el interferón pegilado no se dispone de información sobre su utilidad en la coinfección HBV-HIV; cabe destacar nuevamente que debido a su poder inhibitorio sobre el HIV nunca debe usarse como monoterapia y se prescribirán las dosis correspondientes al tratamiento de este último. Por presentar resistencia cruzada con lamivudina, no deben usarse en forma secuen-

cial luego de la falla de tratamiento a una de estas drogas.

Adefovir

Es un análogo nucleótido y potente inhibidor del HBV, ya ha sido aprobado su uso para el tratamiento de la hepatitis B crónica. Se ha reportado la emergencia de resistencia a esta droga en pacientes HIV negativos en un 3.1% de los casos luego de tres años de tratamiento. Sin embargo, al no compartir mutaciones asociadas a resistencia con la lamivudina, es posible su uso secuencial o concomitante.

La dosis usada es de 10 mg/día, no teniendo actividad contra el HIV. En un estudio realizado por Benhamou⁵⁷, en el cual 35 pacientes coinfectados recibieron tratamiento con adefovir 10 mg/día más lamivudina, se observó una reducción sustancial del ADN de HBV que se mantuvo por 192 semanas y una seroconversión del antígeno en el 6.5% de los casos.

Como efectos no deseados del adefovir se han descrito fallo renal y descompensación de la hepatitis B luego de la suspensión de la droga.

Tenofovir

El tenofovir es un análogo nucleótido de la transcriptasa reversa del HIV y de la ADN polimerasa del HBV. Es efectivo aun en presencia de resistencia a lamivudina⁵⁸. En un estudio controlado en el cual se administró tenofovir a pacientes coinfectados que recibían lamivudina como parte de su TARV, se detectó una caída significativa del ADN del HBV, donde el 63% de los pacientes presentaron niveles indetectables a las 48 semanas y el 35% a las 96 semanas^{59, 60}.

Al igual que con adefovir, se ha postulado como efecto no deseado la nefrotoxicidad, que se debería al acúmulo de este nucleótido en el túbulo proximal del riñón. Desde enero de 1990 hasta enero de 2005, se han descrito en la literatura sólo 22 casos de falla renal aguda asociada al tenofovir⁶¹.

Entecavir

Es un análogo nucleósido, que ha sido aprobado para el tratamiento de la infección crónica por HBV. No posee actividad anti-HIV. Es uno de los agentes más potentes para el tratamiento de la hepatitis B y posee un buen perfil de farmacoseguridad. Se han observado respuestas virológicas en aquellos pacientes con HBV resistente a lamivudina con dosis de 1 mg/día⁶². La presencia de resistencia a lamivudina resulta en un aumento de 20-30 veces en la *IC50*⁶³. La resistencia a entecavir es la resultante de varios factores: 1) la resistencia a la lamivudina confiere algún nivel de resistencia cruzada al entecavir;

2) mutaciones adicionales son requeridas para que exista la resistencia a entecavir; 3) estas mutaciones no son suficientes para conferir resistencia a entecavir cuando no está presente la resistencia a lamivudina⁶⁴. Cuando se trata de pacientes sin exposición a tratamiento específico se recomienda utilizar dosis de 0.5 mg/día en pacientes HIV negativos; cuando se prescribe a un paciente HIV positivo la dosis sugerida es 1 mg/día.

Tratamiento de la infección por HCV

El objetivo primario del tratamiento de la infección por HCV es la erradicación definitiva del virus. El objetivo secundario es la reducción en la progresión de la cirrosis hepática y del desarrollo de cirrosis descompensada y carcinoma hepatocelular.

La respuesta virológica sostenida (RVS, evaluada mediante ensayos moleculares cualitativos luego de 6 meses de suspendido el tratamiento) se ha vuelto el objetivo principal desde que se dispone de métodos más sensibles de cuantificación del ARN del HCV, y una vez alcanzado este objetivo se define que la infección ha sido "curada".

Desafortunadamente, la RVS puede alcanzarse en aproximadamente el 50% de los casos en la mayoría de las poblaciones de pacientes sin inmunosupresión y donde predomina el genotipo 1^{65, 66}. Los factores que determinan bajas tasas de respuesta incluyen coinfección con HIV, abuso de alcohol y transplante hepático.

En la actualidad, el tratamiento debe tener una duración de al menos 48 semanas para todos los genotipos⁴¹ y algunos expertos plantean extender a un año y medio el del genotipo 1⁶⁷. De lo anterior se desprende que el genotipo es un dato imprescindible para determinar la duración del tratamiento. La evaluación de la respuesta virológica temprana, a las 12 semanas, es un parámetro altamente predictivo de respuesta al tratamiento⁴¹.

Biopsia hepática previa al tratamiento

La biopsia hepática previa al tratamiento proporciona información más exacta sobre la actividad inflamatoria y la fibrosis hepática⁶⁸. Permite estratificar la enfermedad hepática y descartar otras patologías que pueden comprometer el hígado.

Debido a que se trata de un procedimiento invasivo, no disponible en todos los centros de atención y con un costo importante, no se indica en todos los casos⁶⁹. En los genotipos 2 y 3 se ha propuesto, dada su mejor respuesta al tratamiento, la iniciación del mismo sin biopsia previa; no así para el genotipo 1 o el 4.

Se encuentran en investigación métodos no invasivos para evaluar la inflamación y fibrosis hepática, como marcadores séricos de fibrosis y elastografía de tejido⁴¹.

Monoterapia con interferón

La respuesta a este tratamiento es baja tanto en pacientes HIV negativos como positivos, siendo las tasas de respuesta al final del tratamiento similares para ambos grupos, pero la RVS es marcadamente menor para los pacientes coinfectados³⁴.

Terapia combinada interferón – ribavirina

La ribavirina es un análogo de la guanidina. Como única droga para el tratamiento del HCV se evidenció que sólo reducía los niveles transaminasas hepáticas sin modificar los niveles de viremia en forma significativa, en tanto que combinada con el interferón se observó una reducción en la tasa de recaídas, mejorando el porcentaje de RVS⁷⁰.

El mecanismo de acción no está completamente dilucidado, se ha propuesto que aumentaría la producción de citoquinas por los linfocitos *TH1* (linfocitos T colaboradores de clase 1), disminuyendo las producidas por los *TH2* (clase 2). En los pacientes mono infectados con HCV, cuando se realiza tratamiento combinado (interferón más ribavirina), la tasa de respuesta virológica sostenida observada en el genotipo 1 es de aproximadamente del 17-29%, y del 65-67% en los genotipos 2 o 3⁷⁰.

En un estudio reciente, pacientes coinfectados con HIV, exhibieron una tasa mucho menor de RVS, utilizando dosis de ribavirina de 800 mg/día más 3 millones de unidades de interferón alfa 2b diarios o trisemanales (19% y 8.4%)⁷¹.

Terapia combinada de interferón pegilado y ribavirina

La formulación del interferón pegilado, gracias a su mayor vida media, permite su administración en forma semanal⁷². De esta forma disminuyen los períodos con "rebote" de la carga viral de HCV y disminuyen los efectos adversos. Se ha demostrado que tiene mayor eficacia que el interferón estándar^{65, 66}.

Al igual que con el interferón convencional, las respuestas virológicas sostenidas varían entre los genotipos, siendo igualmente menores que la de los pacientes mono infectados.

Según los datos del *ACTG A5071 (AIDS Clinical Trials Group)*⁷³, la tasa de RVS para el genotipo 1 es del 14% versus el 73% para los genotipos no-1.

En el estudio *APRICOT (AIDS Pegasys Ribavirin International Co-infection Trial)*⁷⁴, la tasa de RVS para el genotipo 1 fue del 40% en los pacientes tratados con interferón pegilado más ribavirina (800 mg/día) y 62% para los genotipos 2 y 3 aunque bajo un tratamiento de 48 semanas.

Se ha planteado en los últimos años que los pacientes debería recibir la máxima dosis tolerable de ribavirina para alcanzar mejores resultados⁶⁵. La mayor efectividad del tratamiento se lograría con dosis de 10,6 mg/kg/día.

El éxito terapéutico tiene a la adherencia como pilar fundamental, independientemente del tratamiento administrado. Se ha observado⁷⁵ que los pacientes que reciben al menos el 80% de la dosis máxima de interferón, 80% de la dosis máxima de ribavirina por al menos el 80% de las 48 semanas de tratamiento, son quienes alcanzan las mejores tasas de respuesta. ("Regla del 80/80/80").

Los efectos adversos secundarios de la terapia de interferón (que no difieren entre la formulación pegilada y la no-pegilada) y ribavirina incluyen fatiga, síntomas tipo influenza, anormalidades hematológicas, alteraciones gastrointestinales y síntomas neuropsiquiátricos⁷⁶. Las tasas de discontinuación asociadas a efectos adversos van del 10 al 14%. Se producen reducciones de dosis en el 30-40% de los casos por efectos adversos, más frecuentemente de tipo hematológico⁷⁶. Terapias adyuvante como antidepressivos y factores de crecimiento hematológicos pueden ser herramientas útiles para prevenir estos efectos no deseados⁷⁷.

Perspectivas

En el escenario de la infección por HIV se combinan los beneficios que ha acarreado la disponibilidad de tratamiento antirretroviral de alta eficiencia, con el riesgo creciente de desarrollar enfermedad hepática terminal, asociada a infecciones por virus hepatotropos.

Tanto las nuevas opciones terapéuticas disponibles para HBV y HCV, como la tasa de respuesta a ellas asociada, permiten evitar o retrasar la evolución hacia estadios avanzados de enfermedad hepática en un significativo número de pacientes, con la consecuente disminución de la morbimortalidad relacionada a estas coinfecciones.

Por lo tanto, resulta necesario profundizar los esfuerzos tendientes a lograr el acceso a la terapéutica antiviral específica para las infecciones por HBV y HCV. De otro modo, los efectos beneficiosos que el TARV ha logrado en países como la Argentina, podrían verse opacados en el futuro cercano.

Bibliografía

- Pando M, Biglione MM, Toscano MF, et al. Human immunodeficiency virus type 1 and other viral co-infections among young heterosexual men and women in Argentina. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 71: 153-9.
- Fainboim H, González J, Fassio E, et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina. A multicentre study. *J Viral Hepat.* 1999; 6: 53-7.
- Weissenbacher M, Rossi D, Radulich G, et al. High seroprevalence of bloodborne viruses among street-recruited injection drug users from Buenos Aires, Argentina. *Clin Infect Dis.* 2003; 37 (Suppl 5): S348-52.
- Picchio GR, Nakatsuno M, Boggiano C, et al. Hepatitis C (HCV) genotype and viral titer distribution among Argentinean hemophilic patients in the presence or absence of human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Med Virol* 1997; 52: 219-25.
- Remesar M, Gamba C, Kuperman S, et al. Antibodies to hepatitis C and other viral markers in multi-transfused patients from Argentina. *J Clin Virol* 2005; 34 (Suppl 2): S20-6.
- Gretch DR. Diagnostic tests for hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 43S-47S.
- USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. U.S. Public Health Service (USPHS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). *MMWR Recomm Rep* 1999; 48: 1-59, 61-6.
- Dieterich DT, Purow JM, Rajapaksa R. Activity of combination therapy with interferon alfa-2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients co-infected with HIV. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (Suppl 1): 87-94.
- McNair AN, Main J, Thomas HC. Interactions of the human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Semin Liver Dis* 1992; 12: 188-96.
- Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995; 9: 1131-6.
- Lefrere JJ, Guiramand S, Lefrere F, Mariotti M, Aumont P, Lerable J, Petit JC, Girot R, Morand-Joubert L. Full or partial seroreversion in patients infected by hepatitis C virus. *J Infect Dis* 1997; 175: 316-22.
- McHutchison JG, Polito A, Person JL, et al. Assessment of hepatitis C antibody tests in homosexual men with hyperglobulinemia. *J Infect Dis* 1991; 164: 217-8.
- Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Elias A, et al. Hepatitis C virus (HCV) viremia in human immunodeficiency virus-seronegative and -seropositive patients with indeterminate HCV recombinant immunoblot assay. *J Infect Dis* 1994; 170: 433-5.
- Wong SN, Lok AS. Treatment of hepatitis B: who, when, and how? *Arch Intern Med.* 2006 Jan 9; 166: 9-12.
- Bartholomeusz A, Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. *Rev Med Virol* 2004; 14: 3-16.
- Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Therapeutic implications of hepatitis B virus genotypes. *Liver Int* 2005; 25: 1097-107.
- Mayerat C, Mantegani A, Frei PC. Does hepatitis B virus (HBV) genotype influence the clinical outcome of HBV infection? *J Viral Hepat* 1999; 6: 299-304.
- Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 1848-56.
- Franca PH, González JE, Munne MS, et al. Strong association between genotype F and hepatitis B virus (HBV) e antigen-negative variants among HBV-infected Argentinean blood donors. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5015-21.
- Magnius LO, Norder H. Subtypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995; 38: 24-34.

21. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962-73.
22. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on. *J Gen Virol*. 2004; 85: 3173-88.
23. Quarleri JF, Robertson BH, Mathet VL, et al. Genomic and phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates from argentine patients: a six-year retrospective study. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4560-8.
24. Goedert JJ; Second Multicenter Hemophilia Cohort Study. Prevalence of conditions associated with human immunodeficiency and hepatitis virus infections among persons with haemophilia, 2001-2003. *Haemophilia* 2005; 11: 516-28.
25. Arribas J, Gonzalez-Garcia J, Lorenzo A, et al. Single (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS* 2005; 19: 1361-5.
26. Bica I, McGovern B, Dhar 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.
27. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 25; 347: 284-7.
28. Hoofnagle JH. Hepatitis C: the clinical spectrum of disease. *Hepatology* 1997; 26: 15S-20S.
29. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol* 2006; 44: S28-34.
30. Zylberberg H, Pol S. Reciprocal interactions between human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 1117-25.
31. Garcia-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1130-4.
32. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-8.
33. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired HCV with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.
34. Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3365-73.
35. Sabin CA, Telfer P, Phillips AN, Bhagani S, Lee CA. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis* 1997; 175: 164-8.
36. Eskild A, Magnus P, Petersen G, et al. Hepatitis B antibodies in HIV-infected homosexual men are associated with more rapid progression to AIDS. *AIDS* 1992; 6: 571-4.
37. Gilson RJ, Hawkins AE, Beecham MR, et al. Interactions between HIV and hepatitis B virus in homosexual men: effects on the natural history of infection. *AIDS*; 11: 597-606.
38. Gatanaga H, Yasuoka A, Kikuchi Y, Tachikawa N, Oka S. Influence of prior HIV-1 infection on the development of chronic hepatitis B infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 237-9.
39. Weller IV, Brown A, Morgan B, et al. Spontaneous loss of HBeAg and the prevalence of HTLV-III/LAV infection in a cohort of homosexual hepatitis B virus carriers and the implications for antiviral therapy. *J Hepatol* 1986; 3 (Suppl 2): S9-16.
40. Krogsgaard K, Lindhardt BO, Nielson JO, et al. The influence of HTLV-III infection on the natural history of hepatitis B virus infection in male homosexual HBsAg carriers. *Hepatology* 1987; 7: 37-41.
41. Alberti A, Clumeck N, Collins S, et al. ECC Jury. 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.
42. Nuñez M, Puoti M, Camino N, Soriano V. Treatment of chronic hepatitis B in the HIV-infected patient: present and future. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1678-85.
43. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857-61.
44. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 87-106.
45. Khalili M, PR, Interferon therapy of hepatitis B. *Clinics in Liver Disease*, 1999; 3: 363-87.
46. Di Martino V, Thevenot T, Boyer N, Degos F, Marcellin P. Serum alanine transaminase level is a good predictor of response to interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology* 2000; 31: 1030-1.
47. Nuñez M, Soriano V. Management of patients co-infected with hepatitis B virus and HIV. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 374-82.
48. Lok AS, McMahon BJ; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Chronic hepatitis B: update of recommendations. *Hepatology* 2004; 39: 857-61.
49. 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.
50. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2^a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2004; 351: 1206-17.
51. Chan HL, Leung NW, Hui AY, et al. A randomized, controlled trial of combination therapy for chronic hepatitis B: comparing pegylated interferon-alpha2b and lamivudine with lamivudine alone. *Ann Intern Med* 2005; 142: 240-50.
52. Dore GJ, Cooper DA, Barrett C, Goh LE, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment HIV-hepatitis B coinfecting persons in a randomized, controlled study (CAESAR). *J Infect Dis* 1999; 180: 607-13.
53. Hoff J, Bani-Sadr F, Bassin M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus infection in co-infected patients receiving lamivudine as component of anti-HIV regimen. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 963-9.
54. Lai CL, Leung N, Teo EK, et al. Telbivudine Phase II Investigator Group. A 1-year trial of telbivudine, lamivudine, and the combination in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2005; 129: 528-36.
55. Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman KE. Chronic active hepatitis B exacerbations in human immunodeficiency virus-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1032-5.
56. Nubling CM, von Wangenheim G, Staszewski S, Lower

- J. Hepatitis C virus antibody prevalence among human immunodeficiency virus-1-infected individuals: analysis with different test systems. *J Med Virol* 1994; 44: 49-53.
57. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet* 2001; 358: 718-23.
 58. Lada O, Benhamou Y, Cahour A, Katlama C, Poynard T, Thibault V. In vitro susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to adefovir and tenofovir. *Antivir Ther* 2004; 9: 353-63.
 59. Peters M, Anderson J, Lynch P, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate is not inferior to adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B virus in subjects who are co-infected with HIV: results of ACTG A5127. 12th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections; Boston, MA, USA; Feb 22-25, 2005. Abstract 124.
 60. Gilleece Y, Nelson M, Clarke A. tenofovir in the treatment of hepatitis B/HIV coinfecting individuals. 15th International AIDS Conference; Bangkok, Thailand; July 11-16, 2004. Abstract MoPeB3298.
 61. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis*. 2006 Jan 15; 42: 283-90.
 62. Buti M, Esteban R. Entecavir, FTC, L-FMAU, LdT and others. *J Hepatol* 2003; 39: S139-42.
 63. Levine S, Hernandez D, Yamanaka G, et al. Efficacies of entecavir against lamivudine-resistant hepatitis B virus replication and recombinant polymerases in vitro. *Antimicrobial Agents Chemother* 2002; 46: 2525-32.
 64. Tenney DJ, Levine SM, Rose RE, et al. Clinical emergence of entecavir-resistant hepatitis B virus requires additional substitution in virus already resistant to Lamivudine. *Antimicrob Agent Chemother* 2004; 48: 3498-507.
 65. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358 (9286): 958-65.
 66. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002; 347: 975-82.
 67. Kontorinis N, Agarwal K, Dieterich DT. Treatment of hepatitis C virus in HIV patients: a review. *AIDS* 2005; 19 (Suppl 3): S166-73.
 68. Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33: 196-200.
 69. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004; 18: 1-12.
 70. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
 71. Sulkowski MS, Felizarta F, Smith C, et al. Hepatitis Resource Network Clinical Trials Group. Daily versus thrice-weekly interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected persons: a multicenter randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35: 464-72.
 72. Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis* 2003; 23 (Suppl 1): 23-8.
 73. Chung RT, Andersen J, Volberding P, et al. AIDS Clinical Trials Group A5071 Study Team. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451-9.
 74. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. APRICOT Study Group. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438-50.
 75. McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al; International Hepatitis Interventional Therapy Group. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-9.
 76. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36: S237-44.

Un peu plus tard, Avicenne fut appelé à soigner le souverain de Boukhara, Nuh-al-Mansour, qui souffrait de violentes coliques accompagnées de diarrhées et de vomissements. Avicenne diagnostiqua une intoxication par le plomb qui entraînait dans la composition des peintures décorant les coupes et la vaisselle du prince. Il le soigna avec succès à l'aide de suppositoires faits d'une pâte d'extraits de belladone, de jusquiame, de thébaine (tirée du pavot) et de miel.

Algo después, Avicena fue llamado a curar el soberano de Bukhara, Nuh-al-Mansur, que sufría violentos cólicos acompañados de diarrea y vómitos. Diagnosticó una intoxicación por el plomo que entraba en la composición de las pinturas que decoraban las copas y vajilla del príncipe. Lo trató con éxito con supositorios compuestos por una pasta de extractos de belladona, beleño, tebaína (extraída de la adormidera) y miel.

Paul Mazliak

En: *Avicenne & Averroes. Médecine et Biologie dans la civilisation de l'Islam.*
Paris: Vuibert/Adapt, 2004, p 16