

# Coinfección por el VIH y el virus de la hepatitis C

Andrés Ruiz-Sancho y Vicente Soriano

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

**La hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los países desarrollados. Los pacientes coinfectados presentan una más rápida evolución a cirrosis y mayor riesgo de toxicidad hepática del tratamiento antirretroviral. El tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes VIH+ es menos eficaz que en pacientes mono infectados por el VHC y requiere una especial experiencia.**

**Palabras clave:** Coinfección. Virus de la inmunodeficiencia humana. Virus de la hepatitis C.

HIV and HCV coinfection

**Chronic hepatitis due to hepatitis C virus (HCV) infection is now one of the leading causes of morbidity and mortality among HIV-infected individuals. Coinfected patients present an accelerated course toward cirrhosis and an enhanced risk of liver toxicity associated with the use of antiretroviral agents. Treatment of chronic hepatitis C in HIV+ patients is less efficacious than in HCV-mono infected individuals and requires particular expertise.**

**Key words:** Co-infection. Human immunodeficiency virus. Hepatitis C virus.

## Introducción

La hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los individuos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en los países desarrollados, especialmente en áreas donde la prevalencia de adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) es elevada<sup>1-5</sup>. Esta relevancia clínica de la hepatopatía crónica C se debe a la drástica reducción en la incidencia de infecciones oportunistas debido al uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)<sup>6-8</sup>; a la rápida evolución a cirrosis en los pacientes coinfectados VIH/VHC y al mayor riesgo de

toxicidad hepática del tratamiento antirretroviral en pacientes con hepatitis crónica C.

Las influencias entre el VIH y el VHC son bidireccionales, con consecuencias clínicas que hacen especialmente complejo el tratamiento de los pacientes coinfectados. Existen todavía múltiples interrogantes sin responder en el tratamiento de los pacientes coinfectados VIH/VHC. Aun así, se han hecho grandes esfuerzos para llegar a consensos y establecer recomendaciones para el tratamiento adecuado de estos pacientes<sup>9,10</sup>. En esta revisión se pretende hacer una puesta al día con una visión de futuro de la coinfección VIH/VHC.

## Epidemiología de la coinfección VIH/VHC

Se estima que en Estados Unidos hasta el 30% del millón de infectados por el VIH presentan también infección por el VHC<sup>11,12</sup>. En Europa Occidental existe un porcentaje similar (33%)<sup>13</sup>. El VIH y el VHC comparten las mismas vías sanguíneas de transmisión, teniendo en cuenta que el VHC tiene 10 veces más capacidad infectiva que el VIH por vía parenteral. La coinfección VIH/VHC es frecuente en los grupos de riesgo con exposición a productos sanguíneos, como los ADVP y los hemofílicos, en los que la prevalencia de coinfección es mayor del 70%<sup>9,10,14,15</sup>. Por otra parte, la transmisión del VHC por vía sexual es infrecuente, lo que explica la relativa baja prevalencia de coinfección en los pacientes VIH+ homosexuales (en general < 5%). Sin embargo, recientemente estamos asistiendo a brotes de hepatitis aguda C entre homosexuales VIH+ de varias ciudades europeas (Londres, Amsterdam, París y Berlín), asociadas a ciertas prácticas homosexuales de riesgo<sup>16,17</sup>.

## Diagnóstico de la hepatitis C en pacientes con VIH+

Todas las guías clínicas recomiendan realizar cribado de anticuerpos anti-VHC por análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) a todos los pacientes infectados por el VIH<sup>9,10</sup>. Más del 85% de los pacientes con anticuerpos positivos a VHC en pacientes con VIH+ presentan ARN-VHC detectable en suero, mientras que el porcentaje es del 75% en sujetos sin el VIH. En pacientes con elevación mantenida de transaminasas sin una causa clara que lo justifique y anticuerpos VHC negativos, se debe realizar una carga viral ARN-VHC, especialmente si presentan una inmunodeficiencia grave para descartar infecciones silentes (o seronegativas) por VHC<sup>8-20</sup>.

En todos los pacientes con infección por el VHC hay que determinar el genotipo del mismo antes de tomar cualquier decisión terapéutica<sup>9,10</sup>. Por último, el 20% de los pacientes VIH+ con replicación activa por el VHC muestran

Correspondencia: Dr. V. Soriano.  
Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Instituto de Salud Carlos III.  
Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid, España.  
Correo electrónico: vsoriano@dragoner.es

Manuscrito recibido el 15-3-2006; aceptado el 29-3-2006.

concentraciones de transaminasas normales de forma mantenida. Esta cifra es menor que en sujetos monoinfectados por el VHC (alrededor del 30%). El daño hepático es generalmente menos pronunciado en este subgrupo respecto a los pacientes con transaminasas elevadas.

## Historia natural de la coinfección VIH/VHC

La coexistencia de la infección por VIH y VHC en un mismo individuo crea complejas interacciones, cambiando la historia natural de ambas infecciones. En los pacientes que reciben TARGA, la hepatitis crónica C progresa más lentamente que en aquéllos con alta replicación del VIH e inmunosupresión grave.

### Influencia de la hepatitis crónica C sobre el curso de la infección por VIH

Existen resultados discordantes en los estudios que han seguido la influencia del VHC sobre la progresión de la infección por VIH<sup>14,21-34</sup>. La activación inmune persistente que ocasiona la infección crónica por VHC parece facilitar la transcripción del VIH en los linfocitos T, provocando una destrucción más rápida de los mismos. Además, se ha demostrado que el VHC es capaz de infectar los linfocitos T, lo que acelera su muerte<sup>35</sup>. Un estudio reciente ha demostrado un aumento de los marcadores de apoptosis en los linfocitos de sangre periférica de sujetos coinfectados VIH/VHC en comparación con los de sujetos monoinfectados por VIH<sup>36</sup>.

Existe disparidad de resultados sobre la posible influencia negativa de la infección por VHC sobre la reconstitución inmune de los pacientes que inician tratamiento antirretroviral. Parece que la reconstitución inmune está comprometida en los pacientes coinfectados<sup>26</sup>, aunque pocas veces se han encontrado diferencias en la cifra de linfocitos CD4+ al comparar pacientes con VHC+ y VHC negativos<sup>14,29,37</sup>. Si existe un efecto negativo en la reconstitución inmune, el tratamiento del VHC podría contribuir a conseguir mayores cifras de linfocitos CD4+ en pacientes VIH+ que inician TARGA.

El VHC tiene una influencia negativa de forma indirecta sobre la infección por VIH, aumentando la frecuencia de abandonos de la TARGA e incrementando su toxicidad hepática<sup>38-40</sup>. El 15% de los pacientes coinfectados que ini-

cian TARGA deben suspender el tratamiento por toxicidad hepática<sup>41-51</sup>. Este riesgo es mayor en pacientes que presentan el genotipo 3 del VHC, que se asocia con más esteatosis hepática<sup>51</sup>. Aunque la mayor parte de la toxicidad hepática es asintomática, se han descrito casos de fallo hepático agudo<sup>52-54</sup>.

### Influencia de la infección por VIH sobre la hepatitis crónica C

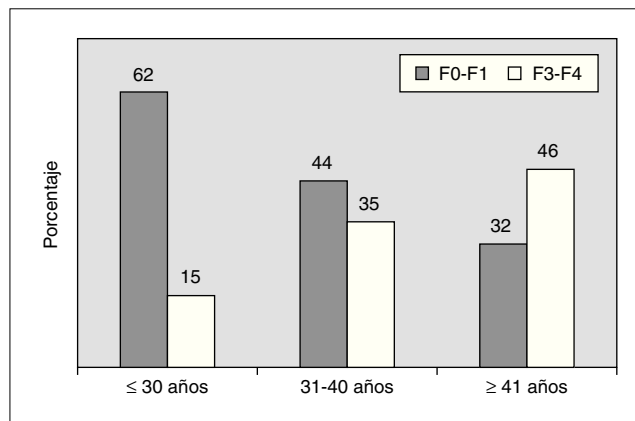
La hepatitis aguda por el VHC evoluciona a la cronicidad con más probabilidad en pacientes infectados por el VIH, tanto más cuanto más avanzada es la inmunosupresión<sup>55</sup>. Una vez establecida la infección crónica por VHC, las concentraciones de ARN-VHC son más altas en los pacientes coinfectados con VIH/VHC, tanto en el hígado como en el plasma<sup>18,56,57</sup>. El peor control de la replicación del VHC en los pacientes coinfectados por el VIH parece deberse a la menor respuesta de células CD8+ específicas anti-VHC. Así mismo, esta mayor replicación puede provocar menor respuesta al tratamiento basado en interferón (IFN)<sup>58,59</sup>.

Los títulos altos de ARN-VHC se han asociado con mayor daño hepático de manera esporádica<sup>33</sup>. La progresión a fibrosis hepática se acelera en los pacientes coinfectados VIH/VHC cuando la inmunosupresión es grave<sup>60-62</sup>. En un reciente estudio multicéntrico europeo, se examinó el resultado de la biopsia hepática en 914 pacientes con coinfección VIH/VHC. La distribución del grado de fibrosis hepática (escala METAVIR) fue F0 en el 10% de los pacientes, F1 en el 33%, F2 en el 22%, F3 en el 22% y F4 en el 13%<sup>63</sup>. Cerca de la mitad de los pacientes tenían grados avanzados de fibrosis hepática (F3-F4) después de los 40 años de edad (fig. 1). Claramente la evolución a enfermedad hepática terminal (EHT) ocurre antes en esta población de coinfectados por VIH/VHC<sup>60-67</sup>. Esto también incluye el desarrollo de hepatocarcinoma en edades más jóvenes<sup>68,69</sup>. De forma global, el 25% de los pacientes coinfectados desarrollan cirrosis hepática a los 15 años de la exposición inicial al VHC, mientras que esto sólo ocurre en el 5% de los pacientes monoinfectados por el VHC<sup>65</sup>. La mortalidad asociada a EHT se adelanta unos 10 años en los pacientes coinfectados con VIH/VHC respecto a los monoinfectados por el VHC<sup>70</sup>.

## Morbilidad y mortalidad en pacientes coinfectados con VIH/VHC

En paralelo con el incremento de la supervivencia de los individuos infectados por el VIH a consecuencia del uso de la TARGA<sup>7,8</sup>, se ha producido un aumento de las muertes por causa hepática en esta población, tanto por cirrosis como por carcinoma hepatocelular entre los coinfectados con virus de la hepatitis B (VHB) y VHC<sup>71-73</sup>. Los pacientes coinfectados deben seguir un especial control y un tratamiento precoz de las hepatitis virales.

La TARGA está asociada a una mayor supervivencia debido al control del VIH y también a la disminución de las causas hepáticas de muerte<sup>74,75</sup>. El mejor pronóstico que confiere la TARGA en los pacientes coinfectados con VIH/VHC puede deberse a una menor progresión a la fibrosis hepática; y se ha demostrado una reducción significativa de la fibrosis en pacientes VIH+ tratados con inhibidores de la proteasa (IP)<sup>76-78</sup>.



**Figura 1.** Fibrosis hepática en 914 pacientes VIH+ con hepatitis C y elevación de aminotransferasas (European Collaborative Study)<sup>63</sup>.

## Tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes con infección por VIH

Desde 1996, la TARGA ha permitido revertir la inmunodeficiencia en la mayoría de los individuos infectados por el VIH y ha disminuido drásticamente la incidencia de enfermedades oportunistas. Como consecuencia, otras enfermedades hasta entonces poco relevantes, como las hepatitis crónicas virales, han tomado mayor relevancia. Por todo ello, el tratamiento de la hepatitis crónica C en los pacientes VIH+ es una prioridad por dos motivos fundamentales. Primero, por la más rápida progresión a cirrosis; segundo, por la peor tolerancia y el mayor riesgo de hepatotoxicidad de los antirretrovirales en presencia de hepatitis crónica C<sup>9</sup>.

### Resultados terapéuticos

En los últimos 3 años han aparecido muchos estudios que han demostrado la seguridad y eficacia del tratamiento con interferón pegilado (peg-IFN) y ribavirina (RBV) en los pacientes coinfectados<sup>79-85</sup>. Muchos de estos trabajos recomiendan el tratamiento durante 12 meses en todos los pacientes, independientemente del genotipo del VHC. Debido a interacciones farmacológicas y perfil de toxicidad, inicialmente fueron utilizadas dosis bajas de RBV (800 mg/día) y preferentemente se incluyeron sólo pacientes con un buen estado inmunológico. En la tabla 1 se resumen las características de los principales estudios.

El estudio ACTG (AIDS Clinical Trials Group) A5071 reclutó 66 pacientes de diferentes centros de Estados Unidos<sup>82</sup>. Los pacientes fueron tratados con dosis fijas de 180 µg/semana de peg-IFN alfa 2a con RBV. Todos los pacientes comenzaron con dosis de 600 mg de RBV al día, que se incrementaron hasta 1.000 mg/día, según la tolerancia. El 77% de los pacientes eran portadores del genotipo 1, que muestra una peor respuesta al IFN. La respuesta al final del tratamiento (RFT) se alcanzó en el 41% de los pacientes, pero la respuesta virológica sostenida (RVS) sólo se obtuvo en el 27% (14% en genotipo 1 y 73% en el resto de genotipos).

El estudio RIBAVIC<sup>83</sup> fue un ensayo multicéntrico francés que evaluó 205 coinfectados VIH/VHC tratados con dosis ajustada al peso (1,5 µg/kg/semana) de peg-IFN alfa 2b con dosis fijas de RBV 800 mg/día. La RVS fue del 27%, al

igual que en el estudio americano previo, pero la proporción de VHC genotipos 2 y 3 con RVS fue menor. Además, el grado de abandonos fue más elevado (38%), debido principalmente a efectos secundarios.

El APRICOT es el mayor estudio realizado hasta ahora en pacientes coinfectados con VIH/VHC<sup>84</sup>. Se incluyeron 289 pacientes que recibieron al menos una dosis de peg-IFN alfa 2a 180 µg/semana más RBV en dosis fija de 800 mg/día. En comparación con los dos anteriores trabajos, se incluyeron pacientes de diferentes países y continentes, y hasta el 60% de los genotipos eran diferentes a 1. El porcentaje de RVS fue del 40%, aunque sólo fue del 29% en los genotipos 1. Una monitorización mejor, así como unos criterios de inclusión más estrictos, permitieron que hubiera menor proporción de abandonos del tratamiento (25%).

La mayor tasa de respuesta observada en el APRICOT con respecto a los otros estudios puede ser explicada, al menos en parte, por las diferencias en la población estudiada. Además, la menor dosis de RBV (600 mg/día) dada inicialmente en el ACTG A5071 pudo contribuir a una menor tasa de respuesta. Los mejores resultados en los genotipos 2 y 3 en comparación con el genotipo 1 han sido observados en todos los estudios. Por ejemplo, en el estudio APRICOT, la tasa de RFT fue del 64% y la RVS del 62%. Esta baja proporción de recaídas justifica el tratamiento durante 48 semanas para los genotipos 2 y 3 en los pacientes coinfectados con VIH/VHC<sup>86</sup>. Actualmente no está claro si prolongar el tratamiento más allá de 12 meses en los genotipos 1/4 podría reducir el riesgo de recaídas. Esto sería más plausible en los pacientes con una respuesta virológica precoz subóptima y/o con una carga viral C basal elevada<sup>87</sup>.

El tratamiento con peg-IFN más RBV permite alcanzar mayores tasas de RVS en los individuos con VIH+ positivos con hepatitis crónica C respecto a otras modalidades de tratamiento, por lo que hoy en día es el tratamiento de elección en estos sujetos<sup>9,10</sup>. Aún así, la respuesta es todavía inferior a la obtenida en pacientes mono infectados por el VHC. Las razones de esta peor respuesta no son bien conocidas, aunque probablemente es multifactorial (tabla 2). Tanto el peg-IFN como la RBV actúan como inmunomoduladores, de modo que la deficiencia inmunológica que provoca la infección por el VIH puede tener un impacto nega-

TABLA 1. Respuesta al tratamiento con peg-IFN más RBV en pacientes coinfectados VHC/VIH

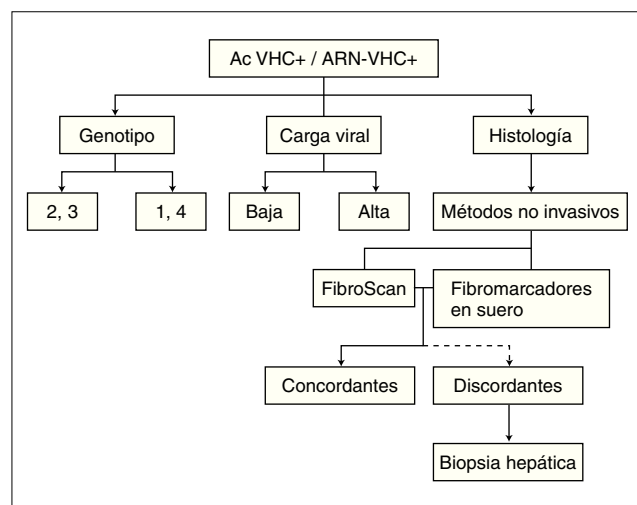
Estudio	ACTG 5071 <sup>82</sup>	APRICOT <sup>84</sup>	Pérez-Olmeda et al <sup>79</sup>	Laguno et al <sup>85</sup>	RIBAVIC <sup>83</sup>
Nº de pacientes	66	289	68	52	205
Tipo de peg-IFN	Roche	Roche	Schering-Plough	Schering-Plough	Schering-Plough
Dosis de RBV	Ascendente 600 → 1.000/día	800 mg/día	800 mg/día	800 to 1.200 mg/día	800 mg/día
IDU	80%	62%	94%	75%	81%
Cirrosis	11%	15%	14%	11%	18%
Genotipos 1-4	77%	67%	70%	63%	69%
Media CD4	492	520	546	624	525
Con ARV	85%	84%	94%	94%	82%
Stop prematuro	12%	25%	22%	25%	36%
ETR (ITT)	41%	49%	50%	52%	36%
SVR (ITT)	27%	40%	28%	44%	27%

ETR: respuesta final de tratamiento; SVR: respuesta virológica sostenida; ARV: tratamiento antirretroviral; peg-IFN: interferón pegilado; RBV: ribavirina; ITT: intención de tratar; IDU: idoxuridina; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

**TABLA 2. Factores que contribuyen a una menor respuesta del tratamiento anti-VHC en los pacientes coinfectados con el VIH/VHC**

1. Disfunción inmune asociada al VIH
2. Grado avanzado de fibrosis hepática
3. Frecuencia de esteatosis hepática, provocada por el alcohol y antirretrovirales
4. Altas concentraciones en suero de ARN-VHC y frecuencia de genotipo 1
5. Menor cinética del tratamiento de VHC
6. Mayor frecuencia de recaídas tras el fin del tratamiento
7. Mayor porcentaje efectos adversos y peor adherencia al tratamiento

VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



**Figura 2.** Principales factores que considerar en el algoritmo de tratamiento anti-VHC.

tivo sobre su eficacia, incluso en pacientes con una cifra elevada de linfocitos CD4+ y/o ARN-VIH indetectable. A favor de esta hipótesis, un reciente trabajo ha demostrado que los linfocitos CD8+ efectores intrahepáticos están asociados con el éxito del tratamiento con IFN<sup>88</sup>.

No se puede ignorar la elevada tasa de abandono del tratamiento del VHC (alrededor de un tercio de los pacientes), en alguno de los estudios anteriores. Esto puede reflejar la mayor frecuencia de efectos adversos graves en esta población en comparación con los pacientes VIH negativos, en los que es menor del 15%<sup>89,90</sup>, así como la menor experiencia en el manejo de los efectos adversos del tratamiento del VHC por parte de los médicos que atienden de forma habitual a los pacientes con VIH+. La prevención y buen manejo de los efectos adversos del tratamiento anti-VHC son cruciales para maximizar el beneficio del tratamiento de la hepatitis crónica C<sup>9,10</sup>.

## Selección de candidatos para el tratamiento del VHC

### Histología

La realización de la biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento del VHC ha perdido importancia desde que este es más eficaz. Fuera del interés académico, muchos

expertos consideran que no es necesaria en la mayoría de ocasiones<sup>9,91-94</sup>. La histología del daño hepático por el VHC puede predecir el tiempo de desarrollo a cirrosis y puede proporcionar información sobre otras causas de daño hepático. De todas maneras, su reproducibilidad es baja y depende del tamaño del fragmento hepático (sólo fiable si es superior a 2,5 cm) y de la experiencia del patólogo<sup>95-97</sup>.

La controversia sobre la necesidad de la biopsia hepática está menos justificada en los pacientes coinfectados con el VIH/VHC, en los que la progresión a fibrosis es más rápida que en las personas mono infectadas por el VHC<sup>62-67</sup>. En un reciente estudio, el 28% de los pacientes con un mínimo grado de fibrosis en la biopsia hepática mostraron una progresión de al menos 2 grados (escala de Ishak) en una segunda biopsia realizada 3 años más tarde<sup>98</sup>. En atención a esta rápida progresión, el tratamiento en coinfectados debe realizarse tan pronto como sea posible<sup>92</sup>.

Los autores que defienden la realización de la biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento del VHC, argumentando la baja eficacia y los muchos efectos secundarios del tratamiento, son los mismos que defienden prescribir el tratamiento sólo a los pacientes con daño hepático. Conociendo que la progresión a fibrosis está acelerada en los pacientes coinfectados por el VIH/VHC<sup>60-63</sup>, éste debería no demorarse. Además, si el tratamiento no se ofrece cuando hay un grado mínimo de fibrosis, la biopsia debería repetirse a intervalos de 2 a 4 años. Evidentemente, esta opción está limitada por el coste y la renuncia de los pacientes a someterse a esta prueba cruenta en varias ocasiones.

Para cerrar la discusión sobre si biopsia sí o no, se ha publicado recientemente un análisis de rentabilidad a favor de iniciar el tratamiento del VHC en pacientes coinfectados por el VIH/VHC sin necesidad de realizar una biopsia hepática<sup>99</sup>. Por último, la disponibilidad de nuevas técnicas no invasivas, incluyendo la elastometría (FibroScan)<sup>100,101</sup> y los marcadores serológicos de fibrosis (p. ej., Fibro-test, FIB4, tests de Forns, etc.)<sup>102,103</sup> permite realizar una estimación de la fibrosis hepática que soslaya la necesidad de la biopsia hepática en la mayoría de ocasiones. La figura 2 muestra el actual algoritmo de decisión para el tratamiento del VHC basado en tests no invasivos<sup>101,103</sup>.

### Cifra de linfocitos CD4+

La eficacia del tratamiento del VHC podría estar influenciado por la cifra basal de células CD4+<sup>58,59</sup>. Idealmente, los candidatos deben tener más de 200-350 cél./µl. Para que esto sea posible, en muchos pacientes es necesario el uso de la terapia antirretroviral<sup>9</sup>.

En los pacientes con cifras por debajo de 200 linfocitos CD4+/µl y que ya están con TARGA, la decisión de tratar la infección por el VHC se debe tomar teniendo en cuenta otros factores, por ejemplo la duración de la infección por el VHC, la gravedad de la enfermedad hepática, el grado de supresión del VIH, y los predictores clásicos de respuesta al tratamiento del VHC, como el genotipo y la carga viral<sup>104,105</sup>. Se debe tener en mente la toxicidad del IFN y de la RBV, así como la posibilidad de no responder, que puede ser más frecuente en estos sujetos. En general, se debe diferir el tratamiento del VHC en los individuos con menos de 200 linfocitos CD4+/µl, fundamentalmente por el mayor riesgo de toxicidad. Es bien conocido que el tratamiento con IFN causa un descenso en la cifra de linfocitos CD4+ y puede poner a estos sujetos en riesgo de padecer

enfermedades oportunistas<sup>106,107</sup>. Por tanto, en pacientes coinfectados *naifs* al tratamiento antirretroviral y con cifra reeducada de linfocitos CD4+, lo primero debe ser prescribir TARGA. Una vez que la cifra de linfocitos CD4+ ha aumentado y la carga viral del VIH se ha suprimido, se debe considerar la prescripción del tratamiento para el VHC<sup>9</sup>.

En los pacientes coinfectados por VIH/VHC y *naifs* a los antirretrovirales, la hepatitis por VHC se debe tratar en primer lugar si la cifra de linfocitos CD4+ no requiere que se inicie tratamiento antirretroviral. En los sujetos con cifras de linfocitos CD4+ alrededor de 350 células/ $\mu$ l y con una alta carga viral VIH, parece preferible suprimir primero la replicación del VIH, difiriendo el tratamiento para el VHC hasta tener la carga viral del VIH indetectable. En cualquier caso, se debe considerar el riesgo de interacciones entre los antirretrovirales y los fármacos anti-VHC<sup>9,10</sup>.

### Contraindicaciones y poblaciones especiales

Los pacientes con descompensación hepática (ascitis, sangrado digestivo, encefalopatía hepática, etc.) no pueden ser tratados con IFN, dado el elevado riesgo de desarrollar graves complicaciones. En estos pacientes hay que considerar el trasplante hepático. Sin embargo, los pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh estadio A) pueden ser tratados, ya que su tasa de respuesta es relativamente alta (25-30%) y son los que más se beneficiarán de la curación de una hepatitis crónica C. En contraste con el VIH, la infección por el VHC se puede curar y esto debe presumirse para casi todos los pacientes con ARN-VHC indetectable en el suero después de 6 meses de haber completado el tratamiento con IFN<sup>108</sup>.

Las personas con historia previa de enfermedades neuropsiquiátricas graves no se pueden tratar, porque el IFN puede agudizar estos síntomas. En los pacientes con adicción activa al alcohol u otras drogas, es preferible posponer el tratamiento hasta su deshabituación, poniendo el esfuerzo médico en incluir estos pacientes en programas de desintoxicación<sup>9</sup>.

Los pacientes con metadona son candidatos válidos para el tratamiento anti-VHC, aunque en un tercio de ellos habrá que ajustar esta dosis<sup>109</sup>. Para el tratamiento de estos pacientes sería ideal un equipo multidisciplinar que incluyera médicos expertos en adicciones, psicólogos y psiquiatras<sup>110,111</sup>.

Seguindo las guías clínicas del tratamiento de la infección por el VHC, los pacientes con enzimas hepáticas reiteradamente normales, en especial con genotipos 2 y 3, pueden beneficiarse del tratamiento anti-VHC<sup>112</sup>. Es necesario tener más información sobre el daño hepático en este subgrupo de pacientes coinfectados, para evaluar el coste-beneficio de su tratamiento en los genotipos 1 y 4<sup>9,10</sup>. De forma inesperada, en el estudio RIBAVIC<sup>83</sup> se encontró una proporción considerable de fibrosis hepática avanzada en pacientes coinfectados con concentraciones normales de alanino aminotransferasa (ALT), y el tratamiento de estos sujetos fue peor.

En resumen, todas las personas con el VIH+ y con hepatitis crónica C deben ser consideradas como potenciales candidatos para el tratamiento del VHC, dado su alto riesgo de progresión a cirrosis en comparación con los sujetos VIH negativos y el mayor riesgo de toxicidad con la terapia antirretroviral. El inicio del tratamiento anti-VHC se

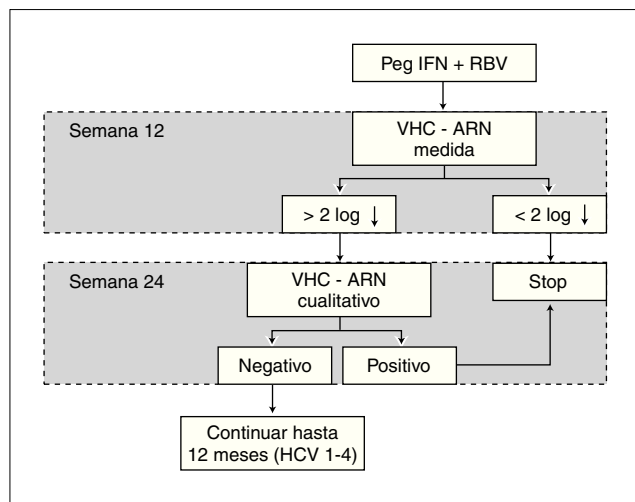
debe individualizar. Los pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas graves, adicción activa al alcohol u otras drogas generalmente está contraindicado el tratamiento para el VHC. Sin embargo, el tratamiento con metadona y la cirrosis compensada no contraindican la terapia para el VHC. No se aconseja el tratamiento para los pacientes con linfocitos CD4+ por debajo de 200 células/ $\mu$ l.

### Monitorización y duración del tratamiento del VHC en pacientes coinfectados

Casi todos los individuos monoinfectados por el VHC aclaran el virus con el tratamiento, mostrando una respuesta virológica precoz<sup>90,113</sup>. Aquellos que muestran un descenso precoz de la carga viral ARN-VHC identifican a quienes se van a beneficiar de un tratamiento prolongado. Un descenso del ARN-VHC en plasma mayor de 2 logs o que presentan concentraciones indetectables a la semana 12 del tratamiento son los individuos que van a responder al tratamiento en monoinfectados VHC. Aquellos sin respuesta virológica temprana raramente llevan acabo el objetivo de tratamiento. De esta manera, el tratamiento del VHC se puede interrumpir en este punto<sup>112</sup>. Se llama "regla de los 2 logs" y es muy importante porque nos ahorraremos efectos adversos y costes en los pacientes sin respuesta temprana, dado que no vamos a conseguir la erradicación del VHC.

Algunos estudios de cinética, sin embargo, inicialmente sugieren que el aclaramiento del VHC inducido por el IFN puede estar retrasado en los pacientes con infección VIH<sup>114</sup>. Como consecuencia, existe una preocupación sobre la aplicabilidad de la regla de los 2 logs en los pacientes coinfectados VIH/VHC. Sin embargo, datos de los recientes trabajos, incluyendo el ACTG A5071, RIBAVIC y el APRICOT han demostrado que aquellos pacientes con concentraciones iniciales menores de ARN-VHC y una reducción mayor de 2 logs en la semana 12 son los que van a tener una respuesta virológica sostenida<sup>82-84</sup>. Un reciente trabajo ha demostrado el valor predictivo negativo de la regla de los 2 logs en la semana 12 en pacientes coinfectados<sup>115</sup>, lo que muestra que la única diferencia entre los VIH+ y los VIH- con hepatitis C fue la proporción menor de pacientes que tuvo una respuesta virológica en el momento de corte, en la población de coinfectados. Esto se podría explicar por las menores dosis de RBV usadas en estos estudios. En realidad, utilizando dosis adecuadas de RBV, la cinética del VHC no muestra grandes diferencias entre los individuos con VIH+ de los VIH-, salvo aquellos coinfectados que parten con unas concentraciones muy altas de ARN-VHC y precisan de más tiempo para llegar a viremias indetectables<sup>87,116</sup>. En resumen, las principales recomendaciones en el tratamiento anti-VHC en los individuos VIH- se pueden aplicar a los pacientes coinfectados con VIH/VHC (fig. 3)<sup>9,10</sup>.

Los pacientes con alta carga de VHC pueden tener una respuesta temprana buena pero no estar indetectables a la semana 24 y eliminar el virus más tarde<sup>117</sup>. Este subgrupo representa menos del 3% en los pacientes monoinfectados con el VHC, pero es mayor en los infectados por el VIH, debido a un mayor nivel basal de ARN-VHC y un descenso más lento del ARN-VHC con el tratamiento. Así, extender el tratamiento después de los 6 meses es admisible en los pacientes coinfectados que han mostrado un descenso de más de 2 logs del ARN-VHC en la semana 12<sup>86,116</sup>. Si el



**Figura 3.** Tratamiento del VHC. Algoritmo en pacientes coinfectados VIH/VHC.

ARN-VHC es todavía detectable al noveno mes, el tratamiento se debe detener.

Hay una segunda fase de aclaramiento del ARN-VHC en los pacientes en tratamiento para el VHC, que se debe a la destrucción de los hepatocitos infectados<sup>118,119</sup>. Esta segunda caída del ARN-VHC puede estar también retrasada en coinfectados VIH/VHC. Esta menor disminución en el ARN-VHC en los portadores VIH podría explicar la mayor frecuencia de recaídas en los pacientes que han mostrado una respuesta virológica precoz<sup>86</sup>. Sin embargo, es necesario reconsiderar una duración adecuada del tratamiento en los pacientes coinfectados con el VIH/VHC<sup>86,116</sup>. Los estudios como RIVABIC y el APRICOT, que han tratado durante 12 meses a los pacientes con genotipos 2 y 3 han demostrado una reducción en las recaídas cuando se ha alargado el tratamiento<sup>83,84</sup>. Así que, los pacientes con genotipos 2 y 3 del VHC se deben de tratar durante 12 meses. Las recaídas en los pacientes VIH+ con genotipos 1 y 4 son de entre el 20-35% cuando son tratados 12 meses. En este grupo, el beneficio de prolongar el tiempo de tratamiento, al menos en los que presentan una respuesta virológica precoz, debe ser investigado; resultados de los pacientes monoinfectados VHC usando esta estrategia son esperanzadores (< 15% de recaídas con 18 meses de tratamiento)<sup>120</sup>. Se ha realizado un gran estudio español, denominado PRESCO<sup>121</sup>, que incluye 401 pacientes coinfectados con VIH/VHC y compara la eficacia de extender los períodos de tratamiento de 6 a 12 meses para los genotipos 2 y 3; y de 12 a 18 meses para los genotipos 1 y 4. Los resultados obtenidos, pendientes de últimos análisis, parecen orientar a la prolongación del tratamiento.

El uso de altas dosis de RBV parece ser un punto crucial para la respuesta virológica<sup>122</sup>, y es más importante en los pacientes coinfectados por el VIH<sup>116,123</sup>. Se deben intentar todos los esfuerzos por mantener una dosis adecuada de RBV. El uso de eritropoyetina recombinante se ha propuesto como una buena estrategia para el tratamiento de la anemia secundaria a la RBV<sup>124</sup>. La posibilidad de utilizar fármacos como la viramidina, que es un profármaco de la RBV que produce menos anemia, puede proporcionar un beneficio importante en este contexto.

Los pacientes que no han conseguido eliminar el VHC podrían beneficiarse de un tratamiento prolongado con peg-IFN en monoterapia<sup>125-127</sup>. La terapia de mantenimiento con peg-IFN puede frenar el daño histológico así como reducir el riesgo de aparición de hepatocarcinoma; esta terapéutica y otras alternativas están siendo investigadas en grandes estudios (vg HALT-C y EPIC) en monoinfectados. Mientras estas estrategias sean aplicables podrían sugerirse en pacientes coinfectados VIH/VHC no respondedores y con una fibrosis hepática avanzada. Sin embargo, el potencial beneficio debe evaluarse junto con la calidad de vida del paciente y tener en cuenta el descenso de células CD4 que provoca el peg-IFN<sup>128</sup>.

### Interacciones entre antirretrovirales y la medicación del VHC

El tratamiento del VHC se complica en los pacientes infectados por el VIH por las interacciones de la RBV con algunos antirretrovirales. Las concentraciones intracelulares de algunos análogos de los nucleósidos pueden disminuir debido a la RBV, pero no parece tener consecuencias clínicas. Se ha visto una mayor toxicidad con el uso concomitante de didanosina (ddI) y RBV<sup>129</sup>, y es mayor con el uso conjunto de estavudina (d4T), ddI y RBV. Se produce un aumento de la toxicidad mitocondrial<sup>130</sup>. La hepatitis C, el VIH, la RBV y los análogos de los nucleósidos pueden causar alteraciones mitocondriales y actúan sinérgicamente<sup>131</sup>. Se han descrito descompensaciones hepáticas, en algunos casos mortales, en pacientes cirróticos con la coadministración de estos fármacos<sup>132</sup>. Además de este efecto adverso, se han descrito también casos de acidosis láctica y pancreatitis con el uso del ddI y la RBV. Así el ddI debe de ser sustituido en los pacientes que van a iniciar tratamiento para el VHC<sup>9</sup>.

También se debe sustituir la zidovudina (AZT), si es posible, cuando se inicia el tratamiento para el VHC, ya que se ha visto que la anemia es más frecuente y grave en la administración conjunta con RBV<sup>133</sup>.

### Efectos adversos del tratamiento del VHC en los pacientes con VIH

Los efectos adversos de los fármacos anti-VHC se pueden agrupar en cinco categorías: síntomas pseudogripales (cefalea, fiebre, astenia, mialgias, anorexia), alteraciones hematológicas, síntomas neuropsiquiátricos (depresión, irritabilidad, insomnio), síntomas gastrointestinales (náuseas, diarrea), e inflamación local en el lugar de la inyección. Otros efectos secundarios como la alopecia y la disfunción tiroidea se dan en raras ocasiones<sup>134</sup>. Los efectos secundarios provocan la suspensión del tratamiento en cerca del 15% en pacientes monoinfectados con el VHC y reducción de las dosis tanto de peg-IFN como de RBV en otro 20-25% de sujetos<sup>89,90</sup>. Mayor tasa de abandonos se han descrito en algunos estudios en pacientes coinfectados con el VIH<sup>83</sup>.

La toxicidad hematológica, especialmente la anemia, es uno de los efectos adversos más limitantes en el tratamiento del VHC. Puede ser provocada por el IFN, aunque lo más frecuente es que sea secundaria a la RBV, debido a hemólisis extravascular<sup>134</sup>. Puede ser útil una reducción de la dosis o una suspensión temporal del fármaco. Pero desde que se conoce la importancia de la RBV para una buena respuesta antiviral, se deben hacer todos los es-

fuerzos posibles por mantener el fármaco<sup>89,135</sup>. Se ha propuesto el uso de eritropoyetina para el tratamiento de la anemia provocada por la RBV<sup>124,136</sup>. El nuevo profármaco en desarrollo de la RBV, viramidina, parece producir menor anemia y esto puede ser esperanzador<sup>137</sup>.

El tratamiento con peg-IFN puede provocar una disminución de los leucocitos, y la neutropenia es un efecto adverso frecuente. El uso de factor estimulante granulocitos (G-CSF) se debe de considerar en algunos casos, pero hay pocos datos que sustenten este uso. La aparición de infecciones bacterianas parece infrecuente (< 2% en el estudio APRICOT)<sup>84</sup>. Como es sabido, el número de CD4 puede disminuir, aumentando el riesgo de enfermedades oportunistas<sup>107</sup>. Sin embargo, la aparición de eventos oportunistas en pacientes bien controlados de la infección VIH con el tratamiento para el VHC es raro. De todas maneras, si la cifra de CD4 cae por debajo de 200 células/ $\mu$ l hay que realizar la quimioprofilaxis con cotrimoxazol.

Especial atención merecen los síntomas depresivos, una manifestación relativamente frecuente en pacientes VIH+, que se ven agravados con el tratamiento con peg-IFN. Un tratamiento precoz de la depresión puede ser suficiente para evitar la suspensión de la terapia anti-VHC<sup>138</sup>. A veces puede ser útil disminuir la dosis de peg-IFN para el control de estos síntomas. El uso de tratamiento preventivo con antidepresivos se ha postulado en algunos individuos con historia previa de depresión, aunque hacen falta más estudios que apoyen este proceder.

### Cómo mejorar la respuesta al tratamiento

Sólo una baja proporción de pacientes coinfectados con el VIH/VHC se han beneficiado del tratamiento anti-VHC. El primer esfuerzo que se debe hacer es incrementar la población que se trata. En algunos estudios, el mal seguimiento en las visitas fue una de las causas más comunes para no prescribir el tratamiento frente al VHC en coinfectados con el VIH/VHC. El abuso del alcohol y el consumo activo de drogas fue otra de las grandes barreras en esta población. Datos preliminares de un programa multidisciplinar en coinfectados con el VIH/VHC para superar estas barreras y garantizar el tratamiento del VHC en esta población parecen estar dando resultados esperanzadores<sup>139</sup>.

La elevada tasa de abandonos del tratamiento anti-VHC en algunos estudios, a veces superando un tercio de los pacientes (p. ej., en el estudio RIBAVIC), no puede ser ignorado. Aunque puede ser reflejo de la mayor frecuencia de efectos adversos en estos individuos comparados con los VIH negativos, también puede ser por la falta de experiencia de algunos médicos que se dedican al VIH y no están suficientemente familiarizados con los efectos adversos derivados de la medicación anti-VHC.

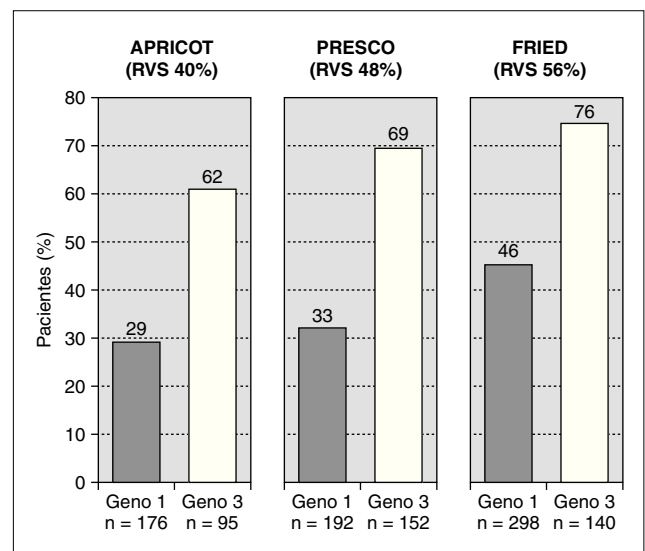
Teniendo en cuenta las dosis de los fármacos, se ha visto que dosis mayores de RBV (1.000-1.200 mg/día frente a 800 mg/día) son más eficaces en monoinfectados VHC con genotipo 1<sup>122,135</sup>. Hasta ahora había datos limitados sobre la seguridad y la eficacia de dosis superiores a 800 mg/día de RBV en coinfectados VIH/VHC, pero en un estudio en el que se administró RBV ajustada al peso con dosis mayores (800-1200 mg/día) no se observó mayor toxicidad. Los recientes estudios que han demostrado mayor respuesta precoz y sostenida en los pacientes coinfectados VIH/VHC con dosis altas de RBV subrayan la importancia y necesidad de maximizar la exposición a RBV<sup>116,133,140</sup>.

Se conoce desde hace tiempo, en contra de los que sucede en pacientes monoinfectados por VHC, que el tratamiento durante 48 semanas en coinfectados VIH/VHC con genotipo 3 disminuye el número de recaídas después de una respuesta inicial al tratamiento. Las recaídas en los pacientes VIH+ con los genotipos 1 y 4 tratados durante 12 meses ocurren en el 20-30% de los pacientes. La adopción del período de tratamiento de acuerdo con la cinética precoz puede ser otra estrategia válida para aumentar el número de respuestas virológicas sostenidas. Los pacientes con una disminución más lenta durante las primeras semanas de tratamiento pueden beneficiarse de prolongar el tratamiento más que los que muestran un rápido descenso de las concentraciones de ARN-VHC<sup>141</sup>. Sin embargo, extender el tratamiento a los pacientes que no han mostrado una respuesta adecuada a la semana 12 se ha visto que no aumenta la RVS en los pacientes coinfectados VIH/VHC<sup>142</sup>.

### Estudios en marcha

Se están estudiando muchas estrategias para mejorar la respuesta al tratamiento anti-VHC en los pacientes coinfectados VIH/VHC. El estudio PRESCO realizado en España y recientemente finalizado, ha incluido 391 pacientes que recibieron tratamiento con 180  $\mu$ g/semana de peg-IFN alfa-2a y RBV en dosis de 1.000-1.200 mg/día<sup>143</sup>. Se examinó el beneficio de prolongar el tratamiento (48 semanas para los genotipos 2 y 3; y 72 semanas para los genotipos 1 y 4) en lugar de la duración convencional (24 semanas para los genotipos 2 y 3; y 48 semanas para los genotipos 1 y 4). Los resultados preliminares subrayan el beneficio de las dosis más altas de RBV en todos los grupos de tratamiento, mientras que la extensión del mismo sólo es beneficiosa en algunos subgrupos de pacientes (fig. 4).

Otro estudio controlado y aleatorizado en marcha evalúa la seguridad y eficacia de 2 dosis semanales de peg-IFN. Finalmente, hay un trabajo que investiga la seguridad y eficacia de dosis bajas de interleucina 2 (IL-2) diarias en pacientes con tratamiento estándar de la hepatitis C. Sin em-



**Figura 4.** Respuesta virológica sostenida en 3 estudios multicéntricos, utilizando dosis bajas de RBV (APRICOT), dosis elevadas en VIH+ (PRESCO) o en población VIH negativa (Fried et al<sup>134</sup>). Análisis por intención de tratar.

bargo, los resultados de un estudio piloto con esta estrategia ya han mostrado resultados desfavorables<sup>144</sup>.

### Tratamiento de los no respondedores y tratamiento de las recaídas

Las opciones de los pacientes que han fracasado en una primera línea de tratamiento del VHC están cambiando. En un pequeño estudio, 32 pacientes coinfectados con el VIH/VHC que recibieron tratamiento con IFN con o sin RBV en el pasado fueron retratados con peg-IFN alfa-2b y RBV durante 48 semanas<sup>145</sup>. El abandono y los efectos adversos fueron frecuentes (47%) y se alcanzó la respuesta virológica sostenida en sólo el 16% de los sujetos. Los pacientes que recibieron monoterapia con IFN estándar son los que mayor probabilidad de aclarar el virus tienen en el nuevo rescate. Otra circunstancia que predice la respuesta a una segunda tanda de tratamiento es la prescripción en el pasado de bajas dosis de RBV o cortos cursos de terapia. En cambio, los pacientes que han recibido regímenes adecuados de tratamiento combinado con peg-IFN y RBV no suelen obtener un beneficio adicional en el retratamiento.

Para los no respondedores, los expertos proponen esperar si el daño hepático es mínimo, mientras que el retratamiento puede ser admisible en aquéllos con un alto grado de fibrosis. El uso de altas dosis de peg-IFN y RBV para la inducción de una respuesta virológica precoz, o la prescripción de dosis bajas de peg-IFN como tratamiento de mantenimiento para reducir la progresión de la enfermedad hepática están siendo evaluadas. La justificación para un tratamiento a largo plazo de mantenimiento con peg-IFN en monoterapia está basado en la mejora histológica observada hasta en el 35% de los pacientes coinfectados que recibieron tratamiento anti-VHC en el estudio APRICOT<sup>146</sup>.

Para los pacientes que han sufrido una recaída tras un primer curso de tratamiento, un curso más prolongado, dosis más altas de RBV o esperar la disponibilidad de nuevos fármacos son opciones razonables, dependiendo de la situación actual de cada paciente.

## Conclusiones

Se han hecho grandes avances en el tratamiento de la hepatitis crónica C en los pacientes infectados por el VIH, pero quedan todavía muchas preguntas por responder. La combinación de peg-IFN con RBV es el tratamiento de elección para la hepatitis crónica C en coinfectados VIH/VHC. Sin embargo, dada la eficacia limitada de este tratamiento, se hace necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas, así como nuevos fármacos para tratar la infección por VHC. Existen muchas moléculas en estadios iniciales de desarrollo clínico. Por el momento, en los pacientes coinfectados sin contraindicaciones para el tratamiento anti-VHC, no deberían establecerse limitaciones para su administración, y sí evaluar a la semana 12 si se produce una respuesta virológica precoz.

### Bibliografía

- Martín-Carbonero L, Soriano V, Valencia E, García-Samaniego J, López M, González-Lahoz J. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital

- admissions and mortality among HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001;17:1467-72.
- 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 HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32:492-7.
- Rosenthal E, Perronne C, Veyssier P, Raguin G, and GERMVIC Study Group. Mortality among HIV-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine/Infectious Diseases, in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1207-14.
- Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS*. 2003;17:1803-9.
- Gebo K, Diener-West M, Moore R. Hospitalization rates differ by hepatitis C status in an urban HIV cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:165-73.
- Detels R, Muñoz A, McFarlane G, Kingsley LA, Margolick JB, Giorgi J, 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.
- Palella J, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
- Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, et al. Viral Activation Transfusion Study Investigators. et al. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med*. 2001;135:17-26.
- Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Mauss S, Cacoub P, Cargnel A, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. Updated recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS*. 2004;18:1-12.
- Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palu 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.
- Sulkowski M, Thomas D. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med*. 2003;138:197-207.
- Bräu N. Update on chronic hepatitis C in HIV/HCV-coinfected patients: viral interactions and therapy. *AIDS*. 2003;17:2279-90.
- Rockstroh J, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso M, Horban A, et al. Influence of hepatitis C on HIV disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005;192:992-1002.
- Rockstroh J, Spengler U. HIV/HCV coinfection. *Lancet Infect Dis*. 2004;4:437-44.
- Hagan H, Thiede H, Weiss N, Hopkins S, Duchin J, Alexander E. Sharing of drug preparation equipment as a risk factor for hepatitis C. *Am J Public Health*. 2001;91:42-6.
- Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr PE, Bucher HC, et al. Association of unsafe sex and increased incidence of hepatitis C infection in HIV-infected men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2005;41:395-402.
- Ghosn J, Pierre-Francois S, Thibault V, Duvivier C, Tubiana R, Simon A, et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med*. 2004;5:303-6.
- Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F, et al. High hepatitis C viremia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS*. 1995;9:1131-6.
- Beld M, Penning M, Van Putten M, Van den Hoek A, Damen M, Klein MR, et al. Low levels of HCV RNA in serum, plasma, and PBMCs of IDUs during long antibody-undetectable periods before seroconversion. *Blood*. 1999;94:1183-91.
- George S, Gebhardt J, Klinzman D, Foster MB, Patrick KD, Schmidt WN, et al. Hepatitis C viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody tests. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:154-62.
- Sabin C, Telfer P, Phillips A, Bhagani S, Lee C. The association between HCV genotype and HIV disease progression in a cohort of hemophiliacs. *J Infect Dis*. 1997;175:164-8.
- Piroth L, Duong M, Quantin C. Does HCV co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV infected patients? *AIDS*. 1998;12:381-8.
- Piroth L, Grappin M, Cuzin L. HCV coinfection is a negative prognostic factor for clinical evolution in HIV-positive patients. *J Viral Hepatitis*. 2000;7:302-8.
- Haydon G, Flegg P, Blair C, Brettler R, Burns S, Hayes P. The impact of chronic hepatitis C virus infection on HIV disease and progression in intravenous drug users. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:485-9.
- Staples C, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HAVACS: the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis*. 1999;29:150-4.
- Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and HCV coinfections. *Lancet*. 2000;356:1800-5.

27. Soriano V, Martín JC, González-Lahoz J. HIV-1 progression in hepatitis C-infected drug users. *Lancet*. 2001;357:1361-2.
28. Macías J, Melguizo I, Fernández-Rivera F, García-García A, Mira J, Ramos A, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:775-81.
29. Sulkowski M, Moore R, Mehta S, Chaisson R, Thomas D. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA*. 2002;288:199-206.
30. Tedaldi E, Baker R, Moorman A, Alzola C, Furrer J, McCabe R, et al. Influence of coinfection with HCV on morbidity and mortality due to HIV infection in the era of HAART. *Clin Infect Dis*. 2003;36:363-7.
31. Dronda F, Zamora J, Moreno S, Moreno A, Casado JL, Muriel A, et al. CD4 cell recovery during successful antiretroviral therapy in naive HIV-infected patients: the role of intravenous drug use. *AIDS*. 2004;18:2210-2.
32. Klein M, Lalonde R, Suissa S. The impact of hepatitis C virus co-infection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33:365-72.
33. Daar E, Lynn H, Donfield S. HCV load is associated with HIV-1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis*. 2001;183:589-95.
34. Yoo TW, Donfield S, Lail A, Lynn HS, Daar ES. Effect of hepatitis C virus (HCV) genotype on HCV and HIV-1 disease. *J Infect Dis*. 2005;191:4-10.
35. Laskus T, Radkowski M, Piasek A, Nowicki M, Horban A, Cianiara J, et al. HCV in lymphoid cells of patients coinfecting with HIV-1: evidence of active replication in monocytes/macrophages and lymphocytes. *J Infect Dis*. 2000;181:442-8.
36. Núñez M, Benito J, López M, González-Lahoz J, Soriano V. Hepatitis C virus increases lymphocyte apoptosis in HIV-infected patients. En: Program and abstracts of the 43th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 2003; Chicago, Illinois. Abstract H-1717.
37. Chung R, Evans S, Yang Y, Theodore D, Valdez H, Clark R, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in HCV-RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by HCV in coinfecting subjects. *AIDS*. 2002;16:1915-23.
38. Reisler R, Han C, Burman W, Tedaldi E, Neaton J. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:379-86.
39. Melvin E, Elsei E, Arnold J, Murphy R. The impact of coinfection with hepatitis C virus and HIV on tolerability of antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14:463-5.
40. Mocroft A, Phillips A, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21:527-36.
41. Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 1998;12:1256-7.
42. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, Marimoutou C, Dupon M, Couzigou P, et al. Severe hepatic cytotoxicity: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. *AIDS*. 1999;13:F115-21.
43. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000;283:74-80.
44. Den Brinker M, Wit F, Wertheim-van Dillen P, Jurriaans S, Weel J, Van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000;14:2895-902.
45. Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Combernoux A, Morlat P, et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytotoxicity after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000;44:3451-5.
46. Núñez M, Lana R, Mendoza J, Martín-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury following the introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:426-31.
47. Bonfanti P, Landonio S, Ricci E, Martinelli C, Fortuna P, Faggion I, et al. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:316-8.
48. Monforte A de A, Bugarin R, Pezzotti P, De Luca A, Antinori A, Mussini C, et al. Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;28:114-23.
49. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C, and The LIVERHAART Group. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV. The role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:41-8.
50. Wit F, Weverling G, Weel J, Jurriaans S, Lange J. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis*. 2002;186:23-31.
51. Núñez M, Ríos P, Martín-Carbonero L, Pérez-Olmeda M, González-Lahoz J, Soriano V. Role of hepatitis C virus genotype in the development of severe transaminase elevation after the introduction of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:65-8.
52. Clark S, Creighton S, Portmann B, Taylor C, Wendon J, Cramp M. Acute liver failure associated with antiretroviral treatment for HIV: a report of six cases. *J Hepatol*. 2002;36:295-301.
53. Núñez M, Soriano V. Risks and benefits of antiretroviral therapy in HIV-HCV co-infected patients. *J Hepatol*. 2005;42:290-2.
54. Selik R, Byers R, Dworkin M. Trends in diseases reported on US death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:378-87.
55. Thomas DL, Astemborski J, Rai R, Anania F, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284:450-6.
56. Beld M, Penning M, Lukashov V, McMorro M, Roos M, Pakker N, et al. Evidence that both HIV and HIV-induced immunodeficiency enhance HCV replication among HCV seroconverters. *Virology*. 1998;244:504-12.
57. Bonacini M, Govindarajan S, Blatt L, Schmid P, Conrad A, Lindsay K. Patients co-infected with HIV and hepatitis C virus demonstrate higher levels of hepatic HCV-RNA. *J Viral Hepat*. 1999;6:203-8.
58. Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, González J, Castro A, Castilla J, et al. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with HIV. *Clin Infect Dis*. 1996;23:585-91.
59. Mauss S, Klinker H, Ulmer A, Willers R, Weissbrich B, Albrecht H, et al. Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count. *Infection*. 1998;26:16-9.
60. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30:1054-8.
61. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4+ cell depletion in patients with hepatitis C and HIV coinfection. *J Infect Dis*. 2001;183:134-7.
62. Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis*. 2003;36:491-8.
63. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in HIV infected patients with chronic hepatitis C – a European collaborative study. *Clin Infect Dis*. 2004;38:128-33.
64. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ, et al. Natural history of hepatitis C virus infection in multi-transfused hemophiliacs: effect of coinfection with HIV. A multicenter hemophilia cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6:602-10.
65. Sánchez-Quijano A, Andreu J, Gavilán F, Luque F, Abad MA, Soto B, et al. Influence of HIV type 1 infection on the natural history of chronic parenteral acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:949-53.
66. Rockstroh J, Spengler U, Sudhop T, Ewig S, Theisen A, Hammerstein U, et al. Immunosuppression may lead to progression of hepatitis C virus associated liver disease in hemophiliacs coinfecting with HIV. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:2563-8.
67. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, Del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, et al. HIV infection modifies the natural history of chronic parenteral acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol*. 1997;26:1-5.
68. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbó J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:179-83.
69. 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.
70. Darby S, Ewart D, Giangrande P, Spooner R, Rizza C, Dusheiko G, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in hemophiliac men and boys in the UK given blood product contaminated with hepatitis C. *Lancet*. 1997;350:1425-31.
71. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV-infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24:211-7.
72. Macías J, Melguizo I, Fernández-Rivera F, García-García A, Mira JA, Ramos A, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-1-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:775-81.
73. Bonnet F, Morlat P, Chene G, Mercie P, Neau D, Chossat I, et al. Causes of death among HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy, Bordeaux, France, 1998-1999. *HIV Med*. 2002;3:195-9.

74. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C coinfection. *Lancet*. 2003;362:1708-13.
75. Bonacini M, Bzowej N, Louie S, Wohl A. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C. *AIDS*. 2004;18:2039-45.
76. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*. 2001;34:283-7.
77. Macias J, Castellano V, Merchante N, Palacios R, Mira JA, Saez C, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS*. 2004;18:767-74.
78. Fuster D, Planas R, Muga R, Ballesteros A, Santos J, Tor J, et al. Advanced liver fibrosis in HIV/HCV-coinfecting patients on antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:1293-7.
79. Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas J, et al. Pegylated interferon- $\alpha$ 2b + ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*. 2003;17:1023-8.
80. Ballesteros A, Franco S, Fuster D, Planas R, Martínez M, Acosta L, et al. Early HCV dynamics on peg-interferon and ribavirin in HIV/HCV coinfection: indications for the investigation of new treatment approaches. *AIDS*. 2004;18:59-66.
81. Moreno L, Quereda C, Moreno A, Pérez-Eliás M, Antela A, Casado J, et al. Pegylated interferon- $\alpha$ 2b + ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*. 2004;18:67-73.
82. Chung R, Andersen J, Volberding P, Robbins G, Liu T, Sherman K, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med*. 2004;351:451-9.
83. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *JAMA*. 2004;292:2839-48.
84. Torriani F, Rodríguez-Torres M, Rockstroh J, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2004;351:438-50.
85. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004;18:F27-36.
86. Soriano V, Pérez-Olmeda M, Ríos P, Núñez M, García-Samaniego J, González-Lahoz J. Hepatitis C virus (HCV) relapses after anti-HCV therapy are more frequent in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:351-4.
87. Sherman K, Shire N, Rouster S, Peters M, James Koziel M, Chung R, et al. Viral kinetics in hepatitis C or hepatitis C/HIV-infected patients. *Gastroenterology*. 2005;128:313-27.
88. Vrolijk J, Kwekkeboom J, Janssen H, Hansen B, Zondervan P, Osterhaus A, et al. Pre-treatment intrahepatic CD8+ cell count correlates with virological response to antiviral therapy in chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2003;188:1528-32.
89. Manns M, McHutchison J, Gordon S, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
90. Fried M, Shiffman M, Reddy K, Smith C, Marinos G, Goncales F, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975-82.
91. Wong J, Bennett W, Koff R, Pauker S. Pre-treatment evaluation of chronic hepatitis C. Risks, benefits, and costs. *JAMA*. 1998;280:2088-93.
92. Soriano V, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J. Treatment of chronic hepatitis C virus infection: we must target the virus or liver fibrosis? *AIDS*. 2003;17:751-3.
93. Spinzi G, Minoli G. To biopsy or not to biopsy. *Hepatology*. 2001;34:438-9.
94. Andriulli A, Mangia A, Niro G, Caturelli E. To biopsy or not to biopsy. *Hepatology*. 2001;34:438.
95. Dienstag J. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36 Suppl:152-60.
96. Bedossa P, Dalgere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1449-57.
97. Strader D, Wright T, Thomas D, Seeff L. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology*. 2004;39:1147-71.
98. Sulkowski M, Mehta S, Torbenson M, Moore R, Thomas D. Unexpected significant liver disease among HIV/HCV-coinfecting persons with minimal fibrosis on initial liver biopsy. 12th CROI, Boston, February 2005 [abstract 121].
99. Kuehne F, Bethe U, Freedberg K, Goldie S. Treatment for hepatitis C virus in HIV-infected patients: clinical benefits and cost-effectiveness. *Arch Intern Med*. 2002;162:2545-56.
100. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:48-54.
101. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005;128:343-50.
102. Myers R, Benhamou Y, Imbert-Bismut F, Thibault V, Bochet M, Charlotte F, et al. Serum biochemical markers accurately predict liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS*. 2003;17:721-5.
103. Sterling R, Lissen E, Clumeck N. Can routine non-invasive tests predict liver histology in HIV/HCV co-infection? Analysis of patients entering the APRICOT. 12th CROI, Boston, February 2005 [abstract 120].
104. Gao B, Hong F, Radaeva S. Host factors and failure of interferon treatment in hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004;39:880-90.
105. Zeuzem S. Heterogeneous virologic response rates to interferon-based therapy in patients with chronic hepatitis C: who responds less well? *Ann Intern Med*. 2004;140:370-81.
106. Vento S, Di Perri G, Cruciani M, Garofano T, Concia E, Bassetti D. Rapid decline of CD4+ cells after interferon treatment in HIV-1 infection. *Lancet*. 1993;341:958-9.
107. Pesce A, Taillan B, Rosenthal E. Opportunistic infections and CD4 lymphocytopenia with interferon treatment in HIV-1 infected patients. *Lancet*. 1993;341:1597.
108. Soriano V, Maida I, García-Samaniego J, Núñez M, Barreiro P, González-Lahoz J. Long-term follow-up of HIV-infected patients with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon-based therapies. *Antivir Ther*. 2004;9:987-92.
109. Sylvestre D. Treating hepatitis C in methadone maintenance patients: an interim analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2002;67:117-23.
110. Backmund M, Meyer K, Von Zielonka V, Eichenlaub D. Treatment of hepatitis C infection in injection drug users. *Hepatology*. 2001;34:188-93.
111. Edlin B. Prevention and treatment of hepatitis C in injecting drug users. *Hepatology*. 2002;36 Suppl:210-9.
112. NIH Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2002;123:2082-99.
113. Davis G, Albrecht J, Cook S, Rosenberg D. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:645-52.
114. Torriani F, Ribeiro R, Gilbert T, Schrenk U, Clauson M, Pacheco D, et al. HCV and HIV dynamics during HCV treatment in HIV/HCV coinfection. *J Infect Dis*. 2003;188:1498-507.
115. Soriano V, Núñez M, Camino N, Barreiro P, García-Samaniego J, González-Lahoz J. Hepatitis C virus-RNA clearance in HIV-coinfecting patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. *Antivir Ther*. 2004;9:505-9.
116. Núñez M, Camino N, Ramos B, Berdún MA, Barreiro P, Losada E, et al. Impact of ribavirin exposure on early virological response to hepatitis C therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther*. 2005;10:657-62.
117. Buti M, Valdés A, Sánchez-Ávila F, Estebán R, Lurie Y. Extending combination therapy with peginterferon alfa-2b plus ribavirin for genotype 1 chronic hepatitis C late responders: a report of 9 cases. *Hepatology*. 2003;37:1226-7.
118. Neumann A, Lam N, Dahari H, Gretch D, Wiley T, Layden T, et al. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon alpha therapy. *Science*. 1998;282:103-7.
119. Pawlotsky J. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology*. 2002;36 Suppl:65-73.
120. Brouwer J, Nevens F, Bekkering F, Bourgeois N, Van Vlierberghe H, Weegink C, et al. Reduction of relapse rates by 18-month treatment in chronic hepatitis C: a Benelux randomized trial in 300 patients. *J Hepatol*. 2004;40:689-95.
121. Núñez M, Maida I, Berdún M, Soriano V. Efficacy and safety of pegylated interferon alpha-2a plus ribavirin for the treatment of hepatitis C in HIV-coinfecting patients: the PRESCO trial. 44th ICAAC; Washington, DC; October 2004 [abstract V-1148].
122. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:275-9.
123. Dixit N, Layden-Almer J, Layden T, Perelson A. Modeling how ribavirin improves interferon response rates in hepatitis C virus infection. *Nature*. 2004;432:922-4.
124. Dieterich D. Treatment of hepatitis C and anemia in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2002;185 Suppl 2:128-37.
125. Alri L, Duffaut M, Selves J. Maintenance therapy with gradual reduction of the interferon dose over one year improves histological response in patients with chronic hepatitis C with biochemical response: results of a randomised trial. *J Hepatol*. 2001;35:272-8.
126. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence-based approach. *J Hepatol*. 2001;34:593-602.

127. Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, et al. Interferon therapy prolongs life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2002;123:483-91.
128. Soriano V, Bravo R, García-Samaniego J, González J, Odriozola PM, Arroyo E, et al. CD4+ T lymphocytopenia in HIV-infected patients receiving interferon therapy for chronic hepatitis C. *AIDS*. 1994;8:1621-2.
129. Lefeuvre A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet*. 2001;357:280-1.
130. Moyle G. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: causes, management and possible etiologies. *AIDS Rev*. 2001;3:150-6.
131. De Mendoza C, Sánchez-Conde M, Timmermans E, Buitelaar M, De Baar MP, González-Lahoz J, et al. Mitochondrial DNA depletion in HIV-infected patients is more pronounced with chronic hepatitis C and enhanced following treatment with pegylated interferon plus ribavirin. *Antivir Ther*. 2005;10:557-61.
132. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli L, Pásse S, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon therapy. *AIDS*. 2004;18:F21-5.
133. Rendon A, Núñez M, Romero M, Barreiro P, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J, et al. Early monitoring of ribavirin plasma concentrations may predict anemia and early virological response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39:401-5.
134. Fried M. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36 Suppl:237-44.
135. Hadziyannis S, Sette H, Morgan T, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
136. Afdhal N, Dieterich D, Pockros P, Schiff E, Shiffman M, Sulkowski M, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients. A prospective, double-blind randomized controlled study. *Gastroenterology*. 2004;126:1302-11.
137. Gish R, Arora S, Nelson D, Fernández H, Lamon K. Safety and efficacy of Viramidine in combination with pegylated interferon alpha-2a for treatment of hepatitis C in therapy-naïve patients. *J Hepatol*. 2004;40 Suppl 1:141-2 [abstract 479].
138. Laguno M, Blanch J, Murillas J, Blanco JL, León A, Lonca M, et al. Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther*. 2004;9:905-9.
139. Zingman B, Morales H, Rodríguez F. HCV evaluation and treatment can be improved by a multidisciplinary HIV/HCV co-infection program: results from the first year of a program co-located at an urban HIV primary care clinic. *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 2:A-726.
140. Breilh D. Plasma target concentration of ribavirin in HCV/HIV-co-infected patients. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 22-25, 2005. Boston, MA [abstract 928].
141. Drusano G, Preston S. A 48-week duration of therapy with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin may be too short to maximize long-term response among patients infected with genotype-1 hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 2004;189:964-70.
142. Planas R, Fuster D, González J. Multicenter pilot study to assess the efficacy and safety of prolonging treatment with peginterferon alfa-2a (Pegasys) and ribavirin (Copegus) in HIV and HCV coinfecting patients without early virological response. *Gastroenterology*. 2005;128 Suppl 2:A-682.
143. Núñez M, Maida I, Berdún A. Efficacy and safety of pegInterferon-a-2a plus ribavirin (pegIFN + RBV) for the treatment of hepatitis C in HIV-coinfecting patients: the PRESCO trial. The virological response obtained at the end of treatment is among the highest reported so far in this population. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy [abstract V-1148].
144. Glesby M, Bassett R, Alston-Smith B, Fichtenbaum C, Jacobson E, Brass C, et al. Pilot study of low-dose interleukin-2, pegylated interferon-alpha 2b, and ribavirin for the treatment of hepatitis C virus infection in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2005;191:686-93.
145. Myers R, Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Mehri D, Pynard T. Pegylated interferon alpha-2b and ribavirin in HIV/hepatitis C virus-co-infected non-responders and relapsers to IFN-based therapy. *AIDS*. 2004;18:75-9.
146. Chung R, Andersen J, Volberding P, Robbins G, Liu T, Sherman K, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med*. 2004;351:451-9.

#### NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antimicrobianos, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, esta se anunciará oportunamente en la Revista y se abrirá un período de inscripción gratuito para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante un mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.

## ANEXO 1. Coinfección VIH y hepatitis C

---

- 1. La duración del tratamiento de la hepatitis C por genotipo 3 en los pacientes VIH+ actualmente se recomienda que sea de:**
  - a) 24 semanas.
  - b) 48 semanas.
  - c) Depende de la cifra de linfocitos CD4+.
  - d) Depende de la carga viral C basal.
  - e) 12 semanas si la PCR para VHC-ARN es negativa a la semana 4.
- 2. El tratamiento de la hepatitis C en hemofílicos coinfectados por el VIH:**
  - a) Sólo debe hacerse si hay evidencia de fibrosis en la biopsia hepática.
  - b) Debe hacerse sin ribavirina.
  - c) Es igual que en otros pacientes coinfectados.
  - d) Debe hacerse siempre sin AZT concomitante.
  - e) Las respuestas b) y d) son las correctas.
- 3. El máximo valor predictivo positivo de respuesta sostenida se obtiene si:**
  - a) La viremia C es indetectable en la semana 12.
  - b) La viremia C es indetectable en la semana 4.
  - c) Se produce caída de > 2 logs en la semana 12.
  - d) Se produce caída de > 2 logs en la semana 4.
  - e) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.
- 4. La determinación de viremia C tiene valor predictivo de respuesta:**
  - a) En las semanas 4 y 12.
  - b) Sólo en la semana 4.
  - c) Sólo en la semana 12.
  - d) En ningún momento en pacientes coinfectados.
  - e) Sólo en pacientes con genotipo y carga viral alta.
- 5. ¿Cuál de los siguientes antirretrovirales está contraindicado con la ribavirina?**
  - a) Abacavir, ya que es un análogo de guanosina, como la ribavirina.
  - b) Nevirapina, por el mayor riesgo de hepatotoxicidad.
  - c) Didanosina.
  - d) AZT, porque siempre ocasiona anemia.
  - e) Ninguna de las respuestas anteriores es correcta.
- 6. El FibroScan es una prueba no invasiva para:**
  - a) Examinar el grado de esteatosis hepática.
  - b) Evaluar el grado de inflamación hepática.
  - c) No sirve en los pacientes coinfectados por el VIH.
  - d) Estimar el grado de fibrosis hepática.
  - e) No sirve en los pacientes que toman antirretrovirales.
- 7. La tasa de respuesta sostenida en pacientes coinfectados por el VIH está influida por:**
  - a) La experiencia del médico que trata.
  - b) El genotipo del VHC.
  - c) La toma de antirretrovirales.
  - d) La cifra de linfocitos CD4+.
  - e) Las respuestas a y b son correctas.
- 8. El genotipo 3 del VHC se ha asociado a:**
  - a) Tasa de progresión más rápida a cirrosis.
  - b) Mayor riesgo de hepatotoxicidad de los antirretrovirales.
  - c) Cifra más elevada de transaminasas.
  - d) Mayor sensibilidad al interferón.
  - e) Todas las respuestas anteriores son correctas.
- 9. La respuesta sostenida en pacientes coinfectados:**
  - a) Significa erradicación de la infección por virus C, como en monoinfectados.
  - b) Con el tiempo disminuye, ya que hay recidivas del VHC conforme progresa la inmunodeficiencia por VIH.
  - c) No se asocia a mejoría histológica en la mayoría de ocasiones.
  - d) Es más frecuente cuando el tratamiento del virus C se da en ausencia de antirretrovirales.
  - e) Es más frecuente cuando las transaminasas basales son normales.
- 10. Entre los factores que reducen la respuesta al tratamiento de la hepatitis C en coinfectados no figura:**
  - a) Toma elevada de alcohol.
  - b) Metadona.
  - c) Mal cumplimiento.
  - d) Coinfección por el virus B.
  - e) Raza negra.