

Papel de tenofovir en la coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de la hepatitis C

Paula Tuma, Eugenia Vispo, Pablo Barreiro y Vicente Soriano

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

La hepatitis crónica C es frecuente en personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), particularmente si se han infectado por vía parenteral (p. ej., consumo de drogas intravenosas o transfusión de hemoderivados). Tiene peor pronóstico en el paciente coinfectado por VIH y virus de la hepatitis C (VHC) que en el mono infectado por VHC, fundamentalmente por la inmunodepresión que provoca el VIH y probablemente por una acción directa del VIH en el hígado. Aunque los antirretrovirales pueden provocar daño hepático, quedan pocas dudas acerca del beneficio neto que se obtiene con la terapia triple en el coinfectado, pues la supresión de la replicación del VIH y la recuperación inmune contribuyen a frenar el daño hepático. Sin embargo, no todos los antirretrovirales son iguales, y en el paciente coinfectado deben priorizarse los fármacos con menor hepatotoxicidad y mejor perfil metabólico, puesto que la esteatosis hepática acelera la progresión de la fibrosis hepática y la resistencia a la insulina dificulta el éxito del tratamiento con interferón y ribavirina. De los análogos de nucleósidos, el tenofovir es actualmente uno de los más seguros por tener escasa hepatotoxicidad y no interferir negativamente con el tratamiento de la hepatitis C.

Palabras clave: Tenofovir. VIH. Hepatitis C. Abacavir.

Role of tenofovir in HIV and hepatitis C virus coinfection

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is common in HIV-infected individuals, especially if the route of infection is intravenous (e.g. intravenous drug use or blood transfusion). Prognosis is poorer in patients with HCV and HIV coinfection than in those with HCV mono infection, mainly due to the immunodepression caused by HIV infection and probably also to a direct effect of HIV on the liver. Moreover, although antiretroviral therapy can cause liver damage, there is little doubt about the net benefits obtained with triple therapy in coinfecting individuals, since suppression of

HIV replication and immune recovery help to halt liver damage. However, not all antiretroviral agents are equal and those with the lowest hepatotoxicity and best metabolic profile should be used in coinfecting patients, since hepatic steatosis accelerates progression of hepatic fibrosis and insulin resistance hampers the success of treatment with interferon and ribavirin. Tenofovir is currently one of the safest nucleos(t)ide analogues, due to its low hepatotoxicity and its lack of negative interference on treatment of HCV infection.

Key words: Tenofovir. HIV. Hepatitis C. Abacavir.

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC) comparten vías de transmisión, por lo que la coinfección por estos 2 agentes es relativamente frecuente, especialmente en personas con riesgo de exposición por vía parenteral. Así, se estima que un tercio de los pacientes VIH+ en Europa presentan una infección crónica por el VHC. Desde la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la expectativa de vida de estos pacientes ha aumentado y la muerte relacionada con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (sida) ha disminuido. En cambio, la enfermedad hepática, fundamentalmente la ocasionada por el VHC, es actualmente una de las causas más importantes de morbilidad en este grupo de pacientes. La progresión acelerada a cirrosis y la enfermedad hepática terminal, así como la aparición temprana de complicaciones como el hepatocarcinoma, son características típicas de la hepatopatía por el VHC en el paciente infectado por el VIH. Sin cuestionar el uso de la TARGA en el paciente coinfectado, aspectos como el riesgo de hepatotoxicidad de los antirretrovirales y la interacción de éstos con la terapia anti-VHC deben ser cuidadosamente considerados en esta población. Precisamente en estos 2 aspectos se pueden encontrar grandes diferencias entre los antirretrovirales elegidos, particularmente en la familia de los análogos de nucleósidos (AN).

Progresión de la fibrosis hepática

La infección por VIH puede considerarse actualmente una situación de riesgo para desarrollar daño hepático. En un estudio reciente que incluyó a 2.232 pacientes VIH+ se encontró una prevalencia de cirrosis hepática del 8,3%,

Correspondencia: Dr. V. Soriano.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III.
Sinesio Delgado, 6. 28029 Madrid. España.
Correo electrónico: vsoriano@dragonet.es

muy superior a lo esperable en la población general¹. El riesgo relativo (RR) de cirrosis resultó particularmente elevado en pacientes coinfectados por el VHC (RR: 10,1) y en aquellos con hepatitis viral múltiple (VHC/VHB/VHD) (RR: 23,4). En otra cohorte de pacientes en España y Francia², en la que se incluyeron sólo los sujetos con hepatitis crónica C y aumento de transaminasas, la valoración de la fibrosis hepática se realizó mediante elastometría (FibroScan®). Dos terceras partes de los pacientes (n = 656) eran VIH- y el resto (n = 287) coinfectados por VIH y VHC. La presencia de rigidez hepática severa (correspondiente a METAVIR F3-F4) resultó más frecuente en pacientes coinfectados (39%) que en monoinfectados (18%) (p < 0,05).

Está bien establecido que los pacientes coinfectados por VHC/VIH tienen una evolución más rápida de la fibrosis hepática que los monoinfectados por VHC³. De este modo, el desarrollo de enfermedad hepática terminal es más frecuente si coexiste infección por el VHC y el VIH. Pineda et al⁴ analizaron prospectivamente a 217 pacientes con hepatitis crónica C tras el primer episodio de descompensación hepática, el 15% de los cuales era VIH+. La supervivencia fue significativamente menor en los pacientes coinfectados (16 meses) en comparación con los monoinfectados (48 meses) (p < 0,001). Los episodios de ascitis y encefalopatía fueron particularmente más frecuentes en los coinfectados, mientras que la incidencia de hepatocarcinoma no difirió significativamente en ambos grupos⁵.

Varias hipótesis explican el peor pronóstico de la hepatitis C en el paciente infectado por VIH. Estos sujetos presentan habitualmente una viremia C más elevada^{6,7}, que puede explicarse por una menor respuesta inmune frente al VHC por efecto del VIH^{8,9}. Si bien no hay una clara relación entre nivel de viremia C y velocidad de progresión de la fibrosis hepática, un estudio reciente ha puesto de manifiesto que el grado de replicación del VHC, junto con un incremento de las respuestas inflamatorias intrahepáticas, contribuirían a una mayor fibrosis hepática en el coinfectado¹⁰.

El propio VIH puede contribuir al daño hepático mediante la infección directa de las células estrelladas, que ocasionaría un incremento de la producción de colágeno¹¹. Por último, la afectación del tejido linfóide del tracto gastrointestinal por el VIH podría favorecer la «traslocación» microbiana desde la luz gastrointestinal al árbol vascular portal. Así, los episodios repetidos de inflamación e infección de los vasos del sistema portal contribuirían a generar fibrosis hepática a largo plazo, con un espectro que iría desde la esclerosis periportal a la hiperplasia nodular regenerativa¹².

Beneficios del tratamiento antirretroviral de gran actividad en el paciente coinfectado

La administración del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) parece frenar, a largo plazo, la progresión de la fibrosis hepática en el paciente VIH+ con hepatitis crónica C. Este efecto beneficioso se ha relacionado, en primer lugar, con la recuperación de linfocitos CD4+^{13,14}. Sin embargo, en un estudio, a igualdad en el recuento de linfocitos CD4+ la progresión de la fibrosis fue menor en los pacientes con carga viral indetectable del VIH, demostrando de modo indirecto el efecto negativo del VIH a nivel hepático¹⁵. Estos hallazgos sugieren que ade-

lantar el TARGA en pacientes coinfectados con buena situación inmune (> 350 linfocitos CD4+/µl) puede mejorar el pronóstico a largo plazo de la hepatopatía, por prevenir el daño hepático mediado directamente por el VIH. En este mismo sentido, un estudio español reciente ha demostrado que la evolución a cirrosis descompensada o muerte en pacientes coinfectados por el VHC se relaciona de forma independiente con una mala respuesta inmune y un pobre control de la replicación del VIH después de iniciado el TARGA¹⁶. Es decir, que un régimen antirretroviral eficaz previene el desarrollo de cirrosis y la progresión a enfermedad hepática terminal.

Con frecuencia se ha planteado si el TARGA puede aportar algún beneficio en el paciente que ya se encuentra en situación de enfermedad hepática terminal, o si más bien perjudicaría la función hepática por el efecto hepatotóxico de la mayoría de antirretrovirales. En este sentido, otro estudio español demostró que en el paciente cirrótico que ha presentado descompensaciones, la mortalidad hepática se relaciona de forma inversa e independiente con la cifra de linfocitos CD4+ y la administración de TARGA¹⁷. Así, el TARGA prolonga la supervivencia del paciente VIH+ con cirrosis avanzada.

No es fácil analizar de manera aislada la influencia de los diversos antirretrovirales en la progresión de la enfermedad hepática. Los datos disponibles se basan en estudios retrospectivos, y con este diseño entran en juego muchos factores que también se relacionan con daño hepático (tiempo de infección, recuento de linfocitos CD4+, carga viral del VIH, tiempo total del TARGA, exposición a otros antirretrovirales, coinfección por virus hepatotropos, consumo de alcohol, etc.), por lo que resulta difícil eliminar todos los sesgos posibles. Por ejemplo, es probable que se tienda a evitar fármacos hepatotóxicos en pacientes en los que se sospecha mayor deterioro hepático. Por tanto, se necesitan estudios prospectivos para aclarar la contribución individual de cada fármaco o familias de fármacos a la fibrosis hepática, si bien harían falta seguimientos muy prolongados para demostrar diferencias estadísticamente significativas.

Entre los AN, tanto estavudina (d4T) como didanosina (ddI) son los que mayor hepatotoxicidad provocan, especialmente por inducir toxicidad mitocondrial. En un análisis retrospectivo realizado en nuestro centro¹⁸, el riesgo de presentar fibrosis avanzada estimada por elastometría resultó significativamente mayor en pacientes que habían recibido estos fármacos solos o en combinación (RR: 1,52; p = 0,02).

Acerca de la influencia de los inhibidores de la proteasa (IP) y de los no-nucleósidos, principalmente nevirapina (NVP), en la progresión de la fibrosis hepática, los datos disponibles son muy dispares. Hay autores que defienden que los IP tendrían un efecto antifibrogénico¹⁹ y que de esta manera enlentecerían la fibrosis hepática en el coinfectado^{20,21}. Sin embargo, otros estudios no han encontrado ningún beneficio de esta familia de fármacos en el daño hepático, que en cambio sí se observó con la exposición a NVP²².

En nuestra experiencia¹⁸, el efecto beneficioso de los antirretrovirales en la progresión de la fibrosis hepática puede ser, en primer lugar, indirecto, dependiente del grado de recuperación inmune que provocan. En cambio algunos fármacos tendrían efectos negativos a largo plazo, que se derivarían de: a) la elevación crónica de las transaminasas, como marcador de inflamación hepática sostenida (p. ej., ddI, d4T, NVP y raramente los IP)²³; b) la toxicidad

mitocondrial inducida por AN (ddI y d4T), y *c*) el síndrome metabólico, mediado por la resistencia a insulina, con el desarrollo de esteatohepatitis y aceleración de la fibrosis hepática (IP) (fig. 1).

Hepatotoxicidad de los antirretrovirales

La coinfección por virus hepatotropos incrementa el riesgo de hepatotoxicidad por los antirretrovirales²⁴, particularmente en pacientes con fibrosis hepática avanzada²⁵. Como prueba de ello, Labarga et al²⁶ han demostrado que la erradicación del VHC tras el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina (RBV) reduce, a partir de ese momento, la incidencia de episodios hepáticos relacionados con el TARGA. En ese mismo estudio los fármacos implicados en el incremento de enzimas hepáticas fueron, por orden de frecuencia, ddI y d4T (40%), NVP (30%), efavirenz (EFV) (11%) y los IP (8%). Otros factores que influyen negativamente en la tolerancia hepática del TARGA son el consumo de alcohol, cocaína o éxtasis, la mayor edad del paciente y el sexo femenino.

Hay 4 mecanismos principales de hepatotoxicidad por antirretrovirales: toxicidad mitocondrial, fenómenos de reconstitución inmune, reacciones de hipersensibilidad y toxicidad directa de los fármacos²⁷. Una cifra baja de linfocitos CD4⁺²⁸, la esteatosis hepática y la coinfección por el VHC genotipo 3^{29,30} son factores que incrementan el riesgo de hepatotoxicidad de forma global.

La incidencia de toxicidad hepática varía mucho según el AN considerado. Es del 7% para zidovudina (ZDV), 9-

13% para ddI y 16% para d4T³¹. Mientras que se han comunicado casos de hepatitis por abacavir (ABC), los antivirales lamivudina (3TC), emtricitabina (FTC) y tenofovir (TDF) son muy seguros en cuanto a su perfil hepático.

Un primer mecanismo de daño hepático por estos fármacos es la *toxicidad mitocondrial*. La inhibición de la ADN-polimerasa gamma de la mitocondria por competición directa de algunos AN (ddI, d4T y ZDV) altera el metabolismo oxidativo de diversos tejidos, incluidos los hepatocitos³². El cuadro clínico suele aparecer después de un tiempo de exposición a esos fármacos, y se manifiesta como síntomas gastrointestinales inespecíficos, que pueden evolucionar de forma rápida a fallo hepático en el contexto de acidosis láctica grave^{33,34}. La toxicidad mitocondrial subaguda se ha implicado también en una aceleración de la fibrogénesis en pacientes coinfectados³⁵. Los antirretrovirales más usados actualmente (3TC, FTC, ABC y TDF) no se han relacionado con este mecanismo de hepatotoxicidad³⁶. El riesgo de daño hepático por disfunción mitocondrial se incrementa significativamente en pacientes coinfectados por VHC, puesto que la proteína viral del core también induce daño oxidativo³⁷.

Los casos de toxicidad hepática por ABC se han relacionado con *reacciones de hipersensibilidad* al fármaco. Aparecen en las primeras semanas de tratamiento y pueden poner en riesgo la vida del paciente en caso de reexposición. Como es sabido, la detección del alelo *HLA-B*5701* predice con buena sensibilidad y especificidad la hipersensibilidad al ABC³⁸.

En los últimos años se vienen comunicando casos de daño hepático en pacientes infectados por VIH, manifestado fundamentalmente por la presencia de *hipertensión portal severa*, sin que se haya podido encontrar otra causa clara más allá de la propia infección por VIH o el uso prolongado de antirretrovirales. En una de las primeras descripciones de este cuadro clínico, el análisis estadístico demostró una relación con el tiempo de exposición a ddI³⁹. Desde el punto de vista histológico, esta hepatopatía de causa desconocida se manifiesta por fibrosis periportal y, en ocasiones, como hiperplasia nodular regenerativa⁴⁰.

Los no-nucleósidos, fundamentalmente la NVP⁴¹, provocan hepatotoxicidad en el contexto de reacciones de hipersensibilidad o por *efecto directo*⁴². El primer mecanismo se produce tempranamente y en pacientes con un recuento elevado de linfocitos CD4⁺⁴⁴. El segundo mecanismo se desarrolla más lentamente, y es más común en pacientes coinfectados por VHC o VHB^{28,45}.

Los IP son bastante seguros desde el punto de vista hepático, con una incidencia global de hepatotoxicidad inferior al 10%⁴⁶. La potenciación farmacocinética con ritonavir[®] no empeora el perfil hepático de estos fármacos, con la excepción de tipranavir. Se han comunicado varios casos de daño hepático severo, particularmente en pacientes con hepatopatía viral de base, tras iniciar tratamiento con este IP^{47,48}.

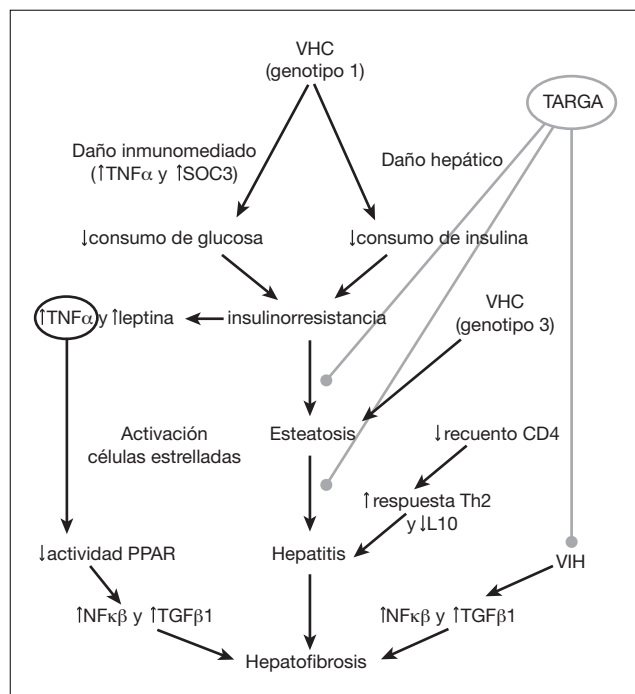


Figura 1. Impacto del síndrome metabólico y el tratamiento antirretroviral (verde: beneficioso; rojo: perjuicio) sobre el daño hepático en el paciente coinfectado por VHC.

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Efecto del tratamiento antirretroviral de gran actividad en el tratamiento de la hepatitis C

La erradicación del VHC en los pacientes VIH+ reduce la actividad inflamatoria y frena la progresión de la fibro-

sis en el hígado⁴⁹. Estos beneficios histológicos se traducen además en una menor morbilidad hepática de los pacientes tratados que logran curar la hepatitis C⁵⁰. Por tanto, aunque en el mejor de los casos sólo un 30-45% de los pacientes coinfectados obtiene respuesta viral sostenida, los beneficios clínicos a largo plazo del tratamiento de la hepatitis C deben animar a tratar al mayor número de candidatos⁵¹.

Entre los factores que condicionan la respuesta al tratamiento de la hepatitis C con interferón pegilado y RBV, se encuentra el tipo de antirretrovirales elegidos para tratar la infección por VIH (tabla 1). La RBV, un análogo de guanósina, es un componente fundamental del tratamiento de la hepatitis C⁵². Su mecanismo de acción no es bien conocido, aunque parece que depende de un efecto antiviral directo (terminador de cadena)⁵³ y/o de la inducción de mutaciones que conducirían al VHC a la inviabilidad (catástrofe de error)⁵⁴. Hay pocas dudas acerca de la necesidad de administrar dosis altas de RBV, o de alcanzar buenas concentraciones plasmáticas, para incrementar las probabilidades de curación de la hepatitis C. La anemia hemolítica es el principal efecto adverso relacionado con la RBV, que se desarrolla con una frecuencia dependiente de la dosis.

Inicialmente se pensó que la RBV podría afectar la eficacia anti-VIH de los AN, particularmente de los derivados pirimidínicos (ZDV, d4T, 3TC, FTC), puesto que podría interferir con la fosforilización intracelular de éstos⁵⁵. Los estudios realizados *in vitro*⁵⁶ y los resultados clínicos disponibles han descartado que esta interferencia tenga efectos negativos relevantes. Tampoco los antirretrovirales afectan significativamente a la farmacocinética de la RBV.

TABLA 1. Perfil de hepatotoxicidad y efecto sobre el tratamiento de la hepatitis C de los principales antirretrovirales

	Hepatotoxicidad (frecuencia, mecanismo)	Interferencia sobre el tratamiento con pegIFN-RBV (tipo [riesgo], mecanismo)
ZDV	7%, <i>toxicidad mitocondrial</i>	Riesgo anemia [OR = 3,3], <i>toxicidad medular</i>
d4T	16%, <i>toxicidad mitocondrial, lesión directa</i>	Pérdida de peso [OR = 2,5], acidosis láctica, <i>toxicidad mitocondrial</i>
ddI	9-13%, <i>toxicidad mitocondrial</i>	Descompensación hepática [OR = 4,6], acidosis láctica, pancreatitis, <i>toxicidad mitocondrial</i>
3TC/FTC	Casos aislados	No
ABC	2,5-9%, <i>hipersensibilidad</i>	Fracaso virológico [OR = 2,2], <i>competición enzimática</i>
TDF	Casos aislados	No
NAN	NVP: 1,4-19,3%; EFV: 1,1-15,3%, <i>hipersensibilidad, lesión directa</i>	No
IP	2-18% (según fármaco), <i>lesión directa</i>	¿Fracaso virológico?, <i>resistencia insulina, esteatosis</i>

ABC: abacavir; ddI, didanosina; d4T: estavudina; EFV: efavirenz; FTC: emtricitabina; IP: inhibidores de la proteasa; NAN: no análogos de nucleósido; NVP: nevirapina; OR: *odds ratio*; TDF: tenofovir; ZDV: zidovudina; 3TC: lamivudina.

La ZDV, análogo de timidina con importante efecto citostático, incrementa de manera sinérgica el riesgo de anemia por RBV, puesto que frena la capacidad de regeneración central de la serie roja, que se haría particularmente evidente en el caso de hemólisis⁵⁷. La ZDV también puede intensificar la neutropenia y linfocitopenia que habitualmente se produce por el interferón. Valores basales de hemoglobina < 13 mg/dl o de neutrófilos < 2.500 células/μl predicen mayor riesgo de anemia o neutropenia, respectivamente, durante el tratamiento de la hepatitis C^{58,59}. El desarrollo de estos efectos adversos hematológicos puede obligar a suspender el tratamiento definitivamente o a disminuir las dosis de RBV⁶⁰ o interferón, con lo que se reducirían las opciones finales de curación. Por estos motivos, las guías internacionales acerca del tratamiento de la hepatitis C en el paciente coinfectado desaconsejan la ZDV como parte de la TARGA⁶¹.

La ddI es un análogo de adenosina formalmente contraindicado en pacientes que reciben tratamiento antiviral para la hepatitis C, por mayor riesgo de efectos adversos relacionados con este antirretroviral (pancreatitis, hepatitis, acidosis láctica, etc.)⁶². Además, particularmente en el caso de pacientes con fibrosis avanzada, el uso de ddI durante el tratamiento con interferón y RBV puede conducir a descompensaciones hepáticas y muerte^{63,64}. Valores basales altos de bilirrubina o fosfatasa alcalina, y bajos de hemoglobina o plaquetas, son también predictores de descompensación hepática durante el tratamiento de la hepatitis C⁶⁵. El efecto deletéreo de combinar ddI con RBV parece depender de una interacción intracelular entre ambos. Así, la RBV facilita la acumulación del metabolito final de la ddI, el dideoxiadenosin-trifosfato (ddA-TP), que provoca daño mitocondrial al inhibir potentemente la actividad de la ADN polimerasa gamma⁶⁶.

La capacidad de d4T para provocar toxicidad mitocondrial es bien conocida³⁶. Además, el tratamiento de la hepatitis C en pacientes que reciben d4T acelera la depleción de ADN mitocondrial en los hepatocitos⁶⁷. Aunque en menor medida que con ddI, la combinación de d4T y RBV incrementa el riesgo de desarrollar acidosis láctica grave^{64,68}. Como una manifestación más del daño mitocondrial, el uso prolongado de d4T provoca pérdida de grasa subcutánea, particularmente en cara y extremidades. El tratamiento de la hepatitis C induce pérdida de peso significativa en alrededor de un 20% de los pacientes⁶⁹, que resulta hasta el doble de frecuente en el paciente coinfectado por VIH⁷⁰. El uso de d4T se ha relacionado con mayor pérdida de peso durante el tratamiento de la hepatitis C⁷¹, así como con una menor ganancia de masa corporal una vez finalizado éste⁷². Por estas razones se debe evitar la administración de d4T durante el tratamiento de la hepatitis C.

El ABC, como la RBV, es un análogo de guanósina, lo que, de entrada, facilita que puedan haber interacciones farmacológicas entre ambos (fig. 2). Hay varios estudios que han demostrado que el uso de ABC durante el tratamiento de la hepatitis C disminuye la respuesta a la terapia combinada con interferón pegilado y RBV. Los investigadores del estudio Ribavir ya observaron 5 veces menos opciones de obtener respuesta viral precoz (caída ≥ 2 log del ARN-VHC en la semana 12) en pacientes tratados con ABC⁷³. Otro estudio posterior ha confirmado esta observación y ha demostrado que el ABC influye ne-

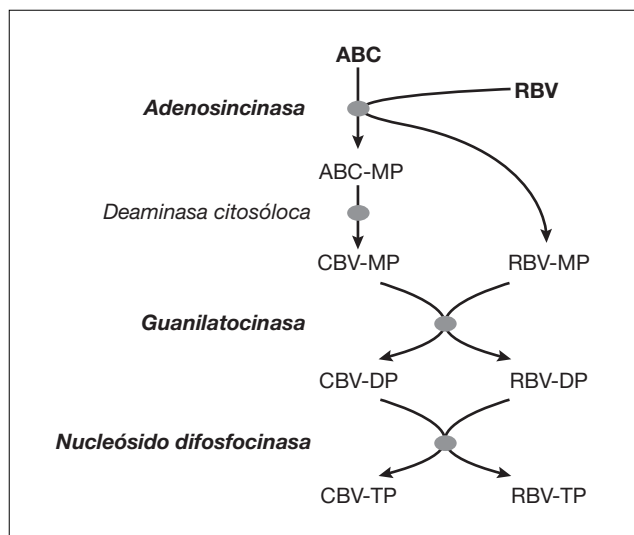


Figura 2. Mecanismo propuesto para la interferencia intracelular entre ABC y RBV, que comprometería el efecto anti-VHC del segundo.

ABC: abacavir; CBV: carbovir; RBV: ribavirina; MP: monofosfato; DP: difosfato; TP: trifosfato; VHC: virus de la hepatitis C.

gativamente en las opciones de lograr respuesta viral sostenida, es decir, la erradicación del VHC⁷⁴. Es importante destacar que el impacto negativo del ABC fue más destacado en pacientes que presentaban valores séricos de RBV bajos (< 2,3 µg/ml), entre los que las opciones de no respuesta eran casi 8 veces superiores si recibían ABC. Esta observación reafirma la posibilidad de una inhibición competitiva entre RBV y ABC, que afectaría a la eficacia antiviral de la primera, y que se vería compensada en pacientes con concentraciones elevadas de RBV en plasma. Efectivamente, ABC y RBV comparten las mismas enzimas celulares en sus vías de fosforilización, al final de las cuales se llega a los metabolitos activos (carbovir y RBV trifosfato, respectivamente). Recientemente, Mira et al⁷⁵ han llevado a cabo un estudio multicéntrico retrospectivo en el que han comparado ABC frente a TDF, ambos asociados a 3TC o FTC más un tercer fármaco (no-nucleósido o IP) en pacientes tratados con interferón pegilado y RBV. Las tasas de respuesta viral sostenida fueron significativamente mejores con TDF que con ABC; en este caso la dosis de RBV fue otro factor predictor de respuesta. De estos estudios se pueden sacar 2 conclusiones más: la importancia de los valores plasmáticos de RBV para lograr la erradicación viral y el efecto antiviral directo de la RBV.

El TDF es un análogo de adenosina aprobado para el tratamiento de la infección por VIH. También es activo frente al virus de la hepatitis B. Se ha relacionado con escasos efectos adversos y, más en concreto, su tolerancia hepática es excelente. No hay interacciones entre TDF y el tratamiento de la hepatitis C que afecten a la eficacia o seguridad de éste⁷⁶. De hecho, el tratamiento de la hepatitis C con un régimen que contenga TDF se ha asociado con más de 2 veces la posibilidad de alcanzar respuesta viral sostenida que si se usan otros AN⁷⁷. En otro estudio se demostró que el uso del TDF durante el tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados no se relaciona con

elevación de las enzimas hepáticas, ni con alteración de la función renal a nivel glomerular o tubular⁷⁸.

Las alteraciones en la esfera psiquiátrica son el efecto adverso más limitante que pesa sobre el interferón pegilado⁷⁹. En ese contexto, es importante recordar que el no-nucleósido EFV puede inducir trastornos neuropsiquiátricos. No hay inconveniente para mantener el EFV en pacientes que comienzan tratamiento de la hepatitis C. Quizá no sea tan adecuado iniciar simultáneamente interferón y EFV, o cambiar este antirretroviral una vez iniciado el tratamiento de la hepatitis C, si hay otras opciones disponibles. Algo similar puede decirse de NVP, no-nucleósido relacionado con mayor riesgo de hepatotoxicidad en el paciente coinfectado. Puede mantenerse en pacientes que lo toleran bien, pero es recomendable evitar su uso en pleno tratamiento de la hepatitis C. Recientemente se ha comunicado que los regímenes antirretrovirales que contienen no-nucleósidos se asocian con menor pérdida de peso durante el tratamiento de la hepatitis C que los que incluyen IP⁷². El TARGA⁸⁰, y más en concreto la familia de los IP⁸¹, puede inducir resistencia insulínica en aproximadamente un 10% de pacientes anualmente. Si bien es un asunto controvertido, diversos autores han demostrado que la resistencia a la insulina puede ser un factor negativo para lograr la respuesta viral sostenida tras el tratamiento de la hepatitis C⁸². De este modo, se ha sugerido una relación entre el uso de IP y la falta de respuesta al interferón más RBV⁸³.

Conclusión

La coinfección por el VHC es frecuente en el paciente VIH+. Si bien los antirretrovirales pueden complicar el curso de la hepatitis crónica C al producir elevación de transaminasas, toxicidad mitocondrial, síndrome metabólico, etc., no hay duda de que las ventajas derivadas del control de la replicación del VIH y de la recuperación de linfocitos CD4+ superan estos inconvenientes, incluso en pacientes con enfermedad hepática avanzada. La eficacia del tratamiento con interferón pegilado y RBV, que puede lograr la curación de la hepatitis C, puede verse afectada positiva o negativamente según los antirretrovirales elegidos. La cuestión no es si proporcionar TARGA al paciente coinfectado por VHC, hay argumentos para incluso adelantarlo, sino saber elegir los fármacos adecuados para mejorar el pronóstico a largo plazo de la hepatitis crónica y facilitar el éxito del tratamiento con interferón pegilado y RBV. En este sentido, TDF se comporta como uno de los AN preferidos, tanto por su escaso perfil de hepatotoxicidad como por no interferir con los fármacos utilizados para tratar la hepatitis C.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

- Castellares C, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Labarga P, Vispo ME, Casado R, et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, etiology and clinical outcome. *J Viral Hepat*. 2008;15:165-72.
- Lédinghen V, Barreiro P, Foucher J, Labarga P, Castéra L, Vispo ME, et al. Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J Viral Hepat*. En prensa 2008.

3. Mohsen A, Easterbrook P, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of HIV infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut*. 2003;52:1035-40.
4. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV Coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensate cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:779-89.
5. Merchante N, Jiménez-Saenz M, Pineda JA. Management of HCV-related end-stage liver disease in HIV-coinfected patients. *AIDS Rev*. 2007;9:131-9.
6. Daar E, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, Hilgartner M, Hoots W, et al. Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26:466-72.
7. Bonacini M, Govindarajan S, Blatt L, Schind 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.
8. Harcourt G, Gomperts E, Donfield S, Klenerman P. Diminished frequency of hepatitis C virus specific interferon gamma secreting CD4+ T cells in HIV/hepatitis C virus coinfecting patients. *Gut*. 2006;55:1484-87.
9. Dutoit V, Ciuffreda D, Comte D, Gonvers J, Pantaleo G. Differences in HCV-specific T cell responses between chronic HCV infection and HIV/HCV co-infection. *Eur J Immunol*. 2005;35:3493-504.
10. Kuntzen T, Tural C, Li B, Feldmann G, Kupfer B, Nischalke HD, et al. Intrahepatic mRNA expression in hepatitis C virus (HCV) and HIV/HCV co-infection: infiltrating cells, cytokines and influence of HAART. *AIDS*. 2008;22:203-10.
11. Tuyama A, Hong F, Mosen A, Chen P, Chen B, Fiel I, et al. HIV entry and replication in stellate cells promotes cellular activation and fibrogenesis: implications for hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infection. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston MA. 3-6 febrero, 2008. Abstract 57.
12. Maida I, García-Gasco P, Sotgiu G, Ríos MJ, Vispo ME, Martín-Carbonero L, et al. Antiretroviral-associated portal hypertension: a new clinical condition? Prevalence, predictors and outcome. *Antivir Ther*. 2008;13:103-7.
13. Verma S, Wang C, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients? *Clin Infect Dis*. 2006;42:262-70.
14. Schiavini M, Angeli E, Mainini A, Zerbi P, Duca P, Gubertini G, et al. Risk factors for fibrosis progression in HIV/HCV coinfecting patients from a retrospective analysis of liver biopsies in 1985-2002. *HIV Med*. 2006;7:331-7.
15. Pineda JA, García-García JA, Aguilar-Guisado M, Ríos-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in HIV-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology*. 2007;46:611-4.
16. Bräu N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfecting patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatology*. 2006;44:47-55.
17. Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006;20:49-57.
18. Blanco F, Barreiro P, Ryan P, Troya J, Arponen S, Vispo E, et al. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston MA. 3-6 febrero, 2008. Abstract 959.
19. 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-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology*. 2001;34:283-7.
20. Mariné-Barjoan E, Saint-Paul M, Pradier C, Chaillou S, Anty R, Michiels J, et al. Impact of antiretroviral treatment on progression of hepatic fibrosis in HIV/hepatitis C virus co-infected patients. *AIDS*. 2004;18:2163-70.
21. Macías J, Mira JA, López-Cortés L, Santos I, Girón-González JA, González-Serrano M, et al. Antiretroviral therapy based on protease inhibitors as a protective factor against liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther*. 2006;11:839-46.
22. Berenguer J, Bellón JM, Miralles P. Association between exposure to nevirapine and reduced liver fibrosis progression in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2008;46:137-43.
23. Sulkowski M, Mehta S, Torbenson M, Higgins Y, Brinkley S, de Oca R, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus-co-infected adults. *AIDS*. 2007;21:2209-16.
24. 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.
25. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, et al. Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2005;40:588-93.
26. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, Pinilla J, Martín-Carbonero L, Castellares C, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Viral Hepatitis*. 2007;14:371-86.
27. Soriano V, Puoti M, García-Gascó P, Rockstroh J, Benhamou Y, Barreiro P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS*. 2008;22:1-13.
28. Sulkauskis M, Thomas D, Mehta S, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with memevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002;35:182-9.
29. Maida I, Babudieri S, Selva C, D'Offizi G, Fenu L, Solinas G, et al. Liver enzyme elevation in Hepatitis C virus (HCV): HIV co-infected patients prior and after initiation of HAART: role of HCV genotypes. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22:139-43.
30. 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.
31. Ogedegbe A, Sulkowski M. Antiretroviral-associated liver injury. *Clin Liver Dis*. 2003;7:475-99.
32. Brinkman K, Ter Hofstede H, Burger D, Smeitink J, Koopmans P. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*. 1998;12:1735-44.
33. e Mendoza C, de Ronde A, Smolders K, Blanco F, García-Benayas T, de Baar M, et al. Changes in mitochondrial DNA copy number in blood cells from HIV-infected patients undergoing antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20:271-3.
34. Coghlan M, Sommadossi J, Jhala N, Many W, Saag M, Johnson V. Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral-treated patients with HIV infection: a report of 12 cases. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1914-21.
35. Bani-Sadr, Lapidus N, Bedossa P. Progression of fibrosis in HIV and hepatitis C Virus-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin-based therapy: analysis of risk factors. *Clin Infect Dis*. 2008;46:768-74.
36. Birkus G, Hitchcock M, Cihalar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:716-23.
37. Okuda M, Li K, Beard M, Showalter L, Scholle F, Lemon S, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. *Gastroenterology*. 2002;122:366-75.
38. Martin A, Nolan D, Gaudieri S, Almeida C, Nolan R, James I, et al. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:4180-5.
39. Maida I, Núñez M, Ríos MJ, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:177-82.
40. Mallet V, Blanchard P, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Lascoux-Combe C, Pol S. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS*. 2007;21:187-92.
41. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35:538-9.
42. Macías J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, Sáez 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.
43. Sanne I, Mommeja-Marin H, Hinkle J, Batlett J, Lederman M, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis*. 2005;191:825-9.
44. Manfredi R, Calza L. Nevirapine versus efavirenz in 742 patients: no link of liver toxicity with female sex, and a baseline CD4 cell count greater than 250 cells/microl. *AIDS*. 2006;20:2233-6.
45. Martínez E, Blanco J, Arnaiz JA, Pérez-Cuevas J, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS*. 2001;15:1261-8.
46. Sulkowski M. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004;38:90-7.
47. Kandula V, Khanlou H, Farthing C. Tipranavir: a novel second-generation non-peptidic protease inhibitor. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2005;3:9-21.
48. Hicks C, Cahn P, Cooper D, Walmsley S, Katlama C, Clotet B, et al. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*. 2006;368:466-75.
49. Barreiro P, Labarga P, Martín-Carbonero L, Amor A, Ruiz-Sancho A, Castellares C, et al. Sustained virological response following HCV therapy is associated with non-progression of liver fibrosis in HCV/HIV-coinfecting patients. *Antivir Ther*. 2006;11:869-77.
50. Berenguer J, Álvarez-Pellicer J, López-Aldeguez J, Von-Wichman M, Quereda C, Mallolas J, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in HIV/HCV-coin-

- fected patients. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston MA. 3-6 de febrero de 2008. Abstract 60.
51. Soriano V, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Vispo E, García-Samaniego J, Labarga P, et al. Update on the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS Rev*. 2007;9:99-113.
 52. Nuñez M, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:972-82.
 53. Maag D, Castro C, Hong Z, Cameron C. Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase (NS5B) as a mediator of the antiviral activity of ribavirin. *J Biol Chem*. 2001;276:46094-8.
 54. Lutchman G, Danehower S, Song B, Liang T, Hoofnagle J, Thomson M, et al. Mutation rate of the hepatitis C virus NS5B in patients undergoing treatment with ribavirin monotherapy. *Gastroenterology*. 2007;132: 1757-66.
 55. Hoggard P, Kewn S, Barry M, Khoo S, Back D. Effects of drugs on 2',3'-di-deoxy-2',3'-dydehydrothymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41:1231-36.
 56. Rodríguez-Torres M, Torriani F, Soriano V, Borucki M, Lissen E, Sulkowski M, et al. Effect of ribavirin on intracellular and plasma pharmacokinetics of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in patients with HIV-HCV coinfections: results of a randomized clinical study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:3997-4008.
 57. Bani-Sadr F, Goderel I, Penalba C, Billaud E, Doll J, Welker Y, et al. Risk factors for anemia in HIV/HCV-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat*. 2007;14:639-44.
 58. Nuñez M, Ocampo A, Aguirrebengoa K, Cervantes M, Pascual A, Echeverría S, et al. Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat*. 2008;15:363-9.
 59. Mira JA, López-Cortés L, Merino D, Arizcorreta A, Rivero A, Collado A, et al. Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir Ther*. 2007;12:1225-35.
 60. Álvarez D, Dieterich D, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski M. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat*. 2006;13:683-9.
 61. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou P, Peters M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS*. 2007;21: 1073-89.
 62. Moreno A, Quereda C, Moreno L, Pérez-Elias M, Muriel A, Casado J, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther*. 2004;9:133-8.
 63. Bani-Sadr F, Carrat F, Rosenthal E, Piroth L, Morand P, Lunel-Fabiani F, et al. Spontaneous hepatic decompensation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus during interferon-ribavirin combination treatment. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1806-9.
 64. 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 Eng J Med*. 2004;351: 438-50.
 65. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli L, Passe S, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS*. 2004; 18:F21-5.
 66. Lafaillade A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet*. 2001;357:280-1.
 67. Walker U, Baüerle J, Laguno M, Murillas J, Mauss S, Schmutz G, et al. Depletion of mitochondrial DNA in liver under antiretroviral therapy with didanosine, stavudine, or zalcitabine. *Hepatology*. 2004;2:311-7.
 68. Pérez-Olmeda M, Nuñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas J, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*. 2003;17:1023-8.
 69. Fried M. Side effects of therapy for hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36 Suppl:237-44.
 70. Re V, Kostman J, Gross R, Rajender Reddy K, Mounzer K, Zemel BS, et al. Incidence and risk factors for weight loss during dual HIV/HCV therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:344-50.
 71. García-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients. *N Eng J Med*. 2002;347:1287-8.
 72. Bani-Sadr F, Lapidus N, Melchior J, Ravau I, Bensalem M, Rosa I, et al. Severe weight loss in HIV/HCV-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin: incidence and risk factors. *J Viral Hepat*. 2008;15:255-60.
 73. Bani-Sadr F, Denoeud L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:123-5.
 74. Vispo ME, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L, et al. Low response to pegylated plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther*. En prensa 2008.
 75. Mira J, López-Cortés L, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de los Santos I, et al. Efficacy of pegylated-interferon + ribavirin treatment in HIV/HCV-coinfected patients receiving abacavir + lamivudine or tenofovir + either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston MA. 3-6 febrero, 2008. Abstract 1074.
 76. Ramanathan S, Cheg A, Mittan A, Ebrahimi R, Kearney B. Absence of clinically relevant pharmacokinetic interaction between ribavirin and tenofovir in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:559-66.
 77. Pineda J, Mira JA, del Gil I, Valera-Bestard B, Rivero A, Merino D, et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1347-54.
 78. Sánchez-Conde M, Gil P, Sánchez-Somolinos M, González-Lahoz J, Soriano V. Hepatic and renal safety profile of tenofovir in HIV-infected patients with hepatitis C, including patients on interferon plus ribavirin. *HIV Clin Trials*. 2005;6:278-80.
 79. Fried M, Shiffman M, Reddy K, Smith C, Marinos G, Gonçalves F, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N England J Med*. 2002;347:975-82.
 80. Palacios R, Merchante N, Macías J, González M, Castillo J, Ruiz J, et al. Incidence of and risk factors for insulin resistance in treatment-naïve HIV-infected patients 48 weeks after starting highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2006;11:529-35.
 81. Samaras K, Wand H, Law M, Emery S, Cooper D, Carr A. Prevalence of metabolic syndrome in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy using international diabetes foundation and adult treatment panel III criteria. *Diabetes Care*. 2007;30:113-9.
 82. Romero-Gómez M, Del Mar Viloria M, Andrade R, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez C, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology*. 2005;128:636-41.
 83. Poizat-Martin I, Marimoutou C, Benham S, Drogoud-Vey M, Dinh T, Vion-Dury F, et al. Efficacy and tolerance of HCV treatment in HIV-HCV coinfecting patients: the potential interaction of PI treatment. *HIV Clin Trials*. 2003;4:262-8.