

Atazanavir en la coinfección por VIH y virus de la hepatitis B y/o C

Antonio Rivero, Ángela Camacho, Inés Pérez-Camacho y Julián Torre-Cisneros

Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Atazanavir es un inhibidor de la proteasa indicado, en combinación con otros antirretrovirales, como tratamiento inicial de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o en pacientes pretratados. El tratamiento antirretroviral basado en atazanavir se ha relacionado con una baja frecuencia de hepatotoxicidad, tanto en ensayos clínicos como en estudio de cohortes. Sin embargo, el hallazgo de hiperbilirrubinemia ha resultado común en estos estudios, aunque usualmente no es una causa para la retirada del tratamiento. En pacientes coinfectados por virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC), el grado de respuesta virológica a atazanavir no se encuentra afectada y la incidencia de efectos adversos, salvo en la mayor incidencia de hepatotoxicidad, no es superior a la de los sujetos no coinfectados. La incidencia de hepatotoxicidad grave (grado 3-4) en pacientes coinfectados por el VIH y el VHC que reciben combinaciones de fármacos que incluyen atazanavir es de un 6%. Atazanavir tiene un favorable perfil de tolerabilidad y seguridad en pacientes coinfectados por virus de la hepatitis, incluso en presencia de fibrosis significativa. La menor relación de atazanavir con el desarrollo de resistencia a la insulina, hecho que se ha relacionado con una mayor velocidad de progresión de la fibrosis hepática y una menor tasa de respuesta al tratamiento, supondría un beneficio añadido del uso de atazanavir en pacientes coinfectados y podría servir de argumento adicional para su empleo en estos pacientes.

Palabras clave: Atazanavir. VIH-1. Virus hepatitis C. Virus hepatitis B.

Safety of atazanavir in patients with HIV and hepatitis B and/or C virus coinfection

Atazanavir is a protease inhibitor indicated, in combination with other antiretrovirals, as an initial treatment of HIV infection or in previously treated patients. Antiretroviral treatment based on atazanavir has been associated with a low incidence of hepatotoxicity, both in Clinical Trials as well as in cohort studies. However, the finding of

hyperbilirubinaemia has been common in these studies, although it usually does not involve withdrawing the treatment. In patients co-infected with hepatitis B or C, the level of virological response does not appear to be affected and the incidence of adverse effects, except the higher incidence of hepatotoxicity, is no higher than in non-coinfecting subjects. The incidence of severe hepatotoxicity (grade 3-4) in patients coinfecting by HIV and HVC who receive drug combinations that contain atazanavir is 6%. Atazanavir has a favourable tolerance and safety profile in patients coinfecting with hepatitis virus even in the presence of significant fibrosis. The lower association of atazanavir with the development of insulin resistance, a fact that has been associated with increasing the progression to hepatic fibrosis and lower treatment response rates, could be an added benefit of the use of atazanavir in coinfecting patients and could serve as an additional argument for its use in these patients.

Key words: Atazanavir. HIV-1. Hepatitis virus C. Hepatitis virus B.

Introducción

El gran avance en el tratamiento antirretroviral (TAR) obtenido en los últimos años ha hecho mejorar de forma drástica el pronóstico y la supervivencia de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. Esto se ha debido a la disponibilidad de fármacos que han permitido construir regímenes de tratamiento con altas posibilidades de éxito en escenarios tan diferentes como el TAR de inicio o el tratamiento de pacientes politratados con multirresistencia^{2,3}. Atazanavir (ATV) es un inhibidor de la proteasa (IP) con un extenso programa de desarrollo que ha permitido demostrar su alta eficacia en diversos escenarios de TAR, como el tratamiento de inicio, la simplificación o el tratamiento de rescate⁴⁻⁷. Por este motivo, ATV en combinación con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) se ha considerado un fármaco de uso preferente para el tratamiento inicial de la infección por el VIH² y un fármaco de alta eficacia en el escenario de la simplificación o del paciente pretratado^{2,3}. ATV tiene la ventaja adicional respecto a otros de IP de poder ser usado solo o potenciado con ritonavir²⁻⁷.

Los ensayos clínicos de desarrollo de fármacos se diseñan con criterios de inclusión y exclusión que a menudo evitan comprobar de manera suficiente la eficacia y la seguridad de éstos en escenarios y situaciones especiales.

Correspondencia: Dr. A. Rivero.
Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: ariveror@gmail.com

Uno de estos escenarios lo constituye la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) y B (VHB).

En este capítulo de la monografía analizaremos los datos disponibles sobre seguridad y eficacia de ATV en pacientes coinfectados por el VHC y/o el VHB.

Efecto de la coinfección por virus hepatotropos en la eficacia y la seguridad de los fármacos antirretrovirales

La hepatitis crónicas por VHB y/o VHC son comunes en los pacientes infectados por el VIH, debido a que comparten vías de transmisión con el retrovirus^{8,9}. En países como Italia o España, donde el uso de drogas por vía parenteral ha sido la principal vía de adquisición de la infección por VIH, la prevalencia de coinfección por VIH y VHC es alta¹⁰.

El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha permitido prolongar de manera indefinida las expectativas de vida de los pacientes infectados por el VIH y ha disminuir drásticamente las muertes por sida¹¹. Sin embargo, la mortalidad debida a comorbilidades en pacientes infectados por el VIH ha aumentado de forma progresiva¹². En este contexto, la mortalidad atribuible a enfermedad hepática terminal (EHT) ha aumentado¹⁰ y ha llegado a ser una de las causas más frecuentes de muerte en pacientes infectados por VIH en los países desarrollados¹³⁻¹⁷. La progresión de la fibrosis hepática es más rápida en pacientes coinfectados por VIH en comparación con los pacientes monoinfectados. Esta mayor velocidad de progresión provoca un curso más rápido de la enfermedad en sus distintas fases. Así, el tiempo de evolución hasta la cirrosis se acorta, el riesgo de desarrollar cirrosis aumenta, el riesgo de presentar una descompensación una vez establecida la cirrosis se incrementa de manera considerable y la supervivencia después de la primera descompensación de la cirrosis se acorta intensamente¹⁸⁻²³.

Además, los pacientes infectados por el VIH con hepatopatía crónica pueden presentar diversos problemas relacionados con el uso de antirretrovirales. En primer lugar, el metabolismo de los ARV que se metabolizan en el hígado puede encontrarse alterado, en especial en situaciones de EHT^{2,3,24-26}. Esta alteración de su metabolismo puede modificar la tolerancia y la adhesión al tratamiento y, como consecuencia de ello, la eficacia^{2,3}. En segundo lugar, la coinfección por VHC es el factor riesgo más importante para el desarrollo de hepatotoxicidad por antirretrovirales, ya que aumenta el riesgo de ésta de 2 a 10 veces²⁷⁻³². Pese a ello, el desarrollo de fallo hepático grave como consecuencia de la hepatotoxicidad por TAR es raro y generalmente sucede en pacientes con hepatopatía avanzada subyacente²⁷⁻³³. Por último, el grado de fibrosis hepática condiciona la frecuencia de hepatotoxicidad por antirretrovirales, de modo que ésta es mayor en pacientes con fibrosis avanzada (F3 y F4)³⁴⁻³⁶.

Otro aspecto que cabe destacar en este contexto es la menor respuesta al tratamiento de la infección por VHC en los pacientes coinfectados por VIH, por lo que una proporción importante de pacientes sin respuesta virológica sostenida al tratamiento se encuentra en riesgo de progresión a cirrosis³⁷⁻⁴¹. En este escenario es importante señalar que seguir un TARGA que mantenga suprimida la replicación viral y que permita aumentar las cifras de linfocitos

CD4+ constituye la mejor herramienta para disminuir la velocidad de progresión de la hepatitis crónica y aumentar la supervivencia de los pacientes⁴².

Por todo ello, el conocimiento de la eficacia y la seguridad de los fármacos antirretrovirales en pacientes infectados por el VIH con hepatopatía crónica es de suma importancia.

Eficacia y seguridad de atazanavir en coinfectados: pruebas científicas procedentes de ensayos clínicos y estudios de cohortes

El tratamiento antirretroviral basado en atazanavir se ha relacionado con una baja frecuencia de hepatotoxicidad, tanto en ensayos clínicos como en estudios de cohortes^{4-7,24,43-46}. Sin embargo, el hallazgo de hiperbilirrubinemia ha resultado común en estos estudios, aunque usualmente no supone causa para la retirada del tratamiento^{4-7,24,43-46}. Los datos disponibles sobre la incidencia de hepatotoxicidad debida a atazanavir en pacientes coinfectados por VIH y virus de la hepatitis son muy escasos^{46,47}.

En un estudio realizado en una cohorte de pacientes infectados por el VIH con hepatitis viral crónica, en el que se incluyó un alto porcentaje de pacientes con alto grado de fibrosis hepática, la incidencia de hipertransaminasemia grave asociada con regímenes basados en ATV/r fue baja⁴⁷. En dicho estudio se incluyó a 189 pacientes infectados por el VIH con hepatitis viral crónica. De ellos, 185 (98%) estaban coinfectados por VHC, 14 (7%) con VHB y 2 (1%) con virus de hepatitis D. La mayoría de los pacientes (98% estaban pretratados y sólo 3 (2%) fueron pacientes *naïve* en el momento de iniciar tratamiento con ATV/r. La mediana de seguimiento de los pacientes de 11 meses. Se pudo evaluar el grado de fibrosis hepática en el momento basal en 113 (60%) pacientes. De ellos, 84 tenían un grado de fibrosis hepática \geq F2 y 29 presentaron un grado de fibrosis $<$ F2. El número de pacientes con cirrosis hepática en el momento de iniciar el tratamiento con ATV/r fue 24 (13%). De éstos, 4 pacientes habían desarrollado episodios de descompensación hepática antes del inicio de tratamiento con ATV/r. Doce pacientes (6%) desarrollaron un aumento de transaminasas de grado 3-4 durante el seguimiento. La incidencia de hipertransaminasemia (HT) de grado 3-4 fue de 8 casos por 100 personas/año (intervalo de confianza [IC] del 95%, 4-14). Ésta se desarrolló, en la mayoría de los casos (9/12; 75%), en las primeras 12 semanas de seguimiento. Seis pacientes (3%), todos con cirrosis basal, desarrollaron descompensación hepática durante el seguimiento (ascitis 6 casos y encefalopatía 2 casos). En total, 28 (15%) pacientes desarrollaron hiperbilirrubinemia (HB) de grado 4, con una incidencia de 19 casos por 100 personas/año (IC del 95%, 13-26). No se encontró relación entre el grado de fibrosis hepática basal y el desarrollo de HT de grado 3-4 (tabla 1). Ocho (9%) de los 84 pacientes con fibrosis significativa (\geq F2) frente a uno de 29 (3%) de los pacientes sin fibrosis significativa ($<$ F2) desarrollaron HT de grado 3-4. Por otro lado, se observó el desarrollo de HT en 2 (8%) de los pacientes con cirrosis y en 3 (5%) de 58 pacientes sin cirrosis. En el análisis multivariable, el desarrollo de HT de grado 3-4 se asoció únicamente con la

TABLA 1. Correlación del grado de fibrosis hepática con desarrollo de hipertransaminasemia e hiperbilirrubinemia

	HT grado 3-4 n (%)	p	HB grado 4 n (%)	p
Fibrosis ≥ 2				
Sí	8 (9)	0,19	16 (19)	0,20
No	4 (4)		12 (11)	
Cirrosis				
Sí	2 (8)	0,98	8 (33)	0,01
No	10 (6)		20 (12)	

HB: hiperbilirrubinemia; HT: hipertransaminasemia.

cifra basal de linfocitos CD4+ (< 300 células/ μ l. Estos resultados resultan muy llamativos, ya que el riesgo de hepatotoxicidad no se relacionó con el grado de fibrosis hepática de los pacientes, como ocurrió en estudios realizados con otros antirretrovirales, en los que el desarrollo de hepatotoxicidad aumentó significativamente en presencia de fibrosis hepática grave³⁴⁻³⁶. Resulta también llamativo el hecho de que la frecuencia de hepatotoxicidad en pacientes con fibrosis avanzada obtenida observada con atazanavir/r en este estudio sea notablemente inferior a la obtenida en estudios realizados con otros antirretrovirales como nevirapina, efavirenz y nelfinavir^{34,35}, en los que la definición de hepatotoxicidad y el sistema de estimación de la fibrosis hepática fue similar y la incidencia de HT grave en pacientes con un grado de fibrosis hepática superior a F3 fue del 25, el 18% y el 18, respectivamente^{34,35}. La baja frecuencia de HT grave en pacientes con hepatopatía crónica observada con ATV/r en este estudio se encuentra en consonancia con los hallazgos obtenidos en otro estudio realizado con otros IP potenciados y con los resultados de un metaanálisis donde la frecuencia de HT de grado \geq F2 en pacientes con IP potenciado fue más baja que con IP no potenciados o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos^{48,49}.

En el mismo estudio, el desarrollo de HB de grado 4 entre pacientes con hepatopatía crónica viral en tratamiento con ATV/r (15%) no resultó sustancialmente distinto del observado en pacientes no coinfectados^{4,5,46}. El desarrollo de HB de grado 4 resultó más frecuente entre pacientes con cirrosis hepática (tabla 1). Sin embargo, en el análisis multivariable, el desarrollo de HB de grado 4 se asoció de forma independiente con la concentración de bilirrubina basal (> 1 mg/dl) y con la edad (> 40 años), sin que se apreciara una asociación con la presencia de cirrosis. Estos resultados demuestran la buena tolerancia hepática a regímenes de TAR que incluyen ATV/r en pacientes coinfectados por VIH y VHB y/o VHC, incluso en los que presentan fibrosis hepática avanzada.

El desarrollo de resistencia a la insulina es un efecto adverso relacionado con el uso de IP³. En pacientes monoinfectados por el VHC, la resistencia a la insulina se ha asociado con 2 hechos de gran trascendencia en el pronóstico de los pacientes. En primer lugar se ha relacionado con una mayor velocidad de progresión de la fibrosis hepática⁵⁰ y, además, con una respuesta menor al tratamiento con interferón pegilado más ribavirina⁵¹. Ambos aspectos tienen gran importancia en el pronóstico de los pacientes coinfectados por VIH y VHC. ATV provoca menos resis-

tencia a la insulina que otros IP⁵². Este hecho supondría un beneficio añadido del uso de ATV y podría servir de argumento adicional para el empleo de este fármaco en pacientes coinfectados por virus de la hepatitis.

Recomendaciones de uso de atazanavir en pacientes con hepatopatía crónica

Las guías de TAR recomiendan reducir la dosis de ATV no potenciado en pacientes con cirrosis hepática que presenten una puntuación de Child-Pugh-Turcotte (CPT) de 7-9, y evitarlo en los que tengan una CPT > 9 ^{2,3} y en todo paciente con cirrosis hepática y una puntuación CPT > 7 , en el caso de que reciba ATV potenciado.

Conclusiones

ATV es un inhibidor de la proteasa indicado, en combinación con otros antirretrovirales, como tratamiento inicial de la infección por VIH o en pacientes pretratados. En pacientes coinfectados por VHB o VHC, el grado de respuesta virológica a ATV no parece estar afectada. ATV tiene un favorable perfil de tolerabilidad y seguridad en pacientes coinfectados por virus de la hepatitis, incluso en presencia de fibrosis significativa. La menor relación de ATV con el desarrollo de resistencia a la insulina, hecho que se ha relacionado con una mayor velocidad de progresión de la fibrosis hepática y una menor tasa de respuesta al tratamiento, supondría un beneficio añadido del uso de ATV en pacientes coinfectados y podría servir de argumento adicional para su empleo en ellos.

Declaración de conflicto de intereses

Las Dras. A. Camacho e I. Pérez-Camacho han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Los autores han declarado tener los siguientes conflictos de intereses:

Los Dres. A. Rivero y J. Torre-Cisneros han declarado haber actuado como consultores y haber participado en actividades científicas que han contado con el patrocinio de Glaxo-Smith-Kline, Bristol-Mayers-Squibb, Abbot Laboratories, Jansen Cilag, Pfizer, Merck Sharp Dohme, Gilead Sciences, Roche Pharma y Boehringer Pharmaceuticals.

Bibliografía

1. Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2007;21:685-92.
2. Department of Human Health Service Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guideline for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents [accedido 29 Ene 2008]. Disponible en: <http://AIDSinfo.nih.gov>
3. Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero de 2008). Disponible en: www.gesida.seimc.org
4. Squires K, Lazzarin A, Gatell JM, Powderly WG, Pokrovskiy V, Delfraissy F, et al. Comparison of once-daily atazanavir to efavirenz each in combination with fixed-dose zidovudine and lamivudine, as initial therapy for patients infected with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:1011-9.
5. Johnson M, Grinsztejn B, Rodríguez C, et al. 96-week comparison of once-daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with multiple virologic failures. *AIDS*. 2006;20:711-8.

6. Molina JM, Andrade-Villanueva J, Echevarria J, et al. Efficacy and safety of once-daily atazanavir/ritonavir compared to twice-daily lopinavir/ritonavir, each in combination with tenofovir and emtricitabine in ARV-naïve HIV-1-infected subjects: The Castile study, 48-week results. Program and abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 3-6 February 2008, Boston, MA. Abstract 37.
7. Gatell JM, Blanco T, Sasset L, et al. Efficacy and safety of atazanavir (ATV) based HAART in virologically suppressed subjects switched from lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) treatment. In: Program and abstracts of the XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract THPE0123.
8. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19:593-601.
9. Backus LI, Phillips BR, Boothroyd DB, et al. Effects of hepatitis C virus coinfection on survival in veterans with HIV treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;39:613-9.
10. Macías J, Melguizo I, Fernández-Rivera FJ, et al. Mortality due to liver failure and impact on survival of hepatitis virus infections in HIV-infected patients on potent antiretroviral therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:775-781.
11. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362:22-9.
12. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2002;16:1663-71.
13. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005;42:799-805.
14. Lewden C, Salmon D, Morlat P, et al. Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS. *Int J Epidemiol*. 2005;34:121-30.
15. Rosenthal E/Department of Internal Medicine, Hôpital de l'Archet 1, Nice, Pialoux G, Bernard N, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GER-MIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat*. 2007;14:183-8.
16. The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study group. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus, The D:A:D Study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1632-41.
17. Martinez E, Milinkovic A, Buira E, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med*. 2007;8:251-8.
18. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology*. 1999;30:1054-8.
19. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Heeren T, Koziel MJ. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:562-9.
20. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:779-89.
21. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006;20:49-57.
22. Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*. 2004;18:2285-93.
23. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a US-Canadian multicenter study. *J Hepatol*. 2007;47:447-50.
24. De Maat MM, Huitema AD, Mulder JW, Meenhorst PL, Van Gorp EC, Beijnen JH. Population pharmacokinetics of nevirapine in an unselected cohort of HIV-1-infected individuals. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:378-85.
25. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 2:S90-7.
26. Regazzi M, Maserati R, Villani P, et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfecting patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:643-9.
27. Bonacini M. Liver injury during highly active antiretroviral therapy: The effects of hepatitis C coinfection. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 2:S104-8.
28. Rivero A, Mira JA, Pineda JA. Liver toxicity induced by non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59:342-6.
29. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000;283:74-80.
30. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS*. 2004;18:2277-84.
31. Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C. 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.
32. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002;35:182-8.
33. Spengler U, Lichterfeld M, Rockstroth JK. Antiretroviral therapy- a challenge for the hepatologist? *J Hepatol*. 2002;36:283-94.
34. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, 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.
35. Mira JA, Macías J, Girón-González JA, et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity of nelfinavir-containing regimens among HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58:140-6.
36. Labarga P, Soriano V, Vispo ME, et al. Hepatotoxicity of antiretroviral drugs is reduced after successful treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2007;196:670-6.
37. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2839-48.
38. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, 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.
39. Cargnel A, Angeli E, Mainini A, et al. Open, randomized, multicentre italian trial on PEG-IFN plus ribavirin versus PEG-IFN monotherapy for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting patients on HAART. *Antivir Ther*. 2005;10:309-17.
40. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358:958-65.
41. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med*. 2004;140:346-55.
42. 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 human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology*. 2007;46:622-30.
43. Sulkowski MS. Drug-induced liver injury associated with antiretroviral therapy that includes HIV-1 protease inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2004;38 Suppl 2:S90-7.
44. Murphy RL, Sanne I, Cahn P, et al. Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naïve subjects: 48-week results. *AIDS*. 2003;17:2603-14.
45. Wood R, Phanuphak P, Cahn P, et al. Long-term efficacy and 397 safety of atazanavir with stavudine and lamivudine in patients previously treated with nelfinavir or atazanavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36:684-92.
46. Pineda JA, Palacios R, Rivero A, et al. Low incidence of severe liver toxicity in patients receiving antiretroviral combinations including atazanavir. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57:1016-7.
47. Pineda JA, Santos J, Rivero A, Abdel-Kader L, Palacios R, Camacho A, et al. Liver toxicity of antiretroviral combinations including atazanavir/ritonavir in patients co-infected with HIV and hepatitis viruses: impact of pre-existing liver fibrosis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:925-32.
48. Casado J, Aranzabal L, Moya J, et al. Risk of liver toxicity in HCV/HIV coinfecting patients with advanced chronic liver disease or cirrhosis receiving nevirapine, efavirenz or lopinavir/r. En: Abstracts of the Third International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, Brazil, 2005. Abstract TuPe1.1C39.
49. Benhamou Y, Mats V, Walczak D. Systemic overview of HAART-associated liver enzyme elevations in patients infected with HIV and co-infected with HCV. En: Abstracts of the Thirteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, USA, 2006. Abstract 88. Foundation for Retrovirology and Human Health, Alexandria, VA.
50. Fartoux L, Poujol-Robert A, Guehot J, Wendum D, Poupon R, Serfaty L. Insulin resistance is a cause of steatosis and fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Gut*. 2005;54:1003-8.
51. D'Souza R, Sabin CA, GR Foster. Insulin resistance plays a significant role in liver fibrosis in chronic hepatitis C and in the response to antiviral therapy. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1509-15.
52. Noor MA, Flint OP, Maa JF, Parker RA. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS*. 2006;10:1813-21.