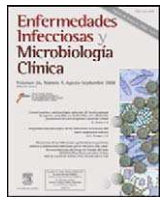


# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Infección por el VIH en el adulto

## Infección por virus de la inmunodeficiencia humana y hepatitis víricas

Vicente Soriano\*, Luz Martin-Carbonero, Eugenia Vispo, Pablo Labarga y Pablo Barreiro

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

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de julio de 2011

Aceptado el 6 de julio de 2011

On-line el 5 de octubre de 2011

#### Palabras clave:

Hepatitis C  
Hepatitis B  
Hepatitis delta  
Tenofovir  
Telaprevir  
Boceprevir  
VIH

#### Keywords:

Hepatitis C  
Hepatitis B  
Delta hepatitis  
Tenofovir  
Telaprevir  
Boceprevir  
HIV

### R E S U M E N

Las complicaciones hepáticas constituyen actualmente una de las principales causas de consulta médica, hospitalización y muerte en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). A ello contribuyen en gran medida las hepatitis víricas, que son particularmente frecuentes en esta población. La hepatitis crónica B afecta a un 5-10% de las personas infectadas por el VIH. La vacunación ha disminuido la incidencia de esta enfermedad y la disponibilidad del tenofovir ha mejorado drásticamente el pronóstico de los portadores crónicos. La hepatitis delta afecta en Europa a un 15% de los sujetos infectados por el VIH portadores del HBsAg+. Tiene mal pronóstico, dada la progresión rápida a cirrosis en la mayoría de pacientes y la ausencia de tratamiento eficaz. Por último, la hepatitis C es la causa más frecuente de hepatopatía en la población infectada por el VIH. Aunque clásicamente se ha vinculado a las personas infectadas por vía parenteral (especialmente a los usuarios de drogas intravenosas), en la última década se han descrito brotes de hepatitis aguda C en varones homosexuales. Aunque el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina solo permitía eliminar el virus C en un 40% de los pacientes, no cabe duda de que la comercialización de nuevos antivirales (telaprevir, boceprevir) está revolucionando el manejo de esta enfermedad, de igual modo que lo hizo el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en 1996 en el VIH, permitiendo mejorar el pronóstico de los pacientes coinfectados. Las cuestiones relativas a las interacciones farmacológicas y el riesgo de selección de resistencias constituyen, de todos modos, desafíos importantes en esta población.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Human immunodeficiency virus infection and viral hepatitis

#### A B S T R A C T

Hepatic complications currently represent one of the leading reasons for medical consultations, hospitalisation, and death in the HIV-infected population. This is due to a large extent to viral hepatitis, given its disproportionate frequency in this population. Chronic hepatitis B affects 5-10% of the HIV-infected population. Vaccination has reduced the incidence of liver disease related to hepatitis-B virus (HBV), and the availability of tenofovir has dramatically improved the prognosis of HIV/HBV carriers. Delta hepatitis affects around 15% of HIV-infected individuals in Europe harbouring positive HBsAg. It has the worst prognosis, given its accelerated course to cirrhosis and the absence of successful therapy. Lastly, chronic hepatitis C is the major cause of liver disease in the HIV population. Although classically linked to persons infected parenterally (i.e., intravenous drug users), outbreaks of acute hepatitis C among homosexual men have been reported over the last decade. Treatment with pegylated interferon plus ribavirin provides a cure in less than 40% of patients. However, the introduction of new direct acting antivirals against hepatitis- C virus (HCV) (telaprevir, boceprevir) has revolutionised the field, as HAART did in 1996 in the HIV field, improving the prognosis of co-infected patients. However, interactions between these drugs and antiretroviral agents and the risk of selective resistance pose huge threats in this population.

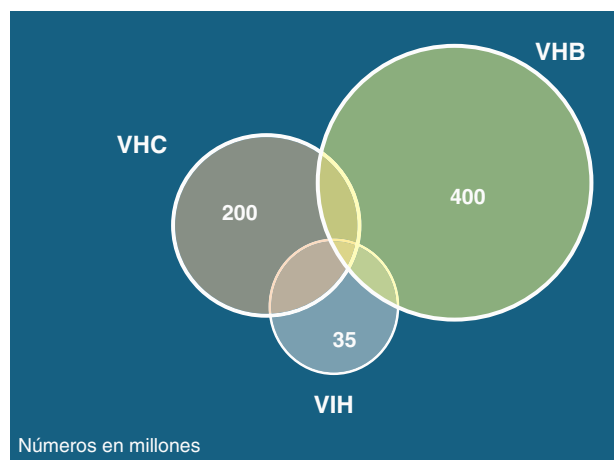
© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Introducción

Los virus de las hepatitis B (VHB), C (VHC) y delta (VHD) comparten con el de la inmunodeficiencia humana (VIH) las mismas vías de transmisión, aunque la infectividad difiere en cada caso. Así, mientras el VHC se transmite preferentemente por vía parenteral,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicenc.soriano@gmail.com (V. Soriano).



**Figura 1.** Infecciones virales crónicas más prevalentes.

el VHB lo hace sobre todo por vía sexual. Esto explica por qué la coinfección VIH-VHC se da particularmente en usuarios de drogas intravenosas (UDI) y hemofílicos, mientras que la coinfección VIH-VHB es más frecuente en varones homosexuales. La infección por VHD solo ocurre en portadores del HBsAg y es más frecuente en UDI. La [figura 1](#) recoge el número estimado de personas que actualmente viven con VIH, VHB o VHC en el mundo.

La importancia de la coinfección por virus de las hepatitis en los pacientes infectados por el VIH se ha hecho más patente tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), debido a la mejora en la supervivencia de esta población. Así, la hepatopatía vírica representa en los últimos años una de las causas más frecuentes de hospitalización y mortalidad en los pacientes infectados por el VIH ([fig. 2](#))<sup>1,2</sup>.

Aunque el VHB y el VHC muestran muchas similitudes biológicas con el VIH, la interacción entre ellos, así como su tratamiento, es muy diferente. Por este motivo, trataremos por separado la coinfección del VIH con cada uno de los virus hepatotóxicos principales.

## Hepatitis B

### Epidemiología de la coinfección VIH/VHB

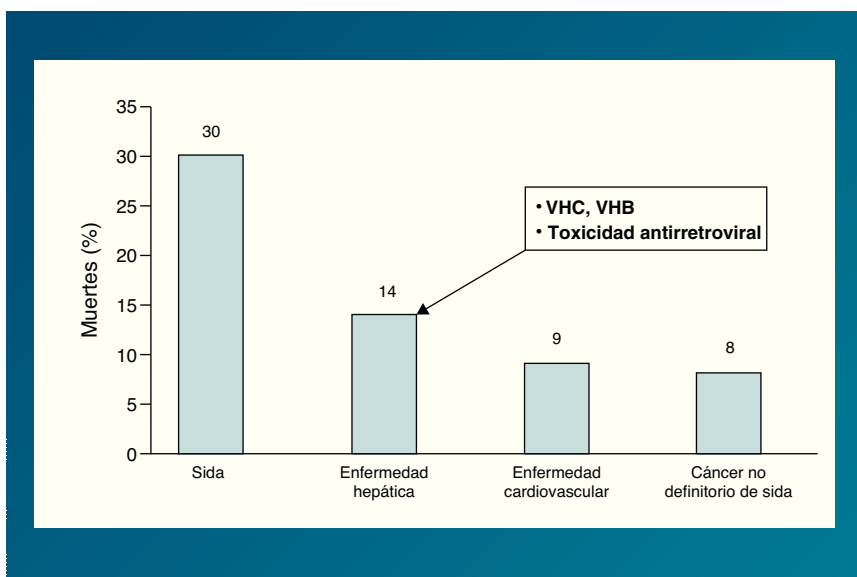
Más del 80% de los pacientes infectados por el VIH tienen marcadores de infección pasada o presente por el VHB. La prevalencia de portadores del HBsAg varía según las áreas geográficas y los grupos de riesgo, siendo más frecuente en homosexuales (6-11%) y en regiones del Tercer Mundo<sup>3,4</sup>.

### Impacto del VHB en la progresión de la enfermedad por VIH

El VHB es fundamentalmente hepatotrópico, pero también es linfotrópico, de tal forma que VIH y VHB conviven a nivel celular en pacientes coinfectados. Este hallazgo señala una interacción compleja entre VIH y VHB. Por otro lado, el VHB altera el curso de la infección por VIH, induciendo un descenso más pronunciado de linfocitos CD4+. Molecularmente, la proteína X (HBx) estimula la replicación del VIH y la transcripción de la región LTR del VIH.

Varios estudios han evaluado el impacto de la coinfección por VHB en la progresión de la infección por VIH<sup>4</sup>. En 2 estudios longitudinales no se encontró ninguna asociación entre coinfección por VHB y depleción de linfocitos CD4+, progresión a sida o mortalidad por sida. Estos resultados se confirmaron en un análisis de una cohorte británica de homosexuales, aunque ese estudio no excluyó un efecto sobre las complicaciones relacionadas con el sida (por ejemplo, la trombocitopenia). Por el contrario, más recientemente el estudio SMART ha demostrado que la depleción de linfocitos CD4+ se acentúa en los pacientes infectados por el VIH que suspenden el tratamiento antiviral y experimentan un rebrote de la replicación del VHB<sup>5</sup>.

Finalmente, hay que mencionar la mayor dificultad de mantener una adecuada supresión de la replicación del VIH en los individuos coinfectados por virus hepatotóxicos, debido a la toxicidad hepática de los antirretrovirales. De forma global, la interrupción del tratamiento antirretroviral por hepatotoxicidad ocurre en un 10% de los pacientes infectados por el VIH y es el doble en los que tienen hepatopatía crónica viral<sup>6</sup>.



**Figura 2.** Mortalidad en la cohorte DAD (23.441 pacientes infectados por el VIH con TARGA).

**Tabla 1**  
Interferencias entre el VIH y el VHB

| VHB → VIH                                                                                                                                                                                                                                                               | VIH → VHB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ Replicación del VIH</li> <li>• ↑ Hepatotoxicidad del TARGA</li> <li>• ↓ CD4 en cirrosis por hiperesplenismo</li> <li>• ↓ CD4 por activación inmunitaria si hay replicación VHB</li> <li>• ↑ Progresión a cirrosis</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ Cronificación del VHB</li> <li>• ↑ Replicación del VHB</li> <li>• ↓ Seroconversión anti-HBe y anti-HBs</li> <li>• ↑ Reactivaciones de la hepatitis</li> <li>• ↓ Eficacia del tratamiento anti-VHB               <ul style="list-style-type: none"> <li>- ↓ Respuesta al interferón</li> <li>- ↑ Frecuencia de las mutaciones de resistencia a antivirales</li> </ul> </li> </ul> |

### Impacto del VIH en la progresión de la hepatopatía por VHB

El VIH modifica el curso de la infección por VHB por varios mecanismos (tabla 1). Por una parte, las probabilidades de cronificación de la infección por VHB son más altas en sujetos infectados por el VIH, sobre todo cuando los recuentos de linfocitos CD4+ son bajos. Además, es menos frecuente la desaparición espontánea de los antígenos HBe y HBs, así como la seroconversión a anti-HBe y anti-HBs. Por otra parte, el número de reactivaciones es mayor<sup>2,3,7</sup>. Sin embargo, la persistencia de valores bajos de DNA-VHB en plasma en individuos con HBsAg negativo, un fenómeno conocido como «hepatitis B oculta», es muy infrecuente en los pacientes coinfectados por el VIH<sup>8</sup>.

Los valores de replicación del VHB son más elevados cuando coexiste infección por VIH<sup>2,3</sup>. Esto puede ser debido a una inducción directa por parte del VIH o a un menor control inmunológico de la infección por VHB, resultado de la inmunodeficiencia celular producida por el VIH.

Desde el punto de vista histológico, los datos eran inicialmente contradictorios, con una menor actividad inflamatoria hepática en pacientes con coinfección VIH/VHB, sobre todo en estudios realizados en homosexuales. Esto se debería a una menor respuesta inmunitaria citotóxica, dada la naturaleza inmunitaria del daño hepático en la hepatitis crónica B. Por el contrario, datos de cohortes, en las que se incluyeron muchos UDI, han demostrado una actividad necroinflamatoria y fibrosis mayor en pacientes infectados por el VIH con hepatitis crónica B<sup>2,3</sup>.

La influencia negativa del VIH sobre la hepatopatía por VHB ha sido aportada por 2 publicaciones recientes, que identificaron la infección crónica por VHB como factor predictivo independiente de mortalidad, especialmente cuando los recuentos de linfocitos CD4+ eran bajos<sup>4,7</sup>.

### Tratamiento de la hepatitis B en pacientes infectados por el VIH

El tratamiento de la hepatitis crónica B plantea problemas específicos cuando coexiste infección por VIH (tabla 1). Por un lado, la respuesta suele ser peor y/o se desarrollan resistencias con mayor frecuencia. Por otro lado, algunos de los análogos de nucleós(t)idos hasta ahora empleados para tratar la hepatitis B tienen también

**Tabla 3**  
Mutaciones de resistencia seleccionadas con más frecuencia en el VHB por los análogos de nucleós(t)idos

| Fármaco       | Mutaciones de resistencia        |
|---------------|----------------------------------|
| Lamivudina    | L180M, M204V/I, V173L            |
| Emtricitabina | L180M, M204V/I, V173L            |
| Adefovir      | N236T, A181S/T                   |
| Entecavir     | M250V, T184G, S202I <sup>a</sup> |
| Tenofovir     | A194T <sup>a</sup>               |

<sup>a</sup> Junto con mutaciones de resistencia a lamivudina.

actividad frente al VIH, por lo que pueden desarrollarse resistencias en el VIH si se utilizan en monoterapia. Por tanto, el tratamiento de la infección por VHB debe estar perfectamente coordinado con el propio de la infección por VIH.

### Análogos de nucleós(t)idos

La lamivudina (3TC) es un análogo de nucleósido con actividad frente al VIH y VHB. Por esta razón, aunque la dosis activa frente al VHB es menor (100 mg/día), en pacientes coinfectados por VIH se administra en dosis de 300 mg/día, y en el contexto de un régimen TARGA, para evitar la selección de mutaciones de resistencia en el VIH.

El 3TC produce en pacientes coinfectados VIH/VHB una inhibición de la replicación del VHB del 85% en el mejor de los casos<sup>9,10</sup>. Aunque la seroconversión a anti-HBe se alcanza solo en una minoría, se observa mejoría histológica y reversión de descompensaciones hepáticas en pacientes con cirrosis avanzada<sup>9</sup>. Sin embargo, la aparición de mutaciones de resistencia al 3TC en el VHB es mucho más frecuente en los pacientes coinfectados por VIH, con prevalencias del 50 y 90% al cabo de 2 y 4 años, respectivamente<sup>9–11</sup>. El desarrollo de mutaciones de resistencia al 3TC en el VHB se correlaciona con la duración del tratamiento y los valores basales de viremia<sup>9–11</sup>.

La aparición de mutaciones de resistencia al 3TC se ha asociado a elevación de transaminasas en algunos pacientes, que ocasionalmente han evolucionado a insuficiencia hepática con desenlace mortal<sup>9–11</sup>. Por tanto, en presencia de rebrote de la carga viral B bajo tratamiento con 3TC, debe presumirse la selección de resistencias y cambiar a otro antiviral sin resistencia cruzada (por ejemplo, tenofovir).

El 3TC ha perdido su protagonismo en el tratamiento de la infección por VHB en pacientes infectados por el VIH desde la introducción del tenofovir (TDF), un análogo de nucleótido con potente actividad frente al VIH y al VHB. El TDF inhibe la replicación del VHB incluso en presencia de mutaciones de resistencia al 3TC. Los resultados del tratamiento del VHB con TDF en pacientes infectados por el VIH se resumen en la tabla 2. Un descenso en los niveles plasmáticos de DNA-VHB en torno a 4 logs<sub>10</sub> fue la norma en todos esos estudios, a pesar de ser portadora de mutaciones de resistencia al 3TC la mayoría de pacientes<sup>12–17</sup>. De forma ocasional se ha comunicado la posibilidad de selección de mutaciones de

**Tabla 2**  
Resultados del tratamiento con tenofovir frente al VHB en coinfectados por el VIH

| Autor (año)       | N° | 3TC Mutantes | Media ↓ DNA-VHB (logs <sub>10</sub> ) 24 semanas | Seroconversión |          |
|-------------------|----|--------------|--------------------------------------------------|----------------|----------|
|                   |    |              |                                                  | Anti-HBe       | Anti-HBs |
| Cooper (2002)     | 12 | 7            | –4,4                                             | 1/11           | 0/12     |
| van Bommel (2002) | 5  | 5            | –4,5                                             | 0/4            | 0/5      |
| Núñez (2002)      | 12 | 8            | –3,8                                             | 1/9            | 1/12     |
| Ristig (2002)     | 6  | 3            | –4,3                                             | 0/6            | 0/6      |
| Nelson (2003)     | 20 | 11           | –4,0                                             | 2/20           | 0/20     |
| Benhamou (2003)   | 12 | 10           | –3,8                                             | 0/?            | 0/12     |

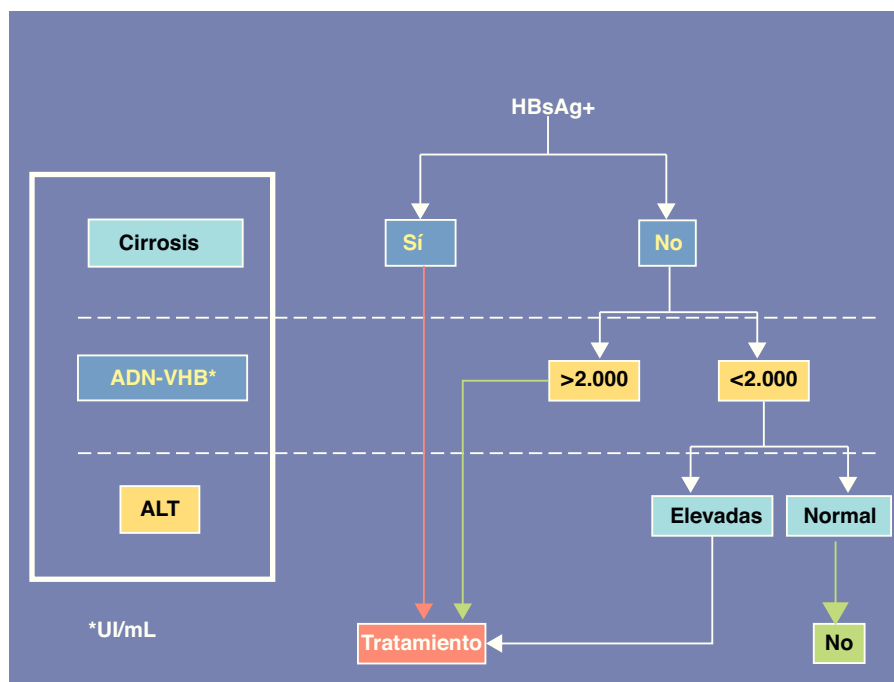


Figura 3. Criterios de tratamiento de la hepatitis crónica B (EACS 2011).

resistencia al TDF en el VHB (A194T)<sup>18</sup>. La [tabla 3](#) recoge las mutaciones de resistencia a los antivirales seleccionadas en el virus B.

El ADV fue aprobado para el tratamiento de la hepatitis crónica B en dosis de 10 mg/día. Tiene actividad frente al VHB con mutaciones de resistencia al 3TC. En la dosis recomendada frente al VHB apenas tiene efectos tóxicos sobre el riñón. En 2 estudios realizados en pacientes coinfectados por VIH/VHB tratados con ADV y TARGA durante más de un año, no se encontraron mutaciones de resistencia en los codones 65 ni 70 de la transcriptasa inversa del VIH<sup>19,20</sup>. Por ello, el ADV podría considerarse cuando por alguna razón no se puede adelantarse el inicio del TARGA incluido el TDF.

La emtricitabina (FTC) tiene actividad también frente al VHB; se tolera muy bien, pero no está indicada tras fracaso al 3TC, con el cual comparte resistencias cruzadas. Se seleccionan mutaciones de resistencia al FTC en cerca del 20% de los pacientes con hepatitis crónica B tras 2 años de tratamiento<sup>21</sup>. Aunque el desarrollo de resistencias puede ser algo más lento que con 3TC, está claro que supone una limitación importante cuando se usa en monoterapia. Mucho más eficaz, sin embargo, es la disponibilidad de TDF y FTC en un solo comprimido (Truvada®)<sup>22,23</sup>. La disponibilidad de esta coformulación nos permite actualmente contar con una opción terapéutica óptima para el tratamiento de la hepatitis crónica B en pacientes coinfectados por el VIH. El beneficio obtenido cuando se utiliza en el contexto de regímenes TARGA es muy claro.

#### Interferón $\alpha$ pegilado

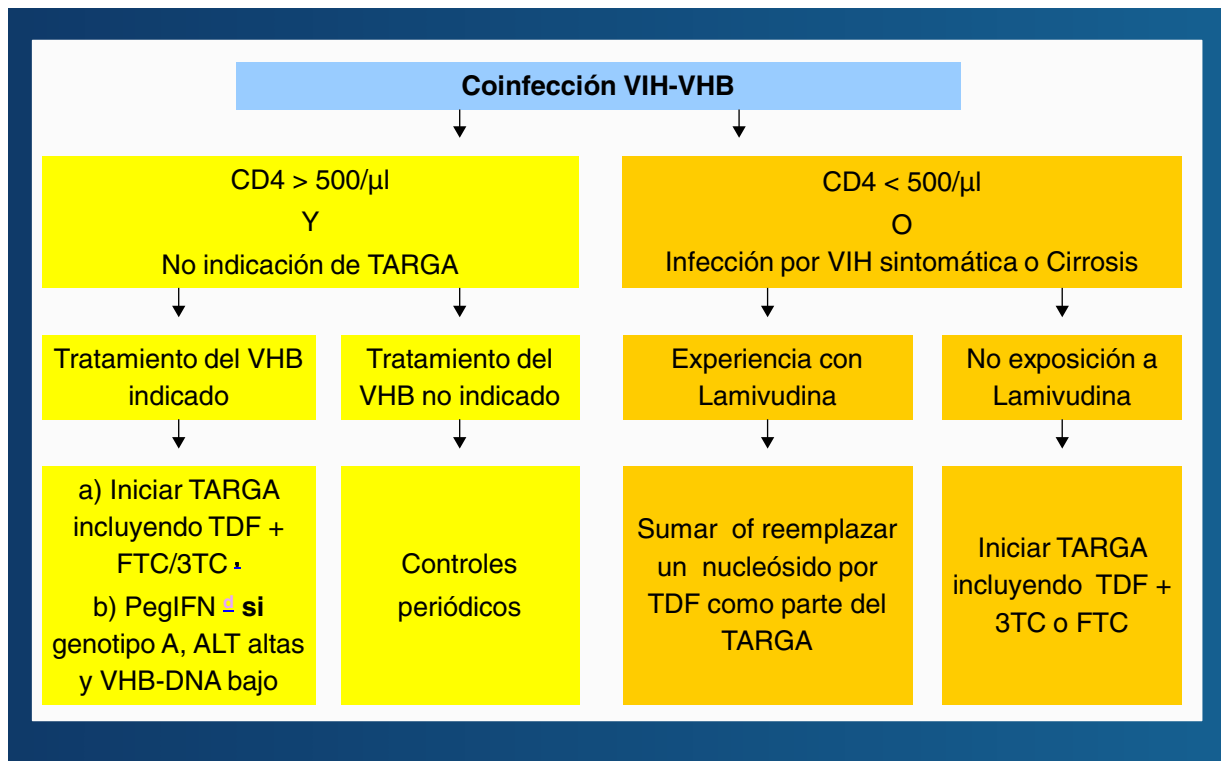
Los resultados del tratamiento de la hepatitis crónica B con interferón  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) en pacientes infectados por el VIH derivan de 7 estudios. De un total de 54 pacientes tratados, 7 tuvieron respuesta virológica frente a ninguno de los 46 controles no tratados. La respuesta se definió como aclaramiento del DNA-VHB plasmático. El metaanálisis indica que el IFN $\alpha$  es más efectivo que no tratar para la seroconversión a anti-HBe, pero es necesario tratar al menos 10 pacientes para obtener una sola respuesta.

En un análisis de 76 pacientes con hepatitis crónica B (26 infectados por el VIH y 50 no infectados) que recibieron 6

meses de tratamiento con IFN $\alpha$  entre 1987 y 1997, la respuesta virológica fue superior en los pacientes no infectados por el VIH que en los coinfectados por el VIH (52 vs. 15%)<sup>7</sup>. Además del nivel basal de transaminasas, en pacientes infectados por el VIH se correlacionó la respuesta con el recuento de linfocitos CD4+. El tratamiento con IFN $\alpha$  se asoció a seroconversión a largo plazo solamente en los pacientes no infectados por el VIH, mientras que las reactivaciones de la hepatitis B fueron más frecuentes en los pacientes que sí lo estaban, y se asociaron a recuentos de linfocitos CD4+ más bajos. Estos resultados confirman los de un metaanálisis de 16 estudios controlados y aleatorizados, que encontró una menor respuesta al IFN $\alpha$  en pacientes coinfectados por VIH<sup>2</sup>.

En resumen, la coinfección por VIH plantea problemas peculiares de manejo de la hepatitis crónica B debido a la necesidad de diseñar estrategias terapéuticas que atiendan conjuntamente ambos virus. La mayor velocidad de progresión de la enfermedad hepática por VHB en el contexto del VIH justifica que el tratamiento de la hepatitis B sea conveniente incluso cuando no hay criterios para tratamiento del VIH, aconsejando adelantar un régimen TARGA que incluya TDF. Un panel de expertos ha recomendado recientemente el algoritmo de la [figura 3](#) para establecer los criterios de tratamiento de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH<sup>24</sup>.

La respuesta al IFN $\alpha$  es más pobre en infectados por el VIH que en no infectados, sobre todo si la cifra de linfocitos CD4+ es baja. Por ello, el IFN $\alpha$ , preferiblemente las formas pegiladas, deben reservarse exclusivamente para sujetos HBeAg+ y con transaminasas elevadas. El uso prolongado de 3TC determina la aparición de resistencias en el VHB en la mayoría de pacientes, y algo similar es esperable con FTC. El tratamiento de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH es una de las situaciones en las que, a ser posible, debe adelantarse la administración del TARGA, ya que el tratamiento de combinación (incluyendo TDF) reduce el riesgo de selección de resistencias y proporciona una mayor potencia antiviral. En el momento actual se recomienda el algoritmo terapéutico de la [figura 4](#) para el tratamiento de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH<sup>24</sup>.



**Figura 4.** Cómo tratar la hepatitis crónica B en pacientes infectados por el VIH (EACS 2011).

## Hepatitis C

La hepatitis crónica C es actualmente una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los individuos infectados por el VIH en los países desarrollados, especialmente en áreas donde la prevalencia de UDI es o ha sido elevada, como el sur de Europa y algunas ciudades de la costa este de Estados Unidos<sup>25,26</sup>. Esta relevancia clínica de la hepatopatía crónica C se debe a la drástica reducción en la incidencia de infecciones oportunistas debido al uso del TARGA; a la rápida evolución a cirrosis en los pacientes coinfectados VIH/VHC; y al mayor riesgo de toxicidad hepática del tratamiento antirretroviral en pacientes infectados por el VIH con hepatitis crónica C<sup>27,28</sup>.

### Epidemiología de la coinfección VIH/VHC

Se estima que globalmente un 20-25% de los infectados por VIH presentan también infección por VHC (fig. 5)<sup>29</sup>. El VIH y el VHC

comparten las mismas vías 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 más frecuente en personas con historia de exposición a productos sanguíneos, como los UDI, en los que la prevalencia de coinfección puede superar el 70%. Por otra parte, la transmisión del VHC por vía sexual es infrecuente, aunque en la última década se han descrito brotes de hepatitis aguda C en varones homosexuales infectados por el VIH, en relación con determinadas prácticas de alto riesgo<sup>30-32</sup>.

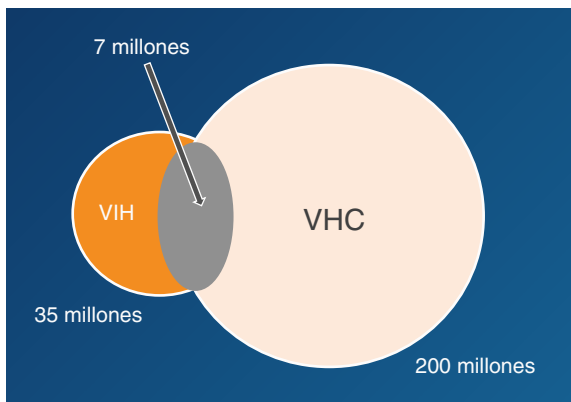
### Diagnóstico de la hepatitis C en pacientes infectados por el VIH

Todas las guías recomiendan realizar cribado de anticuerpos anti-VHC a los pacientes infectados por el VIH<sup>33</sup>. Más del 80% de los pacientes infectados por el VIH con anti-VHC presentan RNA-VHC detectable en suero<sup>34</sup>, mientras que esto solo ocurre en el 70% de los sujetos no infectados por el VIH. En pacientes con elevación mantenida de transaminasas sin una causa clara que lo justifique y anti-VHC negativos, debe excluirse una infección oculta por virus C, especialmente en presencia de inmunodeficiencia avanzada<sup>35</sup>.

Un 20% de los pacientes infectados por el VIH con replicación del VHC muestran valores de transaminasas normales de forma mantenida. Esta cifra es del 30% en sujetos mono infectados por el VHC. El daño hepático es generalmente menos pronunciado en este subgrupo respecto a los pacientes con transaminasas elevadas<sup>36</sup>.

### Influencia del VHC sobre la enfermedad por VIH

Existen resultados discordantes en los estudios que han estudiado la influencia del VHC sobre la progresión de la infección por VIH<sup>37-39</sup>. La activación inmunitaria persistente que ocasiona la infección crónica por VHC podría facilitar la transcripción del VIH en los linfocitos T infectados, provocando una destrucción más rápida de los mismos. Además, se ha demostrado que el VHC es capaz de infectar los linfocitos T, acelerando su muerte.



**Figura 5.** Coinfección VIH-VHC.

Existe disparidad de resultados acerca de la posible influencia negativa de la infección por VHC sobre la reconstitución inmunitaria de los pacientes que inician TARGA. Parece que la reconstitución inmunitaria está afectada en los pacientes coinfectados<sup>37</sup>; aunque pocas veces se han encontrado diferencias en la cifra de linfocitos CD4+ al comparar pacientes infectados y no infectados por el VHC. Si existe un efecto negativo en la reconstitución inmunitaria, el tratamiento del VHC podría contribuir a conseguir mayores cifras de linfocitos CD4+ en pacientes infectados por el VIH que inician TARGA.

El VHC tiene una influencia negativa de forma indirecta sobre la infección por VIH, aumentando la frecuencia de abandonos del TARGA e incrementando la toxicidad hepática<sup>28,40</sup>. Hasta hace poco, alrededor de un 10% de los pacientes coinfectados que iniciaban TARGA debían suspender el tratamiento por toxicidad hepática<sup>28</sup>. Este riesgo era mayor en pacientes infectados por el genotipo 3 del VHC, que se asocia con más esteatosis hepática<sup>41</sup>. Sin embargo, los antirretrovirales de introducción más reciente, como raltegravir o maraviroc, apenas producen daño hepático, de modo que la hepatotoxicidad es actualmente excepcional<sup>42</sup>.

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

La hepatitis aguda por VHC evoluciona a la cronicidad con más probabilidad en pacientes infectados por VIH, tanto más cuanto más avanzada es la inmunosupresión<sup>43</sup>. Una vez establecida la infección crónica por VHC, los niveles de RNA-VHC son más altos en pacientes coinfectados VIH/VHC, tanto en hígado como en plasma<sup>44,45</sup>. El peor control de la replicación del VHC en pacientes coinfectados por VIH parece deberse a una menor respuesta de células CD8+ específicas anti-VHC<sup>46</sup>.

Los valores elevados de RNA-VHC se han asociado con un mayor daño hepático solo de manera esporádica<sup>47</sup>. La progresión de la fibrosis hepática se acelera en los pacientes coinfectados VIH/VHC cuando la inmunosupresión es más profunda<sup>48,49</sup>. En un estudio multicéntrico europeo se examinó el resultado de la biopsia hepática en 914 pacientes con coinfección VIH/VHC<sup>50</sup>. La distribución del estadio 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%. Cerca de la mitad de los pacientes tenían grados avanzados de fibrosis hepática (F3-F4) después de los 40 años de edad. Claramente la evolución a enfermedad hepática terminal ocurre antes en la población coinfectada. Esto también incluye el desarrollo de hepatocarcinoma a edades más jóvenes<sup>51</sup>.

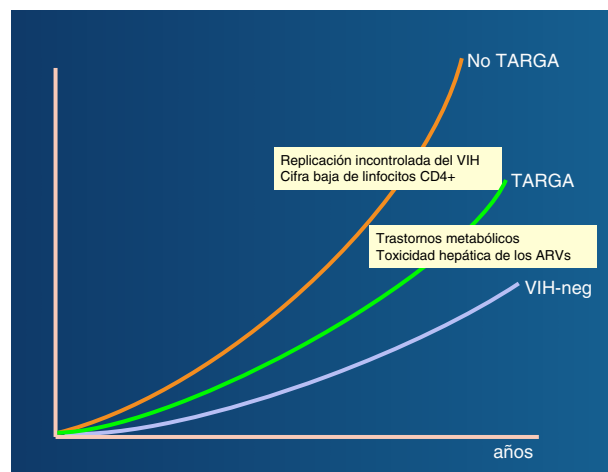
#### *Morbilidad y mortalidad en pacientes coinfectados VIH/VHC*

El mejor pronóstico que confiere el TARGA en los pacientes coinfectados VIH/VHC se debe en parte a una menor progresión de la fibrosis hepática<sup>52</sup>. En cualquier caso, el uso de TARGA no revierte por completo la progresión acelerada de la fibrosis hepática en los coinfectados<sup>53</sup> (fig. 6).

#### *Tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH*

El tratamiento de la hepatitis crónica C en los pacientes infectados por el VIH es una prioridad por 3 motivos fundamentales. Primero, por la más rápida progresión a cirrosis; segundo, por la peor tolerancia y mayor riesgo de hepatotoxicidad de los antirretrovirales en presencia de hepatitis crónica C<sup>10</sup>. Por último, por el efecto deletéreo de la inmunosupresión persistente que supone la replicación incontrolada del virus C sobreañadida a la enfermedad por VIH.

En la última década han aparecido varios estudios que han demostrado la seguridad y eficacia del tratamiento con



**Figura 6.** Progresión de la fibrosis hepática en pacientes infectados por el VIH con hepatitis crónica C. Impacto del TARGA.

interferón pegilado (pegIFN $\alpha$ ) y ribavirina (RBV) en los pacientes coinfectados<sup>54–59</sup>. Muchos de esos trabajos recomendaban 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 solo pacientes con un buen estado inmunológico. En la tabla 4 se resumen las características principales de esos estudios.

El estudio PRESCO incluyó 391 pacientes en España que recibieron tratamiento con IFNpeg y RBV a dosis de 1.000–1.200 mg/día<sup>59</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 subrayaron el beneficio de las dosis más altas de RBV en todos los grupos, mientras que la extensión del mismo solo fue beneficiosa en el subgrupo de pacientes con respuesta virológica más lenta. En función de estos datos y otros de la literatura médica, se recomienda el algoritmo terapéutico de la figura 7<sup>33</sup>.

#### *Contraindicaciones al tratamiento y poblaciones especiales*

Los pacientes con descompensación hepática (ascitis, sangrado digestivo o encefalopatía hepática) no pueden ser tratados con pegIFN, 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) sí que pueden ser tratados con pegIFN-RBV, ya que su tasa de respuesta es del 25–30% y son los que más se benefician en caso de curación de su hepatopatía. En contraste con el VIH, la infección por VHC puede erradicarse y esto debe presumirse para casi todos los pacientes con RNA-VHC indetectable en suero/plasma después de 3–6 meses de haber completado el tratamiento con pegIFN-RBV<sup>60,61</sup>.

Las personas con historia previa de enfermedades neuropsiquiátricas graves no pueden tratarse, 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>33</sup>. Los pacientes con metadona son candidatos válidos para el tratamiento anti-VHC. En un tercio de ellos habrá que ajustar la dosis de metadona<sup>33</sup>. Para el tratamiento de estos pacientes sería ideal un equipo multidisciplinario que incluyera médicos expertos en adicciones, psicólogos y psiquiatras.

**Tabla 4**

Respuesta al tratamiento con interferón pegilado más ribavirina en pacientes coinfectados VHC/VIH

| Estudio                           | ACTG 5071 <sup>55</sup> | APRICOT <sup>57</sup> | Perez-Olmeda et al. <sup>54</sup> | Laguno et al. <sup>58</sup> | RIBAVIC, <sup>56</sup> | PRESCO, <sup>59</sup> |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------|-----------------------|
| N.º de pacientes                  | 66                      | 289                   | 68                                | 52                          | 205                    | 389                   |
| Tipo de pegIFN $\alpha$           | 2a                      | 2a                    | 2b                                | 2b                          | 2b                     | 2a                    |
| Dosis RBV (mg/día)                | Ascendente 600→1.000    | 800                   | 800                               | 800-1.200                   | 800                    | 1.000-1.200           |
| IDU (%)                           | 80                      | 62                    | 94                                | 75                          | 81                     | 89                    |
| Cirrosis (%)                      | 11                      | 15                    | 14                                | 11                          | 18                     | 9                     |
| Genotipos 1-4 (%)                 | 77                      | 67                    | 70                                | 63                          | 69                     | 61                    |
| Media CD4 (cél./mm <sup>3</sup> ) | 492                     | 520                   | 546                               | 624                         | 525                    | 546                   |
| Con ARV (%)                       | 85                      | 84                    | 94                                | 94                          | 82                     | 74                    |
| Stop prematuro (%)                | 12                      | 25                    | 22                                | 25                          | 36                     | 18                    |
| ETR, ITT (%)                      | 41                      | 49                    | 50                                | 52                          | 36                     | 67                    |
| SVR, ITT (%)                      | 27                      | 40                    | 28                                | 44                          | 27                     | 50                    |

ARV: tratamiento antirretroviral; ETR: respuesta al final de tratamiento; ITT: intención de tratar; pegIFN, interferón pegilado; RBV: ribavirina; SVR: respuesta virológica sostenida.

Los pacientes con enzimas hepáticas reiteradamente normales pueden beneficiarse del tratamiento anti-VHC. Diversos estudios han demostrado que hasta un 20% de pacientes coinfectados con transaminasas normales pueden tener fibrosis hepática avanzada<sup>36,56</sup>.

En resumen, todas las personas infectadas por el VIH con hepatitis crónica C deben ser consideradas para el tratamiento del VHC, dado su gran riesgo de progresión a cirrosis en comparación con los sujetos no infectados por el VIH y el mayor riesgo de hepatotoxicidad de la terapia antirretroviral. El inicio del tratamiento anti-VHC debe individualizarse. En los pacientes con enfermedades neuropsiquiátricas graves, adicción activa al alcohol u otras drogas, el tratamiento generalmente está contraindicado. Sin embargo, el tratamiento con metadona y la cirrosis compensada no contraindican la terapia para el VHC. No se aconseja el tratamiento en los pacientes con linfocitos CD4+ por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup>.

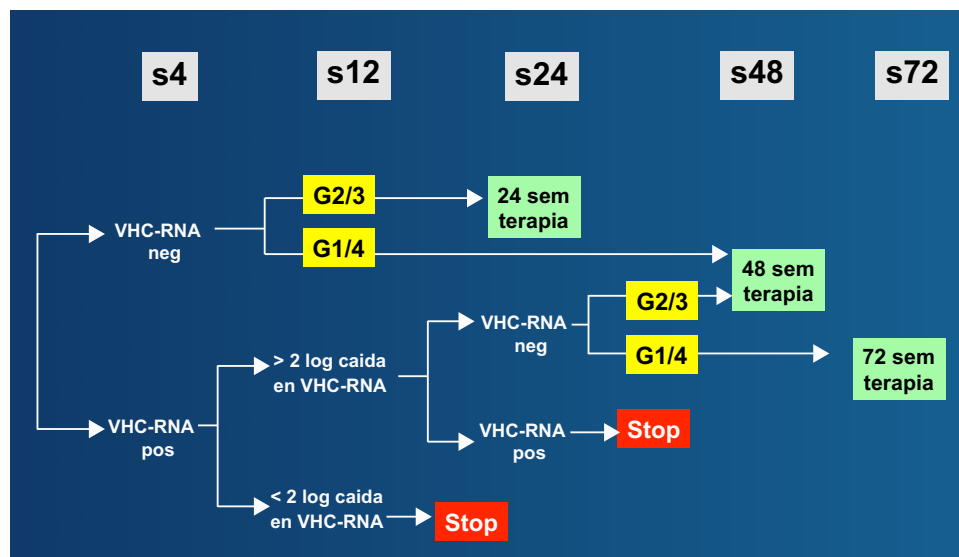
#### Monitorización y duración del tratamiento del VHC en pacientes coinfectados

Casi todos los individuos mono infectados por el VHC en los que se aclara el virus con el tratamiento muestran una respuesta virológica precoz<sup>62,63</sup>. La viremia indetectable en la semana 4 es el mejor predictor de curación, mientras que la ausencia de caída de al menos 2 logs (dividir por 100) en la semana 12 es el mejor predictor de no curación. Por tanto, en este último grupo de pacientes se recomienda suspender el tratamiento precozmente,

pues la posibilidad de curarse es errática aun cuando continúen el tratamiento<sup>63</sup>. Esta regla se conoce como «2-log early stopping rule» y es importante porque permite ahorrar efectos adversos y costes.

Algunos estudios de cinética viral inicialmente indicaron que el aclaramiento del VHC inducido por IFN podría estar retrasado en los pacientes coinfectados por VIH<sup>64</sup>. Como consecuencia, existía una preocupación sobre la aplicabilidad de la regla de los 2 logs en los pacientes coinfectados VIH/VHC. Sin embargo, datos de los estudios anteriormente citados (ACTG A5071, RIBAVIC, APRICOT y PRESCO) han demostrado que los pacientes con viremia basal reducida y una caída > 2 logs en la semana 12 son los que tienen una mayor probabilidad de respuesta virológica sostenida<sup>65,66</sup>.

El valor predictivo negativo de la regla de los 2 logs en la semana 12 es elevado también en los pacientes coinfectados<sup>67</sup>, mostrando que la única diferencia entre pacientes infectados y no infectados por el VIH con hepatitis C fue la menor proporción de coinfectados que obtuvo una respuesta virológica en ese momento. Esto podría explicarse por las menores dosis de RBV utilizadas en esos estudios. En realidad, utilizando dosis adecuadas de RBV, la cinética del VHC no muestra grandes diferencias entre los individuos infectados y los no infectados por el VIH, salvo en que los coinfectados parten de valores más elevados de RNA-VHC<sup>68,69</sup>. En resumen, las principales recomendaciones en el tratamiento anti-VHC en los individuos no infectados por el VIH se pueden aplicar a los pacientes coinfectados VIH/VHC<sup>33</sup>. La figura 7 recoge el algoritmo recomendado actualmente para el tratamiento de



**Figura 7.** Algoritmo de tratamiento de la hepatitis C en pacientes infectados por el VIH con pegIFN + ribavirina.

la hepatitis crónica C en pacientes infectados por el VIH, cuya duración depende del genotipo y de la RVR.

Hay una segunda fase de aclaramiento del RNA-VHC en los pacientes en tratamiento para el VHC, que se debe a la destrucción de los hepatocitos infectados<sup>70</sup>. Esta segunda caída del RNA-VHC puede estar también retrasada en pacientes coinfectados VIH/VHC. Esta menor disminución en el RNA-VHC en los portadores infectados por el VIH podría explicar una mayor frecuencia de recaídas en los pacientes que han mostrado una respuesta virológica precoz<sup>71</sup>. Sin embargo, es necesario reconsiderar una duración adecuada del tratamiento en los pacientes coinfectados. Los estudios RIBAVIC y APRICOT, que trataron con 800 mg/día de RBV a los pacientes con genotipos 2 y 3, demostraron una reducción en las recaídas cuando se prolonga el tratamiento a 12 meses<sup>56,57</sup>. De este modo, los pacientes infectados por el VIH con genotipos 2 y 3 del VHC deberían tratarse durante un año. Sin embargo, el estudio PRESCO demostró que utilizando dosis de RBV de 1.000-1.200 mg/día, los pacientes con carga viral indetectable a las 4 semanas (el 75%) pueden tratarse durante solo 6 meses<sup>59</sup>.

Las recaídas en los pacientes infectados por el VIH con genotipos 1 y 4 son del 20-35% cuando son tratados 12 meses<sup>62</sup>. En este grupo, el beneficio de prolongar el tiempo de tratamiento, al menos en los que no presentan RVR, se ha investigado con buenos resultados (menos del 15% de recaídas con 18 meses de tratamiento)<sup>72</sup>.

El uso de dosis adecuadas de RBV parece ser un punto crucial para la respuesta virológica<sup>73</sup>, y es más importante todavía en los pacientes coinfectados por el VIH<sup>69,74,75</sup>. Se debe poner todo el empeño en administrar y mantener una dosis adecuada de RBV, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento. El uso de eritropoyetina recombinante se ha propuesto como una buena estrategia para el tratamiento de la anemia secundaria a la RBV<sup>76</sup>. En el estudio PERICO, realizado en España y que incluyó 365 pacientes coinfectados, se examinó si la administración de dosis elevadas de RBV (2 g/día) junto con eritropoyetina desde el primer día de forma preventiva podría aumentar la eficacia antiviral con un menor riesgo de anemia<sup>77</sup>. Aunque el desarrollo de anemia fue bajo con esta estrategia, no se obtuvo una mejor tasa de respuesta virológica.

#### *Manejo de los efectos adversos del tratamiento del VHC en los pacientes infectados por el VIH*

Los efectos adversos de los fármacos anti-VHC se pueden agrupar en 5 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 con menor frecuencia<sup>78</sup>. Los efectos secundarios provocan la suspensión del tratamiento en cerca del 15% en pacientes monoinfectados por VHC y una reducción de dosis tanto de pegIFN como de RBV en otro 20-25% de sujetos<sup>62</sup>. Tasas de abandonos mayores se han descrito en algunos estudios en pacientes coinfectados por VIH<sup>56</sup>.

La toxicidad hematológica, especialmente la anemia, es uno de los efectos adversos más limitantes del tratamiento del VHC. Puede estar provocada por el pegIFN, aunque lo más frecuente es que sea secundaria a RBV, debido a hemólisis extravascular<sup>78</sup>. Una reducción de la dosis o una suspensión temporal del fármaco puede ser útil. Pero desde que se conoce la importancia de la exposición a RBV para una buena respuesta antiviral, se deben hacer todos los esfuerzos posibles por mantener el fármaco, si es necesario recurriendo al uso de eritropoyetina<sup>76</sup>.

El tratamiento con pegIFN puede provocar una disminución de los leucocitos, y la neutropenia es un efecto adverso frecuente. El uso de factor estimulante de granulocitos (G-CSF) puede

considerarse en algunos casos, pero hay pocos datos que sustenten este uso. La aparición de infecciones bacterianas es infrecuente (<2% en el estudio APRICOT)<sup>57</sup>. Como es sabido, el número absoluto de linfocitos CD4+ puede descender, pero la aparición de episodios oportunistas en pacientes con viremia por VIH indetectable es muy rara. De todas maneras, si la cifra de linfocitos CD4+ disminuye por debajo de 200 cél./mm<sup>3</sup> es preferible introducir la quimioprofilaxis con cotrimoxazol.

Especial atención merecen los síntomas depresivos, una manifestación relativamente frecuente en pacientes infectados por el VIH, que se ven agravados por el tratamiento con pegIFN. Un tratamiento precoz de la depresión puede ser suficiente para evitar la suspensión de la terapia anti-VHC. A veces puede ser útil disminuir la dosis de pegIFN para el control de estos síntomas. El uso de tratamiento preventivo con antidepresivos se ha postulado en algunos individuos con historia previa de depresión.

#### *Interacciones entre los antirretrovirales y la medicación anti-VHC*

El tratamiento del VHC se complica en los pacientes infectados por el VIH por las interacciones de la RBV con algunos antirretrovirales. Los niveles intracelulares de algunos análogos de 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>79</sup>, y es mayor con el uso conjunto de estavudina (d4T), ddI y RBV. Se produce un aumento de la toxicidad mitocondrial<sup>80</sup>. El VHC, el VIH, la RBV y los análogos de nucleósidos pueden todos causar alteraciones mitocondriales y actuar sinérgicamente<sup>81</sup>. Se han descrito descompensaciones hepáticas, en algunos casos mortales, en pacientes cirróticos con la coadministración de estos fármacos<sup>82</sup>. Además de este efecto adverso, se han descrito también casos de acidosis láctica y pancreatitis con el uso de ddI y RBV. Así, el ddI debe ser sustituido por otro antirretroviral en los pacientes que van a iniciar tratamiento para el VHC<sup>33</sup>.

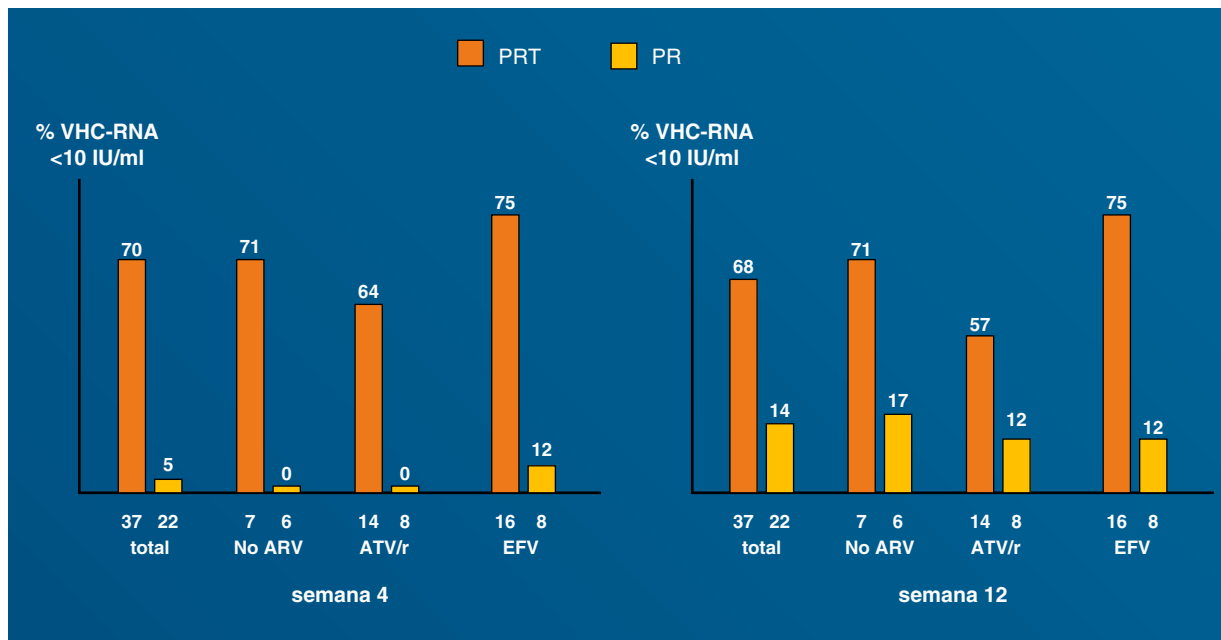
También se debe evitar la zidovudina (AZT) cuando se inicia el tratamiento para el VHC, ya que la anemia es más frecuente y grave con la administración conjunta de AZT y RBV<sup>75</sup>. Por último, varios estudios han subrayado que el uso de abacavir con ribavirina reduce la respuesta al tratamiento de la hepatitis C<sup>83-85</sup>. Tanto abacavir como RBV son análogos de guanosina y pueden competir intracelularmente en la vía de la fosforilación. De todos modos, el uso de dosis de RBV ajustadas al peso (1.000-1.200 mg/día) minimiza esta inhibición competitiva.

#### *Tratamiento de la hepatitis C en pacientes infectados por el VIH no respondedores y recidivantes*

En el estudio PILOT<sup>86</sup> se trataron durante un año con pegIFN y 1.000-1.200 mg/día de RBV un total de 52 pacientes coinfectados en los que había fracasado en el pasado IFN con o sin RBV. Un 61% eran no respondedores y el 39% eran recidivantes. De forma global, se obtuvo una tasa de RVS del 31% (19% en los genotipos 1/4 vs. 73% en los genotipos 2/3;  $p=0,002$ ).

Los pacientes que en el pasado recibieron monoterapia con IFN estándar son los que tienen mayor probabilidad de aclaramiento del virus 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, menos del 10% de los pacientes que han recibido regímenes adecuados de pegIFN y RBV alcanzan RVS en el retratamiento.

Para los no respondedores o recidivantes, los expertos proponen esperar si el daño hepático es mínimo, mientras que el retratamiento puede ser admisible en aquellos con un grado avanzado de fibrosis. El uso de altas dosis de pegIFN y RBV para la inducción de una respuesta virológica precoz, o la prescripción de dosis



**Figura 8.** Estudio 110: telaprevir en pacientes coinfectados VIH-VHC. PRT: peginterferon-ribavirina-telaprevir; PR: peginterferon-ribavirina.

**Tabla 5**  
Novedades diagnósticas y terapéuticas en la hepatitis C

| Diagnóstico                                     | Tratamiento                  |
|-------------------------------------------------|------------------------------|
| Métodos no invasivos medir la fibrosis hepática | Inhibidores de la proteasa   |
| Alelos IL28B                                    | Inhibidores de la polimerasa |
| Resistencias                                    | Inhibidores de NS5A          |
| Carga viral                                     | Interferón lambda            |
| Geno/subtipificado VHC                          | Alisporivir                  |

bajas de pegIFN como tratamiento de mantenimiento para reducir la progresión de la enfermedad hepática han sido desechados, por sus pobres resultados. En estos casos, no hay duda de que el advenimiento de los nuevos antivirales frente al VHC supondrá la mejor opción terapéutica.

#### Tratamiento de la hepatitis C con antivirales de acción directa en coinfectados

La reciente aprobación de los primeros inhibidores de la proteasa frente al VHC ha supuesto una verdadera revolución en el manejo de la enfermedad<sup>87</sup>. Los nuevos antivirales son particularmente esperados para los pacientes difíciles de tratar y, sin duda, en este grupo figuran en primera línea los pacientes coinfectados por VIH. Esto ha coincidido con la introducción de mejoras y novedades en las pruebas diagnósticas (tabla 5). De algún modo, este año 2011 recuerda al año 1996, cuando irrumpió la terapia triple antirretroviral en el manejo del VIH. No hay duda de que, de modo parecido, estamos ante un antes y un después en el tratamiento de la hepatitis C. Sin embargo, los nuevos antivirales de acción directa (AAD) presentan enormes desafíos en la población coinfectada, que deben resolverse de modo adecuado antes de que se produzca un uso indiscriminado de éstos (tabla 6). Las interacciones

**Tabla 6**  
Desafíos con el uso de antivirales de acción directa en pacientes coinfectados VIH-VHC

|                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|
| Carga viral C más elevada: más rápida selección de resistencias |
| Interacciones farmacológicas                                    |
| Sumación de toxicidades: exantema y anemia                      |
| Problemas de cumplimiento con la polimedicación                 |
| Coste adicional                                                 |

medicamentosas figuran entre los riesgos potenciales más importantes, dado que pueden conducir a infra o supraexposición a estos fármacos, con el riesgo consiguiente de toxicidad o falta de eficacia, respectivamente<sup>88</sup>. Otro tema de interés se refiere a la selección de resistencias. La viremia C más elevada en los pacientes coinfectados podría predisponer al fracaso por este motivo<sup>89</sup>. Asunto distinto es si los antirretrovirales podrían seleccionar mutaciones de resistencia en el VHC: la divergencia entre las enzimas del VIH y del VHC es tal que hace imposible esta eventualidad. En cualquier caso, datos preliminares sugieren que cuando la terapia triple se utiliza en las condiciones idóneas, pueden obtenerse tasas de respuesta virológica precoz en pacientes coinfectados similares a las obtenidas en los mono infectados por el VHC (fig. 8).<sup>90</sup>

#### Hepatitis delta

La hepatitis crónica delta es la forma más grave de hepatitis crónica viral. El virus delta solo infecta a pacientes con hepatitis B, ya sea coincidiendo en un mismo momento (coinfeción) o contagiando un portador crónico del HBsAg (superinfección). Se estima que globalmente un 5% de los pacientes con hepatitis crónica B tienen una hepatitis delta, lo que representa 15-20 millones de personas en todo el mundo<sup>91</sup>. La prevalencia de hepatitis delta es mayor en pacientes infectados por el VIH y en Europa está presente en un 15% de los pacientes positivos para HBsAg<sup>92</sup>. Predomina en los UDI respecto a otros grupos de riesgo, en los que la hepatitis delta puede reconocerse hasta en un 40% de los portadores HBsAg+. El tratamiento con pegIFN durante un año permite negativizar la viremia delta y la normalidad de las transaminasas en el 25% de los pacientes<sup>93</sup>. En cualquier caso, la recidiva es muy frecuente tras suspender el tratamiento. Recientemente se han descrito resultados favorables de forma preliminar con la administración prolongada de tenofovir, probablemente en relación con una supresión máxima y sostenida del VHB. Sin embargo, este beneficio parece limitado al subgrupo de pacientes infectados por el genotipo A del VHB y/o portadores del HBeAg y no se observa en pacientes portadores del genotipo D del VHB y/o en los sujetos HBeAg negativos, que son los más frecuentes<sup>94,95</sup>. La terapia de combinación con tenofovir y pegIFN está siendo examinada en pacientes sin VIH en el estudio HIDIT-II.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- 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.
- Puoti M, Airoldi M, Bruno R, Zanini B, Spinetti A, Pezzoli C, et al. Hepatitis B virus co-infection in HIV-infected subjects. *AIDS Rev.* 2002;4:27–35.
- Núñez M, Puoti M, Camino N, Soriano V. Treatment of chronic hepatitis B in the HIV-infected patient: present and future. *Clin Infect Dis.* 2003;37:1678–85.
- Thio C, Seaberg E, Skolasky R, Phair J, Visscher B, Muñoz A, et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Lancet.* 2002;360:1921–6.
- Dore G, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Peters L, et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-HBV coinfecting patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS.* 2010;24:857–65.
- Núñez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Saf.* 2005;28:53–66.
- Di Martino V, Thevenot T, Colin J, Boyer N, Martinot H, Degos F, et al. Influence of HIV infection on the response to interferon therapy and the long-term outcome of chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2002;123:1812–22.
- Núñez M, Ríos P, Pérez-Olmeda M, Soriano V. Lack of occult hepatitis B virus infection in HIV-infected patients. *AIDS.* 2002;16:2099–101.
- Hoff J, Bani-Sadr F, Gassin M, Raffi F. Evaluation of chronic hepatitis B virus (HBV) infection in co-infected patients receiving lamivudine as component of anti-HIV regimen. *Clin Infect Dis.* 2001;32:963–9.
- Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Di Martino V, Caumes E, Bricaire F, et al. Long term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. *Hepatology.* 1999;30:1303–6.
- Pillay D, Cane P, Ratcliffe D, Atkins M, Cooper D. Evolution of lamivudine-resistant hepatitis B virus and HIV-1 in co-infected individuals: an analysis of the CAESAR study. CAESAR coordinating committee. *AIDS.* 2000;14:1111–6.
- Dore G, Cooper D, Pozniak A, De Jesus E, Zhong L, Miller MD, et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy naive and experienced patients coinfecting with HIV-1 and hepatitis B virus. *J Infect Dis.* 2004;189:1185–92.
- Van Bömmel F, Wünsche T, Schürmann D, Berg T. Tenofovir treatment in patients with lamivudine-resistant hepatitis B mutants strongly affects viral replication. *Hepatology.* 2002;36:507–8.
- Núñez M, Pérez-Olmeda M, Díaz B, Ríos P, González-Lahoz J, Soriano V. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-co-infected patients failing or partially responding to lamivudine. *AIDS.* 2002;16:2352–4.
- Ristig M, Crippin J, Aberg J, Powderly WG, Lisker-Melman K, Kessels L, et al. Tenofovir disoproxil fumarate therapy for chronic hepatitis B in HIV/hepatitis B virus-coinfected individuals for whom interferon and lamivudine therapy have failed. *J Infect Dis.* 2002;186:1844–7.
- Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J, Atkins M, Barr A, Matthews G, et al. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus co-infected individuals. *AIDS.* 2003;17:F7–10.
- Benhamou Y, Tubiana R, Thibault V. Tenofovir disoproxil fumarate in patients with HIV and lamivudine-resistant hepatitis B virus. *N Engl J Med.* 2003;348:177–8.
- Sheldon J, Camino N, Rodes B, Bartholomeusz A, Kuiper M, Tacke F, et al. Selection of hepatitis B virus polymerase mutations in HIV-coinfected patients treated with tenofovir. *Antivir Ther.* 2005;10:727–34.
- Sheldon J, Corral A, Rodes B, Mauss S, Rockstroh J, Berger F, et al. Risk of selecting K65R in antiretroviral-naïve HIV-infected individuals with chronic hepatitis B treated with adefovir. *AIDS.* 2005;19:2036–8.
- Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, Calvez V, Frevet MH, Vig P, et al. Safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients co-infected with HIV-1 and lamivudine-resistant hepatitis B virus: an open-label pilot study. *Lancet.* 2001;358:718–23.
- Gish R, Leung N, Wright T, Trinh H, Lang W, Kessler HA, et al. Dose range study of pharmacokinetics, safety, and preliminary antiviral activity of emtricitabine in adults with hepatitis B virus infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46:1734–40.
- Kwon H, Lok A. Hepatitis B therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;8:275–84.
- Brook G, Soriano V, Bergin C. European guideline for the management of hepatitis B and C virus infections, 2010. *Int J STD AIDS.* 2010;21:669–78.
- Soriano V, Puoti M, Bonacini M, Benhamou Y, Sulkowski M, Zoulim F, et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B virus international panel. *AIDS.* 2008;22:1399–410.
- 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.
- Weber R, Sabin C, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons with the HIV: the D:A:D study. *Arch Intern Med.* 2006;166:1632–41.
- Núñez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology.* 2010;52:1143–55.
- Soriano V, Puoti M, García-Gasco P, Rockstroh J, Benhamou Y, Barreiro P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS.* 2008;22:1–13.
- Rockstroh J, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso M, Borban A, et al. Influence of hepatitis C on HIV disease progression and response to antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;192:992–1002.
- Rauch A, Rickenbach M, Weber R, Hirschel B, Tarr Pe, Buchar H, 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.
- Low E, Vogel M, Rockstroh J, Nelson M. Acute hepatitis C in HIV-positive individuals. *AIDS Rev.* 2008;10:245–53.
- European AIDS Treatment Network (NEAT). Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS RTreatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS.* 2011;25:399–409.
- Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus: updated recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS.* 2007;21:1073–89.
- Soriano V, Mocroft A, Rockstroh J, Ledergerber B, Knysz B, Chaplinskas S, et al. Spontaneous viral clearance, viral load, and genotype distribution of HCV in HIV-infected patients with HCV antibodies in Europe. *J Infect Dis.* 2008;198:1337–44.
- Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. High hepatitis C viremia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS.* 1995;9:1131–6.
- Maida I, Soriano V, Barreiro P, Rivas P, Labarga P, Núñez M. Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV coinfecting patients with persistently normal transaminases. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:801–4.
- 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.
- Soriano V, Martín JC, González-Lahoz J. HIV-1 progression in hepatitis C-infected drug users. *Lancet.* 2001;357:1361–2.
- Sulkowski M, Moore R, Mehta S, Chaisson R, Thomas D. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA.* 2002;288:199–206.
- 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.
- 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 Immun Defic Syndr.* 2002;30:65–8.
- Vispo E, Mena A, Maida I, Blanco F, Córdoba M, Labarga P, et al. Hepatic safety profile of raltegravir in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:543–7.
- Thomas D, Astemborski J, Rai R, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA.* 2000;284:450–6.
- Beld M, Penning M, Lukashov V, McMorrow H, Ross M, Pakker N, et al. Evidence that both HIV and HIV-induced immunodeficiency enhance HCV replication among HCV seroconverters. *Virology.* 1998;244:504–12.
- 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.
- Rallón N, López M, Soriano V, García-Samaniego J, Romero M, Labarga P, et al. Level, phenotype and activation status of CD4<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells in patients chronically infected with HIV and/or hepatitis C virus. *Clin Exp Immunol.* 2009;155:35–43.
- Daar E, Lynn H, Donfield S. HCV load is associated with HIV-1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis.* 2001;183:589–95.
- Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4<sup>+</sup> cell depletion in patients with hepatitis C and HIV coinfection. *J Infect Dis.* 2001;183:134–7.
- 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.
- 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.
- Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS.* 2004;18:2285–93.
- 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.
- Blanco F, Barreiro P, Ryan P, Vispo E, Martín-Carbonero L, Tuma P, et al. Risk factors for advanced liver fibrosis in HIV-infected individuals: role of antiretroviral drugs and insulin resistance. *J Viral Hepat.* 2011;18:11–6.
- Pérez-Olmeda M, Nunez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated interferon-α2b + ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS.* 2003;17:1023–8.
- Chung R, Andersen J, Volberding P, Robbins G, Liu T, Sherman K, et al. Peginterferon α2a plus ribavirin versus interferon α2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med.* 2004;351:451–9.

56. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Roseenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzedri 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.
57. Torriani F, Rodriguez-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.
58. 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.
59. Nunez M, Miralles C, Berdun 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 Human Retroviruses*. 2007;23:972–82.
60. Soriano V, Maida I, García-Samaniego J, Nuñez M, Barreiro P, Gonzalez-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.
61. Medrano J, Barreiro P, Resino S, Madejón A, Labarga P, Tuma P, et al. Rate and timing of hepatitis C virus relapse after a successful course of pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected and HIV-uninfected patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1397–401.
62. Fried M, Shiffman M, Reddy K, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2002;347:975–82.
63. NIH Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;123:2082–99.
64. 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.
65. Laguno M, Larrousse M, Murillas J, Blanco JL, León A, Milinkovic A, et al. Predictive value of early virologic response in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with an interferon-based regimen plus ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:174–8.
66. Martín-Carbonero L, Nuñez M, Mariño A, Alcocer F, Bonet L, García-Samaniego J, et al. Undetectable hepatitis C virus RNA at week 4 as predictor of sustained virological response in HIV patients with chronic hepatitis C. *AIDS*. 2008;22:15–21.
67. Soriano V, Nuñez M, Camino N, Barreiro P, García-Samaniego J, Gonzalez-Lahoz J. Hepatitis C virus-RNA clearance in HIV-coinfected patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon plus ribavirin. *Antivir Ther*. 2004;9:505–9.
68. Sherman K, Shire N, Rouser S, Peters MG, James Koziel M, Chung RT, et al. Viral kinetics in hepatitis C or hepatitis C/HIV-infected patients. *Gastroenterology*. 2005;128:313–27.
69. Nunez 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.
70. 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.
71. 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.
72. Brouwer J, Nevens F, Bekkering F, Bourgeois N, Van Vlierberghe H, Weegink CJ, et al. Reduction of relapse rates by 18-month treatment in chronic hepatitis C: a Benelux randomised trial in 300 patients. *J Hepatol*. 2004;40:689–95.
73. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schwarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005;41:275–9.
74. 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.
75. Rendon A, Nunez 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.
76. Dieterich D. Treatment of hepatitis C and anemia in HIV-infected patients. *J Infect Dis*. 2002;185 Suppl 2:128–37.
77. Vispo E, Labarga P, Guardiola J, Barreiro P, Miralles P, Rubio R, et al. Pre-emptive erythropoietin plus high ribavirin doses to increase rapid virological responses in HIV patients treated for chronic hepatitis C. *AIDS Res Human Retroviruses*. 2010;26:419–24.
78. Fried M. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology*. 2002;36 Suppl:237–44.
79. Lefeuvre A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet*. 2001;357:280–1.
80. Moyle G. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: causes, management and possible etiologies. *AIDS Rev*. 2001;3:150–6.
81. De Mendoza C, Sanchez-Conde M, Timmermans E, Buitelaar M, De Baar MP, Gonzalez-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.
82. 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 therapy. *AIDS*. 2004;18:F21–5.
83. Bani-Sadr F, Denoel 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.
84. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther*. 2008;13:429–37.
85. Mira JA, Lopez-Cortes L, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, De Los Santos Gil I, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/HCV coinfecting patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:1365–73.
86. Labarga P, Vispo E, Barreiro P, Rodríguez-Novoa S, Pinilla J, Morello J, et al. Rate and predictors of success in the re-treatment of chronic hepatitis C in HIV/HCV coinfecting patients with prior non-response or relapse. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:364–8.
87. Soriano V, Peters M, Zeuzem S. New therapies for HCV infection. *Clin Infect Dis*. 2009;48:313–20.
88. Seden K, Back D, Khoo S. New directly acting antivirals for hepatitis C: potential for interactions with antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1079–85.
89. Soriano V, Perelson A, Zoulim F. Why are there different dynamics in the selection of drug resistance in HIV and hepatitis B and C viruses? *J Antimicrob Chemother*. 2008;62:1–4.
90. Sulkowski M, Dieterich D, Sherman K, Rockstroh J, Adda N, Manke N, et al. Interim analysis of a phase 2a double-blind study of TVR in combination with pegIFN and RBV in HIV/HCV-coinfected patients. *CROI 2011, Boston, MA* [abstract 146LB].
91. Rizzetto M. HDV: thirty years later. *Dig Liver Dis*. 2011;43 Suppl:15–8.
92. Soriano V, Grint D, d'Arminio-Monforte A, Horban A, Leen C, Poveda E, et al. Delta hepatitis in HIV-infected individuals in Europe. *AIDS*. En prensa.
93. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos G, Erhardt A, Çakaloglu Y, Degertekin H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med*. 2011;364:322–31.
94. Sheldon J, Ramos B, Toro C, Ríos P, Martínez-Alarcón J, Bottecchia M, et al. Does treatment of hepatitis B virus infection reduce hepatitis delta virus replication in HIV-HBV-HDV coinfecting patients? *Antivir Ther*. 2008;13:97–102.
95. Martín-Carbonero L, Teixeira T, Poveda E, Plaza Z, Vispo E, González-Lahoz J, et al. Clinical and virological outcomes in HIV-infected patients with chronic hepatitis B on long-term nucleos(t)ide analogues. *AIDS*. 2011;25:73–9.