

Tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados con VIH

S. Sauleda, A. Juárez y J.I. Esteban

Servicio de Hepatología-Medicina Interna. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

La coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es muy frecuente en los individuos que adquirieron el VIH por vía parenteral. El aumento en la supervivencia de estos pacientes asociado con la terapia antirretroviral de gran actividad (*highly active antiretroviral therapy*, HAART), así como la evidencia de una progresión más rápida de la hepatopatía, ha convertido el tratamiento de la hepatitis crónica C en estos pacientes en una prioridad.

Epidemiología de la coinfección por el VHC y el VIH

La transmisión del VHC por pinchazo accidental es 10 veces más frecuente que la del VIH. En consecuencia, la coinfección por el VHC y el VIH se encuentra con mayor frecuencia en los grupos que adquirieron el VIH por exposición parenteral a productos sanguíneos no inactivados o en drogadictos por vía intravenosa. Se detectan marcadores serológicos de infección por el VHC en el 85% de los hemofílicos VIH positivos y en cerca del 95% de los drogadictos VIH positivos^{1,2}.

De hecho, los drogadictos y los pacientes con coagulopatías congénitas constituyen la mayoría de la población coinfectada. En ambos grupos, las mujeres están poco representadas y la distribución de genotipos del virus C varía según el área geográfica y la vía de adquisición de la infección. Así, en los hemofílicos se observan con mayor frecuencia los genotipos de VHC 1a y 1b, hasta en un 74% de los sujetos infectados³. En cambio, entre los drogadictos por vía intravenosa predominan los genotipos 1a, 3a y 4c⁴. La elevada prevalencia del genotipo 3a (hasta un tercio de las infecciones) tiene importantes implicaciones terapéuticas (mayor tasa de respuesta con menor duración del tratamiento).

La infección por el VIH puede facilitar la cotransmisión del VHC por otras vías además de la percutánea. La transmisión vertical del VHC es poco frecuente, aunque está bien documentada. Menos del 5% de los niños nacidos de madre VHC positiva resultan infectados, y parece que la transmisión depende de la carga viral de la madre en el momento del parto⁵. Sin embargo, la tasa de transmisión del VHC se puede incrementar entre el 7 y el 20% en los niños nacidos de madre coinfectada por el VIH, y la tasa es incluso superior cuando se transmite además el VIH⁶⁻⁸. Igualmente la transmisión sexual del VHC puede verse aumentada de modo que la transmisión varón-mujer del VHC es 5 veces superior en presencia de infección por el VIH⁹.

Impacto de la infección por el VIH en la progresión de la hepatitis C

Como en otros pacientes inmunodeprimidos¹⁰, la infección por el VIH no controlada se asocia con valores más elevados de ARN del VHC y con una aceleración en la progresión del daño hepático inducido por el virus C. Estos hechos ya fueron descritos en 1989¹¹. Sherman et al¹² fueron los primeros en describir un aumento en la carga viral del VHC en los individuos coinfectados respecto a los que sólo eran VHC positivos, lo que se confirmó en estudios posteriores^{13,14}. Igualmente, en estudios de cohortes de hemofílicos y drogadictos por vía intravenosa, se ha encontrado un aumento de entre 6 y 10 veces del riesgo de fallo hepático y de muerte relacionada con el hígado¹⁵⁻²⁰.

Este aumento en el riesgo de fallo hepático y muerte relacionada con enfermedad hepática es una consecuencia directa de la acelerada progresión hacia fibrosis por el VHC en los pacientes coinfectados. Numerosos estudios han establecido una clara relación entre la infección por el VIH y una enfermedad hepática más avanzada^{21,22} y más rápida en estos pacientes²³. La tasa de progresión de fibrosis en los coinfectados se correlaciona con el recuento de células CD4 y con el consumo de alcohol²³. La rápida

Correspondencia: Dr. J.I. Esteban.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: esteban@hg.vhebron.es

evolución hacia cirrosis y sus complicaciones se han descrito sistemáticamente tanto para hemofílicos coinfectados^{15-18,24} como para drogadictos por vía intravenosa^{25,26} y se ha correlacionado con la disminución del número de células CD4.

De hecho, el efecto de la infección por el VIH en la historia natural de la hepatitis C antes de la era HAART puede haber sido subestimada debido a la mortalidad por sida e infecciones oportunistas. Con la mayor supervivencia asociada a la HAART, la morbilidad y mortalidad por enfermedad hepática inducida por el virus C aumentarán rápidamente en el futuro. En efecto, en un reciente estudio Soriano et al²⁰ demostraban que la enfermedad hepática terminal asociada a hepatitis C era la quinta causa de muerte entre los pacientes VIH positivos ingresados en los últimos 4-5 años.

Hepatotoxicidad asociada a la terapia HAART en la coinfección por el VIH y el VHC

Los antirretrovirales, que incluyen análogos de los nucleósidos e inhibidores de la proteasa, causan hepatotoxicidad^{27,28} en un 3-12% de los pacientes tratados. La zidovudina puede causar esteatosis hepática grave. Los inhibidores de la proteasa, especialmente el ritonavir y el indinavir, causan daño hepatocelular e hiperbilirrubinemia, respectivamente. La hepatotoxicidad por HAART está asociada con un aumento significativo de la morbilidad y frecuentemente desemboca en la interrupción del tratamiento antirretroviral, lo que complica aún más el tratamiento de la infección por el VIH.

Numerosos estudios han indicado que la coinfección con el virus C aumenta el riesgo de hepatotoxicidad inducida por la HAART²⁹⁻³¹. En el mayor estudio realizado hasta la fecha, Sulkowsky et al³² siguieron a cerca de 300 pacientes que empezaron con HAART entre 1996 y 1998. Los autores observaron hepatotoxicidad grave (incremento de los valores de ALT más de 5 veces el límite superior del valor normal o 3,5 veces los valores basales) en el 10% de los pacientes, con una mayor incidencia entre aquellos que recibieron ritonavir (30%). Entre los que recibieron otras pautas sin ritonavir, la hepatotoxicidad grave ocurrió con mayor frecuencia en los pacientes coinfectados con el VHC (9,4 frente al 2,7%). En cualquier caso, el 88% de los pacientes coinfectados no presentaron evidencias de hepatotoxicidad grave. De igual modo, Palmon et al³³ investigaron la hepatotoxicidad de los inhibidores de la retrotranscriptasa (NNRTI) en los pacientes VIH positivos, coinfectados o no con VHC. La hepatotoxicidad grave se observó con una frecuencia parecida (< 3%) con cada fármaco y no se apreciaron diferencias con los pacientes coinfectados.

En mayor medida, la hepatotoxicidad asociada a HAART es también una enfermedad por restauración del sistema inmune. Se puede presentar como una hepatitis sintomática grave en pacientes con una inmunodeficiencia grave y con una rápida restauración de sistema inmune por la HAART. Es necesario resolver si el tratamiento concomi-

tante con interferón y ribavirina sin suspender la HAART puede facilitar el tratamiento de estos pacientes. Formas clínicas más leves se pueden presentar en hasta el 12% de los pacientes coinfectados que empiezan HAART. En un tercio de los pacientes, se puede observar un aumento al doble de los valores de ALT de forma asintomática y esporádica. La erradicación de la infección por el VHC en estos pacientes incrementará, pues, su supervivencia y simplificará su abordaje.

Monoterapia con interferón en los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH

Como las graves consecuencias de la infección por el virus C en los pacientes coinfectados con el VIH no se hicieron evidentes antes de la introducción de la HAART, son pocos los estudios que se han llevado a cabo para determinar la utilidad de la monoterapia con interferón. El primer estudio fue publicado en 1992 por Boyer et al³⁴. Los autores trataron a 12 pacientes coinfectados, la mayoría drogadictos por vía intravenosa, con 1-5 MU de interferón alfa durante 4-6 meses. Se observó respuesta bioquímica en 7 pacientes (58%) al final del tratamiento, aunque respuesta sostenida sólo en uno. Mejores resultados obtuvieron Marriott et al³⁵, que observaron respuesta virológica sostenida en tres de 14 pacientes coinfectados (21%) tratados durante 12 meses. Más recientemente, en uno de los estudios con mayor número de pacientes publicados hasta la fecha, Soriano et al, del Spanish HIV/Hepatitis Study Group³⁶, observaron respuestas al final del tratamiento en 26 pacientes (33%) y respuestas virológicas sostenidas en 18 (23%) de 80 pacientes coinfectados tratados con dosis *tapering* de interferón durante 12 meses. Las tasas de respuesta no fueron significativamente distintas de las observadas en 27 pacientes control VIH negativos (tabla I). En este estudio, la respuesta sostenida estaba asociada con cifras de CD4 superiores a 500 células/ l. El hecho de que la respuesta a la terapia antiviral se correlacione con valores más elevados de CD4 se ha confirmado posteriormente en otros estudios³⁷.

Más recientemente, Causse et al³⁸ han publicado resultados de un ensayo controlado con interferón alfa durante 6 meses llevado a cabo entre 1992 y 1995 en 63 pacientes coinfectados y 64 controles no coinfectados. Entre los pacientes coinfectados, la tasa de respuesta sostenida fue bastante baja, pero parecida a la de los controles (11 frente al 17%, respectivamente). Igualmente Coll et al³⁹ compararon la eficacia de la monoterapia en 121 pacientes con hepatitis crónica C con VIH (n = 43) o VIH negativos (n = 78). Aunque la respuesta bioquímica fue similar en ambos grupos, la respuesta sostenida fue inferior en los pacientes VIH positivos que en los VIH negativos (12 frente al 22%, respectivamente).

En consecuencia, en la era pre-HAART los pacientes coinfectados y sin una inmunodeficiencia grave sólo consiguen tasas bajas de respuesta sostenida (10-23%) cuando reciben monoterapia con interferón entre 6 y 12 meses, tasas por otro lado similares a las observadas en

TABLA I. Resultados de los ensayos publicados sobre monoterapia con interferón en pacientes coinfectados en la era pre-HAART

	Soriano et al ³⁶		Causse et al ³⁸	
Período de inclusión	1992-1993		1992-1995	
	VIH positivo	VIH negativo	VIH positivo	VIH negativo
N.º de casos	80	27	63	64
Edad (años)	30 ± 5	34 ± 3	31 ± 5	33 ± 5
Proporción ADVP	96%	56%	76%	72%
Proporción genotipos 2/3	12%	11%	31%	32%
Media ALT	229 ± 141	174 ± 1.075	208 ± 171	202 ± 174
CD4/ l	352 ± 257		653 ± 259	
Dosis/pauta	5 MU 3 semanas	12 meses	3 MU 3 semanas	6 meses
Respuesta fin del tratamiento	26 (33%)	10 (37%)	5/28 (18%)	13/36 (36%)
Respuesta sostenida	12 (23%)	9 (33%)	2/19 (11%)	5/29 (17%)

HAART: terapia antirretroviral de alta actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; ADVP: adictos a drogas por vía parenteral.

controles apareados VIH negativos. En la mayoría de los estudios, el tratamiento fue bien tolerado, a excepción de un descenso temporal del número absoluto de células CD4, que fue reversible tras la retirada de la medicación y que no aumentó el riesgo de infecciones oportunistas.

Recientemente, Bruno et al⁴⁰ han dado a conocer los resultados preliminares del tratamiento con interferón a dosis diarias (3 MU al día durante 12 meses) en 50 pacientes VHC y VIH positivos que recibían HAART, algunos de ellos con hepatitis crónica grave. A los 12 meses, sólo 10 (20%) de los pacientes presentaban respuesta completa y el 32% no respondió. El resto de los pacientes (48%) debieron abandonar el tratamiento por efectos secundarios.

Terapia combinada con interferón y ribavirina

Dada la baja tasa de respuesta mantenida con la monoterapia con interferón, el tratamiento recomendado actualmente contra la hepatitis crónica C es la combinación de interferón y ribavirina. La ribavirina es un análogo de la guanósina con un amplio espectro antiviral contra numerosos virus ARN y ADN. Aunque la ribavirina no inhibe la replicación del VHC cuando se administra sola, puede reducir significativamente los valores de ALT y mejorar la histología del hígado. Estudios multicéntricos aleatori-

zados y controlados realizados con pacientes VIH negativos han demostrado que la combinación del interferón y la ribavirina consigue respuestas mantenidas entre el 28 y el 40% de los pacientes; al menos doblan la respuesta de la monoterapia con interferón^{41,42}.

Hasta el momento se han publicado varios estudios piloto de terapia combinada en pacientes coinfectados⁴³⁻⁴⁷. Como se observa en la tabla II, la mayoría de los pacientes incluidos en estos ensayos eran varones jóvenes, ex drogadictos o hemofílicos en tratamiento con HAART, con cifras elevadas de CD4 y con muy baja o inexistente replicación del VIH. Aunque una proporción significativa de los pacientes estaban infectados por genotipos 2 o 3, en al menos dos estudios^{43,46} alrededor del 50% de los pacientes tenían cirrosis. En el estudio de Zylberberg et al⁴⁶, muchos de los pacientes no habían respondido previamente a la monoterapia con interferón, y aun así tres (14%) lograban respuesta mantenida a la terapia combinada. En dos de los trabajos, los datos preliminares demuestran respuestas virológicas al final del tratamiento en 18 de 32 (56%) pacientes. En los otros dos^{45,47}, en los que la terapia combinada se administró entre 6 y 12 meses según el genotipo del VHC o la gravedad histológica, se consiguió una tasa de respuesta mantenida en el 50% de los pacientes. En consecuencia, la tasa de respuesta a la terapia combinada en los pacientes coinfectados es parecida a la observada en los pacientes VIH negativos.

TABLA II. Resultados de los estudios piloto de tratamiento combinado con interferón y ribavirina en pacientes con coinfección por VIH y VHC en tratamiento con HAART

	Landau et al ⁴³	Morsica et al ⁴⁴	Dieterich et al ⁴⁵	Zylberberg et al ⁴⁶	Sauleda et al ⁴⁷
Año	2001	2000	2000	2000	2001
N.º de pacientes	51	12	20	21	20
Edad (años)	39 ± 5	38	47	40 ± 7	30 ± 9
ADVP/Tx (%)	94/0	ND		81/15	0/100
NRTI (%)	41	12	19	20	19
CD4+ (células/mm ³)	411 ± 231	421 (314-777)	430	330 (55-600)	490 ± 176
Cirrosis (%)	55	ND	15	57	NR
Genotipos 2/3 (%)	20	ND	45	43	25
Respuesta fin del tratamiento	15 (29%)	8 (73%)	NR	6 (24%)	8 (40%)
Respuesta sostenida	11 (21%)	ND	8 (40%)	3 (14%)	8 (40%)
Cambio CD4	Sí	Sí	Sí	No	Sí
Cambio ARN VIH	No	No	No	No	No
Dosis/pauta IFN	3 MU tiw 6 meses	6 MU tiw 6 meses	3 MU tiw 6/12 meses	3 MU tiw 6-12 meses	3 MU tiw 6/12 meses
RIBA	1.000-1.200 mg/día	800-1.200 mg/día	800-1.200 mg/día	1.000-1.200 mg/día	800 mg/día

HAART: terapia antirretroviral de alta actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHC: virus de la hepatitis C; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; IFN: interferón; RIBA: ribavirina; Tx: transfusión; ND: no descrito; NRTI: inhibidores de transcriptasa inversa análogos; Tiw: tres veces por semana.

En los estudios mencionados anteriormente, los efectos adversos fueron similares a los que se observan habitualmente en los pacientes inmunocompetentes, aunque la incidencia de anemia fue más alta, especialmente en los pacientes en tratamiento con zidovudina. En uno de los estudios, la anemia mejoró ostensiblemente tras la administración de eritropoyetina⁴⁵. A pesar de que teóricamente la ribavirina podría interferir con la actividad antirretroviral de los análogos de las pirimidinas, tales como la zidovudina o la estavudina, por inhibición de la fosforilación⁴⁸, no se observaron cambios en los valores plasmáticos del ARN del VIH durante el tratamiento^{43-47,49}. En un 50% de los pacientes se observó un descenso significativo del número absoluto de CD4, pero no del porcentaje o del índice CD4/CD8, tal como se había descrito anteriormente para la monoterapia con interferón. El recuento de CD4 invariablemente recupera los valores basales tras la finalización del tratamiento y en ningún caso el descenso estuvo acompañado de infecciones oportunistas.

Recientemente se han descrito varios casos de acidosis láctica grave y ocasionalmente fatal en pacientes tratados con HAART e interferón más ribavirina⁵⁰⁻⁵³. La acidosis láctica es una complicación ya conocida de la terapia HAART que contiene análogos de la pirimidina, y se ha atribuido a una depleción de ADN mitocondrial por el efecto de estos análogos sobre la ADN polimerasa gamma. Por ello, se ha apuntado que en estos pacientes la adición de ribavirina podría contribuir a la depleción del ADN mitocondrial y al desarrollo de acidosis láctica. En nuestra propia experiencia⁴⁷ el riesgo de esta mitocondriopatía es especialmente elevado en pacientes cirróticos, puede aparecer en cualquier momento durante o después del tratamiento con interferón y ribavirina y no puede evitarse a pesar de la monitorización periódica de las concentraciones de lactato en sangre. Clínicamente puede presentarse como un cuadro de acidosis láctica con cansancio, disnea de esfuerzo y síntomas gastrointestinales, o bien como una simple descompensación de la hepatopatía subyacente con valores de lactato sólo moderadamente elevados.

En resumen, la combinación de interferón y ribavirina se ha demostrado relativamente segura en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC que reciben distintas pautas de HAART. Además, en los pacientes con cifras de CD4 superiores a 350 células/ l y replicación controlada del VIH, la combinación consigue tasas de respuesta mantenida similares a las de pacientes VIH negativos. Sin embargo, se debe tener muy en cuenta las condiciones comórbidas que los pacientes VIH positivos presentan con mayor frecuencia (depresión, citopenia, abuso de alcohol y drogas) y considerar que los estudios piloto generalmente sólo incluyen a candidatos seleccionados que pueden no ser representativos con relación a la seguridad y la eficacia. Probablemente, a medida que aumente el número de pacientes tratados aparecerán efectos adversos inesperados y nuevas interacciones farmacológicas. En consecuencia, y hasta que se disponga de más información, el tratamiento de la hepatitis crónica C debe ser coordinado por especialistas con experiencia en el tratamiento tanto del VIH como del VHC, o ser ofrecida en el ámbito de un

ensayo clínico. Hasta que se conozcan los resultados de los estudios multicéntricos, los pacientes VIH positivos con cirrosis compensada por VHC o hepatitis crónica evolucionada y valores elevados de ALT, o que hayan presentado previamente cuadros de hepatotoxicidad asociada a los antirretrovirales, no deberían ser tratados o deberían ser sometidos a vacaciones terapéuticas antes de iniciar el tratamiento con interferón y ribavirina, y ser monitorizados mediante una técnica de cuantificación de ADN mitocondrial durante el mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, López-Talavera JC, González A, Hernández JM, et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989;2:294-7.
2. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Lyles CM, Cohn S, Thomas DL. Incidence and risk factors for hepatitis C among injection drug users in Baltimore, Maryland. *J Clin Microbiol* 1997;35:3274-7.
3. Sauleda S, Esteban JI, Altisent C, Puig L, Esteban R, Guardia J. Treatment with Interferon plus Ribavirin in anti-HIV negative patients with congenital coagulation disorders and chronic hepatitis C. *Thromb Haem* 2000;83:807-10.
4. Hernández JM, Sauleda S, Massuet LI, Esteban JI, Esteban R, Guardia J. HCV genotype distribution among HCV positive blood donors and outpatients according to epidemiological features [abstract 304]. AABB Annual Meeting, San Francisco, 1999.
5. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *New Engl J Med* 1994;330:744-50.
6. Manzini P, Saracco G, Cerchier A, Riva C, Musso A, Ricotti E, et al. Human immunodeficiency virus infection as risk factor for mother-to-child hepatitis C virus transmission; persistence of anti-hepatitis C virus in children is associated with the mother's anti-hepatitis C virus immunoblotting pattern. *Hepatology* 1995;21:328-32.
7. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershov R, Mofenson LM, Landesman SH, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type 1-infected mothers. *J Infect Dis* 1998; 177:1480-8.
8. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzocolo G, Caccamo ML, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on vertical HCV transmission. *Lancet* 1995;345:289-91.
9. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual cotransmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1991;115:764-8.
10. Björro K, Froland SS, Yun Z, Samdal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994;331:1607-11.
11. Martin P, Di Bisceglie AM, Kassianides C, Lisker-Melman M, Hoofnagle JH. Rapidly progressive non A non B hepatitis in patients with HIV infection. *Gastroenterology* 1989;97:1559-61.
12. Sherman KE, O'Brien J, Gutierrez AG, Harrison S, Urdea M, Neuwald P, et al. Quantitative evaluation of hepatitis C virus RNA in patients with concurrent human immunodeficiency virus infection. *J Clin Microbiol* 1993;31:2679-82.
13. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Blood* 1994;84:1020-3.
14. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, Vlahov D, Cohn S, Hoover DR, et al. Effect of human immunodeficiency syndrome virus on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996;174:690-5.

15. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs. Effect of coinfection with human immunodeficiency virus. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:602-10.
16. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM, et al. Mortality from liver cancer and liver disease in hemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997;15:1425-31.
17. Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, Tsoukas CM. Hepatitis C virus is related to progressive liver disease in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999; 79:1254-8.
18. Makris M, Preston FE, Rosendaal FR, Underwood JC, Rice KM, Triger DR. The natural history of chronic hepatitis C in hemophiliacs. *Br J Hematol* 1996;94:746-52.
19. Pol S, Lamorthe B, Thi NT, Thiers V, Carnot F, Zylberberg H, et al. Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J Hepatol* 1998;28:945-50.
20. Soriano V, García-Samaniego J, Valencia E, Rodríguez-Rosado R, Muñoz F, González-Lahoz J. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999;15:1-4.
21. Bierhoff E, Fischer HP, Willsch E, Rockstroh J, Spengler U, Brackmann HH, et al. Liver histopathology in patients with concurrent chronic hepatitis C and HIV infection. *Virchows Arch* 1997;43:271-7.
22. García-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, Bravo R, Moreno A, Carbo J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 1130-4.
23. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999;30:1054-8.
24. Telfer P, Sabin C, Devereux H, Scott F, Dusheiko G, Lee C. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of hemophilic patients. *Br J Hematol* 1994;97:555-61.
25. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
26. Sánchez-Quijano A, Andreu J, Gavilán F, Luque F, Abad MA, Soto B, et al. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995;14:949-53.
27. Dubin G, Braffman MN. Zidovudine-induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1989;110:381-8.
28. Arribas JR, Ibáñez C, Ruiz-Antoran B, Pena JM, Esteban-Calvo C, Frías J, et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998;12:1722-4.
29. Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:1256.
30. John M, Flexman J, French MA. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HCV infected patients with HIV protease inhibitors: An immune restoration disease? *AIDS* 1998;12:2289-93.
31. Puoti M, Gargiulo F, Roldan EQ, Chiodera A, Palvarini L, Spinetti A, et al. Liver damage and kinetics of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus replication during early phases of combination antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2000; 181:2033-6.
32. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults with HIV and role of hepatitis B or C infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
33. Palmon R, et al. Hepatotoxicity associated with non nucleoside reverse transcriptase inhibitors for the treatment of human immunodeficiency virus and the effect of hepatitis B or C virus infection [abstract 610]. AASLD Annual Meeting; Dallas 2000.
34. Boyer N, Marcellin P, Degott C, Degos F, Saimot AG, Erlinger S, et al. Recombinant interferon-alpha for chronic hepatitis C in patients positive for antibody to human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 1992;165:723-6.
35. Marriott E, Navas S, del Romero J, García S, Castillo I, Quiroga JA, et al. Treatment with recombinant alpha-interferon of chronic hepatitis C in anti-HIV positive patients. *J Med Virol* 1993;40:107-11.
36. Soriano V, García-Samaniego J, Bravo R, González J, Castro A, Castilla J, et al. Interferon alpha for the treatment of chronic hepatitis C in patients infected with human immunodeficiency virus. Hepatitis-HIV Spanish Study Group. *Clin Infect Dis* 1996;23:585-91.
37. Mauss S, Klinker H, Ulmer A, Willers R, Weissbrich B, Albrecht H, et al. Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count. *Infection* 1998;26:16-9.
38. Causse X, Payen JL, Izopet J, Babany G, Girardin MF. Does HIV infection influence the response of chronic hepatitis C to interferon treatment? A French multicenter prospective study. *J Hepatol* 2000;32:1003-10.
39. Coll S, et al. Treatment of hepatitis C HIV-coinfecting patients with interferon: Controlled study [abstract 153]. AASLD; Dallas 1999.
40. Bruno R, et al. Daily interferon therapy in HIV-HCV coinfecting patients: Preliminary report [abstract 760]. AASLD Annual Meeting; Dallas 2000.
41. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
42. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
43. Landau A, Batisse D, Piketty C, Duong Van Huyen JP, Bloch F, Belec L, et al. Long-term efficacy of combination therapy with interferon-alfa 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2001;15:2149-55.
44. Morsica G, De Bona A, Foppa CU, Sitia G, Finazzi R, Lazzarin A. Ribavirin therapy for chronic hepatitis C does not modify HIV viral load in HIV-1 positive patients under antiretroviral treatment. *AIDS* 2000;14:1656-8.
45. Dieterich DT, et al. Combination treatment with interferon (IFN) and ribavirin (RBV) for hepatitis C (HCV) in HIV coinfecting patients [abstract 422]. AASLD Annual Meeting, Dallas 1999.
46. Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL, Landau A, Chaix ML, Fontaine H, et al. Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000;47:696-7.
47. Sauleda S, Juarez A, Esteban JI, Altisent C, Ruiz I, Puig L, et al. Interferon and Ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients with congenital coagulation disorders. *Hepatology* 2001;34:1035-40.
48. Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, Chou TC, Fyfe JA, Coleman LA, et al. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science* 1987;235:1376-9.
49. Landau A, Batisse D, Piketty C, Jian R, Kazatchkine MD. Lack of interference between ribavirin and nucleoside analogues in HIV/HCV coinfecting individuals undergoing concomitant antiretroviral and anti-HCV combination therapy. *AIDS* 2000;14:1857-8.
50. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, De La Tribonniere X, Amiel C, Maurage CA, et al. Symptomatic hyperlactatemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:2723-30.
51. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS* 2001;15:795-7.
52. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-1.
53. Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxicity effects and ribavirin. *Lancet* 2001;357:1803-4.