



PROGRESOS EN HEPATOLOGÍA

Tratamiento de la hepatitis por virus C en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Josep Mallolas Masferrer*, María Martínez-Rebollar y Montserrat Laguno Centeno

Servicio de Infecciones, Hospital Clínic-IDIBAPS, Barcelona, España

Recibido el 11 de enero de 2011; aceptado el 15 de enero de 2011

Disponible en Internet el 23 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Tratamiento;
Hepatitis C;
Virus de la
inmunodeficiencia
humana

KEYWORDS

Treatment;
Hepatitis C;
Human
immunodeficiency
virus

Resumen La coinfección por VIH-VHC ocurre actualmente en más del 30% de los pacientes infectados por VIH en nuestro país. En la actualidad, interferón pegilado más ribavirina constituye el tratamiento de elección para la hepatitis crónica por VHC en pacientes VIH. Con ello se obtienen unas tasas de curación global algo inferiores a las obtenidas en los mono infectados por el VHC y cercanas al 50% de los pacientes. El desarrollo de efectos adversos relacionados con la medicación es muy frecuente y en un 10-20% de los casos conduce al abandono del tratamiento. Son de destacar 3 nuevos aspectos de la hepatitis C en pacientes VIH: 1) aparición en los últimos años de brotes epidémicos de hepatitis aguda por VHC en pacientes VIH varones a partir de relaciones homosexuales; 2) marcadores farmacogenéticos en forma de polimorfismos genéticos cercanos al gen de IL28B relacionados con la respuesta al tratamiento del VHC así como con la erradicación espontánea del VHC tras la infección aguda, y 3) nuevas moléculas antivirales cuyos resultados preliminares en ensayos clínicos son muy esperanzadores por cuanto permiten diseñar tratamientos combinados triples que alcanzan altas tasas de respuesta.

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

Treatment of hepatitis C virus in HIV-positive patients

Abstract Hepatitis C virus (HCV)-HIV coinfection currently occurs in more than 30% of HIV-positive patients in Spain. Nowadays, the treatment of choice for chronic hepatitis due to HCV infection in HIV-positive patients is pegylated interferon plus ribavirin. This combination achieves an overall cure rate of 50%, which is somewhat lower than those obtained in patients with HCV mono-infection. Adverse effects are frequent, leading to treatment withdrawal in 10-20% of patients.

Importantly, there are three new features of hepatitis C in patients with HIV: (1) the recent development of epidemic outbreaks of acute hepatitis due to HCV infection in HIV-positive men caused by homosexual activity, (2) pharmacogenetic markers in the form of genetic polymorphisms near the IL28B gene related to response to HCV treatment as well as spontaneous

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mallolas@clinic.ub.es (J. Mallolas Masferrer).

eradication of HCV after acute infection, and (3) new antiviral molecules have allowed triple combination treatments to be designed and the preliminary results of clinical trials reporting high response rates are highly promising.

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

Introducción

Las coinfecciones con virus de la hepatitis C (VHC) y/o virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son un hallazgo frecuente en virtud de las similares vías de transmisión que estos agentes presentan (parenteral, sexual y vertical). En Europa la prevalencia de coinfección en pacientes infectados por VIH es de alrededor del 33% para VHC y del 9% para VHB^{1,2}.

En la era previa al uso del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), las consecuencias de la enfermedad crónica por VHC y VHB estaban ocultas por la alta mortalidad secundaria a enfermedades oportunistas. Desde que se introdujo el TARGA se evidenció una marcada disminución en la morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados por el VIH, los que, ante la prolongación de su supervivencia, empezaron a presentar las complicaciones crónicas de las coinfecciones con estos virus hepatotropos. Convirtiéndose, en los países desarrollados, la enfermedad hepática en una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad entre las personas que viven con VIH/sida^{3,4}. Un estudio unicéntrico realizado en España analizó las causas de 235 muertes entre 4.471 personas con VIH/sida en la era del TARGA (1997-2004). El número de pacientes que murieron por una enfermedad hepática terminal aumentó del 8% en 1997 al 41% en 2004⁵. En Francia se realizó un estudio similar pero a escala nacional, en el que se determinó un aumento similar al reportado en España de la tasa de muerte por enfermedad hepática terminal y se evidenció que en el 92,6% de los casos estaba producida por el VHC⁶.

Entre el 20 y el 30% de los individuos con infección crónica por VHC desarrollan cirrosis hepática en un lapso de 10 a 20 años tras el contagio⁷. La coinfección con VIH ha sido asociada a un incremento entre 2 a 8 veces en la viremia del VHC, disminución de la tasa de eliminación del virus⁴ (4), progresión más rápida de la enfermedad hepática y mayor incidencia de cirrosis⁸. Siendo estos efectos negativos aún más evidentes en aquellos individuos que adquieren la infección por vía parenteral⁹. No obstante, últimamente se han comunicado estudios que no avalan el concepto de una más rápida progresión de la fibrosis hepática en los pacientes coinfectados con respecto a los mono infectados por el VHC posiblemente gracias al estricto control de la replicación VIH que actualmente se consigue¹⁰.

La influencia potencial del VHC en la historia natural de la infección por VIH es objeto de controversias. La mayoría de los estudios no han demostrado una alteración en el curso natural y la evolución a sida¹¹. Existen datos que muestran una menor recuperación del nivel de CD4+ en los pacientes con VIH coinfectados con VHC tras el inicio del TARGA¹². Sin embargo, este efecto no ha sido observado en otras cohortes^{13,14}. No se dispone de datos

concluyentes sobre la asociación de un determinado genotipo y una progresión más rápida a sida, aunque se ha postulado que podría estar relacionada con el genotipo 1¹⁵.

Indicación del tratamiento

Si la coinfección VIH-VHC es detectada muy tempranamente en el curso de la infección por VIH, se aconseja realizar el tratamiento del VHC antes de iniciar el TARGA aunque en la práctica clínica esto sucede en muy pocas ocasiones. De hecho, actualmente la coinfección VIH y virus hepatotropos es criterio de inicio precoz del tratamiento antirretroviral. Sin embargo, si el paciente coinfectado presenta una inmunosupresión marcada (recuento de linfocitos T CD4+ < 200 células/ μ l), es aconsejable iniciar el TARGA antes de comenzar el tratamiento anti-VHC ya que si bien no se ha demostrado en estudios clínicos aleatorizados una clara asociación entre el nivel de linfocitos T CD4 y la respuesta al tratamiento de VHC, tampoco se ha establecido la eficacia del interferón pegilado y la ribavirina en pacientes con recuentos de CD4 por debajo de 200 células/ μ l¹⁶.

Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento de la hepatopatía VHC en un paciente infectado por el VIH debemos tener en cuenta:

1. *Respecto al VIH*. El paciente debe mantener una condición clínica estable (ausencia de infecciones oportunistas activas), virológica (viremia del VIH indetectable o baja,) e inmunológica (CD4 > 250 células/ml) y mantenerse bajo tratamiento antirretroviral estable o sin necesidad del mismo.
2. *Respecto al VHC*. Deberán cumplirse los mismos criterios de indicación de terapia que en pacientes no coinfectados: ARN-VHC positivo y alteración en la histología hepática. La biopsia hepática constituye la exploración básica estandarizada para el diagnóstico del estadio de fibrosis hepática. Sin embargo, es una técnica invasiva no exenta de potenciales problemas y complicaciones. Por ello, en los últimos años se han ido desarrollando diferentes técnicas no invasivas para el diagnóstico aproximado del grado de fibrosis hepática como es la elastografía^{17,18} o marcadores bioquímicos séricos (por ejemplo, Fibrotest, APRI, SHASTA, FIB4 y otros)¹⁹⁻²² que combinados pueden remplazar en muchas ocasiones en la práctica clínica rutinaria a la biopsia hepática. No obstante, la biopsia hepática continúa estando especialmente indicada en aquellos pacientes en los que hay dudas sobre la indicación del tratamiento y que además son difíciles de tratar como son los genotipos 1 o 4 con carga viral del VHC alta y poca motivación personal basal para un tratamiento largo y complejo como el del VHC.

3. *No existir contraindicaciones para el tratamiento anti-VHC.* Embarazo, antecedente de enfermedad psiquiátrica grave, cirrosis hepática descompensada, enfermedad cardíaca, diabetes mellitus o enfermedad tiroidea no controlada, o consumo activo de tóxicos.

Cabe destacar que aproximadamente un 50% de los pacientes coinfectados por VIH y VHC no cumplirán estos criterios para el inicio de tratamiento del VHC.

Diversos autores han planteado el potencial efecto que podrían tener los fármacos antirretrovirales, particularmente los inhibidores de la proteasa del VIH sobre el VHC y que el inicio del TARGA previo al tratamiento del VHC influiría positivamente en la respuesta al mismo. Sin embargo, hay datos discordantes, existiendo estudios que encuentran aumentos sostenidos¹⁴, o transitorios²³ en la carga viral del VHC en aquellos pacientes que iniciaban TARGA mientras que otros no encuentran ningún cambio²⁴. Un subestudio de los pacientes enrolados en el estudio ANRS HC02 RIBAVIC en el cual se incluyeron 379 pacientes coinfectados por VIH y VHC, de los cuales se encontraban recibiendo TARGA el 82,3% por una media de $4,3 \pm 3,3$ años, encontró, en aquellos pacientes que no recibían tratamiento antirretroviral, niveles más elevados de carga viral del VHC (media $6,07 \pm 0,71 \log_{10}$ UI/ml). Entre los pacientes del grupo de TARGA, la media de carga viral de VHC era significativamente menor en los 28 pacientes que recibían esquemas de 3 inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa que en los 99 que recibían esquemas basados en inhibidores no nucleosídicos y que en los 148 que recibían TARGA basado en inhibidores de la proteasa ($5,7 \pm 0,68 \log_{10}$, $5,68 \pm 0,86$ y $5,96 \pm 0,62$ UI/ml, respectivamente, $p=0,0358$)²⁵. Si bien está claramente demostrado que los niveles más elevados de carga viral del VHC se correlacionan con peor tasa de respuesta, diferencias tan pequeñas como las descritas en este subestudio del RIBAVIC no pueden identificarse como factores pronósticos de peor o mejor respuesta al tratamiento del VHC.

Por otra parte, existen controversias en la literatura médica acerca del impacto sobre la progresión de la fibrosis hepática en los pacientes coinfectados por VIH y VHC, de regímenes de TARGA basados en inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (en particular nevirapina) o en inhibidores de la proteasa. Macías et al²⁶ evidenciaron en un estudio de corte transversal que incluía 152 pacientes que los TARGA que incluían nevirapina estaban asociados con una progresión acelerada de la fibrosis hepática. Mientras que los que recibían esquemas basados en inhibidores de la proteasa, al igual que lo observado por Benhamou et al¹⁶, presentaban grados menores de fibrosis. Sin embargo un estudio realizado por Berenguer et al²⁷, de similares características que los mencionados previamente, reveló que los pacientes expuestos a nevirapina presentaban una progresión reducida de la fibrosis hepática. Grados más severos de fibrosis hepática tienen un impacto negativo en la tasa de respuesta al tratamiento de la hepatopatía por VHC, por lo cual serán necesarios estudios prospectivos con mayor número de pacientes para evaluar el verdadero impacto sobre la histología hepática de los inhibidores no nucleosídicos y de los inhibidores de la proteasa, a fin de poder realizar una recomendación basada en la evidencia sobre el esquema ideal a ser utilizado en los pacientes coinfectados.

En resumen, con la evidencia actual no es posible realizar una recomendación sobre la necesidad de iniciar TARGA previamente al inicio del tratamiento del VHC ni sobre el uso de esquemas basados en inhibidores de la proteasa o en inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa, debiendo tomarse esta decisión caso por caso según las características de cada paciente.

Tratamiento del VHC

El objetivo primario del tratamiento de la infección por VHC es la erradicación definitiva del virus (respuesta viral sostenida que se define como ARN del VHC no detectable a las 24 semanas tras suspender el tratamiento). Un objetivo secundario es la reducción en la progresión de la fibrosis hepática y del desarrollo de cirrosis y carcinoma hepatocelular. Tomando en cuenta los datos presentados previamente acerca de la posible menor tasa de recuperación de CD4 en los pacientes VIH-VHC coinfectados podría considerarse que otro objetivo secundario del tratamiento del VHC es limitar la interferencia que dicho virus podría producir en la respuesta inmunológica del individuo al TARGA.

Todos los pacientes coinfectados por VIH y VHC deben ser evaluados para recibir tratamiento para su infección hepática, considerando a nivel individual la relación riesgo/beneficio del mismo.

Desde el año 2004 y tras la publicación de 4 estudios prospectivos, aleatorizados y que comparan interferón pegilado alfa más ribavirina frente a interferón estándar más ribavirina se considera que es de elección para el tratamiento de la infección por el VHC en pacientes coinfectados por VIH el interferón pegilado alfa asociado a la ribavirina (análogo nucleosídico de la guanidina que es fosforilado intracelularmente) (tabla 1). De los 4 estudios, 2 utilizaban interferón pegilado alfa-2a y los otros 2 interferón pegilado alfa-2b siendo la tasa de respuesta al mismo oscilante según el estudio entre el 14 al 36% para el genotipo 1 y del 43 al 73% para los genotipos 2 y 3²⁸⁻³¹. Existe un solo estudio aleatorizado, prospectivo y multicéntrico que compara interferón pegilado alfa-2a frente a interferón pegilado alfa-2b en pacientes coinfectados por el VHC y el VIH³² (véase tabla 1). En este ensayo clínico se incluyeron un total de 182 pacientes, la mayoría de ellos eran hombres (72%), el 63% eran genotipo 1 o 4, el 30% tenían una biopsia hepática que mostraba un grado de fibrosis avanzada (puentes de fibrosis o cirrosis) y el 56% tenían basalmente más de 800.000 UI/ml de carga viral del VHC. La respuesta viral sostenida global en los pacientes incluidos en el estudio fue del 44% sin diferencias estadísticamente significativas entre las 2 opciones. Independientemente del tratamiento que recibieron los pacientes, si alcanzaban una respuesta viral precoz (RVP) (ARN del VHC negativo o al menos disminución de 2 logaritmos en la semana 12 de tratamiento) la posibilidad de respuesta viral sostenida (RVS) era del 64% (valor predictivo positivo del 64%), mientras que para los que no alcanzaban esta RVP la posibilidad de RVS era del 0% (valor predictivo negativo del 100%). Este punto se ha repetido en la mayoría de estudios por lo que actualmente se considera que los pacientes que no alcanzan una RVP deben de parar el tratamiento en esa semana 12 pues no tienen posibilidad de erradicación del VHC. En el análisis multivariado se

Tabla 1 Resultado de estudios prospectivos aleatorizados con interferón pegilado más ribavirina para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC en pacientes VIH

Autor, año	Tratamiento	Duración (semanas)	Número de casos	Respuesta virológica sostenida (%)		
				Global	Genotipos 1-4	Genotipos 2-3
Perrone et al, 2004 ²⁸ Estudio Ribavic	IFN α -2b (3 MU, 3 x semana)	48	207	18	NA	NA
	Ribavirina (0,8 g/d)					
	IFN α -2b PEG 12 kD (1,5 mcg/kg/semana)					
Laguno et al, 2004 ²⁹	Ribavirina (0,8 g/día)	48	205	26	NA	NA
	IFN α -2b (3 MU, 3 x semana)	24 ^a				
	Ribavirina (0,8-1,2 g/día)	48	43	21	7	47
	IFN α -2b PEG (100-150 mcg/semana)	24 ^a				
Chung et al, 2004 ³⁰ ACTG A5071	Ribavirina (0,8-1,2 g/día)	48	52	44	38	53
	IFN α -2a (6 MU 3 x semana, 12 semanas y 3MU 3 x semana, 36 semanas)					
	Ribavirina (1-1,2 g/día)	48	67	12	6	33
	IFN α -2a PEG (180 mcg/sem)					
	Ribavirina (0,6-1 g/día)	48	66	27	14	73
Torriani et al, 2004 ³¹ Estudio Apricot	IFN α -2a (3 MU, 3 x semana)					
	Ribavirina (0,8 g/día)	48	289	12	7	20
	IFN α -2a PEG (180 mcg/semana)					
	Ribavirina (0,8 g/día)	48	290	40	29	62
Laguno et al, 2009 ³²	IFN α -2a PEG (180 mcg/semana)					
	Placebo	48	289	20	14	36
	IFN α -2b PEG (100-150 mcg/semana)					
	Ribavirina (0,8-1,2 g/día)	48	86	42	27	32
	IFN α -2a PEG (180 mcg/semana)					
	Ribavirina (0,8-1,2 g/día)	48	96	46	61	70

^a 24 semanas de tratamiento si: genotipo 2 o 3 y ARN-VHC basal < 800.000 UI/ml. IFN: interferón; MU: millones de unidades; NA: no disponible; PEG: pegilado; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

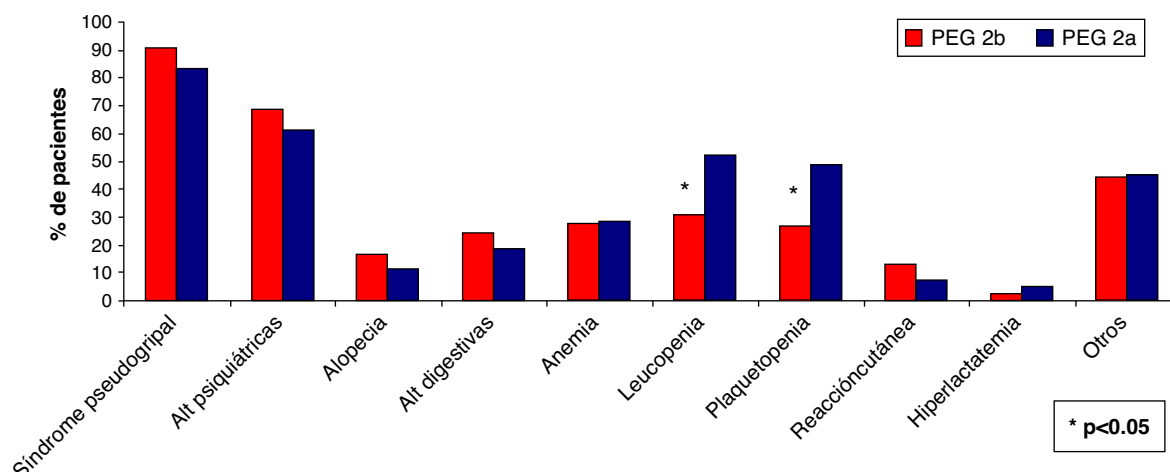


Figura 1 Porcentaje de efectos adversos en el estudio Peg alfa2-a frente a Peg alfa2-b más Ribavirina en pacientes coinfectados por el VHC y el VIH. (32).

podieron identificar 3 factores independientes relacionados con una mayor tasa de RVS: genotipos 2 o 3, género masculino y edad menor de 40 años. Finalmente, más del 95% de los pacientes desarrollaron algún efecto adverso relacionado con la medicación empleada pero solo el 10% abandonaron el tratamiento por este motivo (fig. 1).

Aunque no se ha evaluado a través de protocolos clínicos aleatorizados, datos de diferentes estudios indicarían que el uso de dosis de ribavirina adecuadas al peso corporal (800 a 1.200 mg/día), no se asocian a una mayor tasa de efectos adversos pero sí a una mejor tasa de respuesta³³. La dosis de interferón pegilado alfa-2a es de 180 mcg/semana y las del interferón pegilado alfa-2b de 1,5 mcg/kg/semana. De forma general y dado que la eficacia de tratamientos acortados para VHC no ha sido correctamente evaluada en pacientes coinfectados, la duración recomendada es de 48 semanas incluyendo a aquellas infecciones por genotipos 2 o 3³⁴. Sin embargo, y a pesar de que no existen estudios prospectivos aleatorizados al respecto, algunos autores opinan, por extrapolación a los pacientes mono infectados por el VHC, que en los genotipos 2 o 3 en que se obtiene negativización del ARN del VHC en la semana 4 pueden ser suficientes 24 semanas de tratamiento. Por el contrario, los genotipos 1 o 4 con carga viral del VHC en semana 12 positiva pero con disminución de al menos 2 logaritmos con respecto al basal (respondedores lentos) se pueden beneficiar de alargar el tratamiento más de 48 semanas³⁵.

Monitorización del tratamiento

Los pacientes deberán ser evaluados antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas las primeras 4 semanas del mismo y, a ser posible, de forma mensual hasta finalizarlo.

En el momento basal la evaluación clínica debe incluir: historia clínica completa con especial énfasis en análisis de posibles trastornos psiquiátricos subyacentes como depresión, enfermedad cardíaca, renal o pulmonar; estudio del estado hepático mediante ecografía abdominal y punción aspirativa para el cribado de otras causas de hepatopatía o hepatocarcinoma si procede; análisis de sangre que incluya hemograma, enzimas hepáticas, marcadores de

función renal, glucemia, autoanticuerpos y función tiroidea; prueba de embarazo en mujeres. En las visitas de seguimiento es importante realizar una anamnesis dirigida hacia la aparición de efectos adversos, así como una analítica completa para descartar problemas hematológicos o bioquímicos. Se recomienda determinar el recuento de linfocitos CD4 y la viremia del VIH al mes de iniciar la terapia y cada 3 meses durante el resto del tratamiento. La carga viral del VHC (ARN-VHC) debe determinarse en el momento basal, a las 4 semanas (valoración de la respuesta viral rápida), a la semana 12 (valoración de la respuesta viral precoz) y a las semanas 24, 48 y 24 semanas después de parar el tratamiento.

Finalmente, es importante asegurar al paciente durante todo el tratamiento el suficiente soporte psicológico y social que facilite la adherencia correcta al tratamiento.

Efectos adversos del tratamiento

El manejo del paciente con hepatitis crónica C que recibe tratamiento con interferón y ribavirina es relativamente complejo. Es indispensable controlar de cerca al paciente, además de instruirlo acerca de cómo utilizar los fármacos e informarle de los posibles efectos de éstos. Los pacientes, que frecuentemente estaban asintomáticos y se encontraban bien antes del tratamiento, dejan de estarlo cuando lo inician.

Los efectos adversos del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina son muy frecuentes (90%), y aproximadamente el 12-52% de los pacientes en estudios clínicos interrumpen la terapia anti-VHC tempranamente por la aparición de los mismos, ocurriendo efectos adversos severos entre el 17 y el 29%. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen fatiga, depresión, irritabilidad, insomnio, cuadro pseudogripal (cefalea, mialgias, escalofríos, fiebre), pérdida de peso, alopecia, anemia (hemolítica en relación con la ribavirina) y mielosupresión³⁶ (tabla 2). Algunos efectos adversos son más graves y pueden ser permanentes si bien, afortunadamente, son muy poco frecuentes. Entre ellos se han descrito alteraciones tiroideas, diabetes, trastornos psiquiátricos, incluida autólisis, exacerbación de

Tabla 2 Efectos adversos del tratamiento combinado con interferón y ribavirina**Atribuidos al interferón***Frecuentes y generalmente leves*

Seudogripales: fiebre, cefalea, escalofríos, artralgias, dolor muscular

Generales: astenia, anorexia, adelgazamiento, impotencia

Neuropsiquiátricos: apatía, dificultad de concentración, irritabilidad, mal humor, insomnio, depresión leve

Digestivos: anorexia, náuseas, diarrea

Cutáneos: exantema, alopecia, eritema local

De laboratorio: granulocitopenia, trombocitopenia, aumento de triglicéridos

Más graves pero menos frecuentes o raros

Neuropsiquiátricos: depresión mayor, intento de suicidio, suicidio, psicosis, delirio, confusión, ataxia, convulsiones, alteraciones extrapiramidales

Inmunológicos: tiroiditis (hipo o hipertiroidismo), exacerbación de una enfermedad autoinmunitaria, psoriasis, sarcoidosis, fibrosis intersticial pulmonar, diabetes

Miscelánea: retinopatía, aplasia medular, impotencia, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus

Atribuidos a la ribavirina

Anemia hemolítica, tos seca, intolerancia digestiva, hiperuricemia

Teratogenicidad potencial

enfermedades autoinmunes diversas, psoriasis grave, sarcoidosis, retinopatía y neumonitis intersticial.

La anemia es de tipo hemolítica y comienza a desarrollarse casi inmediatamente de iniciada la terapia y se vuelve más pronunciada después de 4 a 6 semanas, produciendo generalmente disminuciones de 2 a 3 g/dl en los niveles de hemoglobina³⁶. La anemia es secundaria a toxicidad directa de la ribavirina y por lo tanto es reversible con la interrupción del fármaco.

La terapia con interferón alfa y su formulación pegilada se ha asociado con tasas elevadas de efectos adversos en el sistema nervioso central. Generalmente los pacientes presentan síntomas que se superponen con los que se observan en la depresión mayor, como anhedonia, fatiga, anorexia, dificultad para la concentración y trastornos del sueño³⁷.

Los mecanismos a través de los cuales el interferón produce síntomas depresivos son especulativos, se postula que podrían estar asociados a trastornos en los sistemas adrenérgicos, serotoninérgicos y neuroendocrinos³⁸.

En un estudio descriptivo retrospectivo realizado en España, en pacientes coinfectados por VIH-VHC en tratamiento con interferón alfa y ribavirina se observó una frecuencia del 40% de síntomas depresivos (valorados por el médico tratante, no por escalas psiquiátricas). Siendo este porcentaje mayor al observado en pacientes mono infectados por VHC en tratamiento para este virus³⁹. Existe buena respuesta al tratamiento de los mencionados trastornos neuropsiquiátricos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

El efavirenz presenta hasta en un 52% de los casos efectos adversos sobre el sistema nervioso central, que incluyen somnolencia, amnesia, insomnio, confusión, agitación, alucinaciones y pesadilla. Estos síntomas generalmente remiten entre 2 y 4 semanas después de haber iniciado el TARGA.

Se ha mencionado en estudios clínicos la posibilidad de potenciación de los efectos neuropsiquiátricos del efavirenz y del interferón en caso de su administración conjunta³⁹ y la frecuencia más elevada de síntomas depresivos en los pacientes coinfectados en tratamiento para el VHC que reciben de forma concomitante efavirenz. No obstante, el uso conjunto de interferón y efavirenz no está contraindicado especialmente en pacientes estables y con buena tolerancia previa a efavirenz, debiendo realizar un seguimiento estricto de los pacientes para detectar tempranamente la aparición de síntomas neuropsiquiátricos.

En definitiva, los efectos adversos relacionados con el interferón pegilado y la ribavirina van a ser muy frecuentes (en más del 90% de los pacientes) si bien la gran mayoría de ellos son manejables y controlables médicamente. Es fundamental que este manejo corra a cargo de personal sanitario experto y con experiencia en este campo para minimizar el número de pacientes que abandonará el tratamiento por este motivo. La correcta selección del paciente y su adecuado seguimiento durante el tratamiento permitirá detectar precozmente los efectos adversos y tratarlos de forma apropiada: eritropoyetina para la anemia importante, factor estimulante de colonias de granulocitos en la leucopenia severa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para la depresión y otras manifestaciones neuropsicológicas, paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos para el síndrome pseudogripal, etc.

Interacciones del tratamiento antirretroviral y el tratamiento anti-VHC

Las interacciones medicamentosas son de orden esencialmente farmacodinámicas a nivel intracelular. Muchas de estas interacciones han sido objeto de estudios en diferentes protocolos para conocer mejor los mecanismos que las producen, especialmente los relacionados con la RBV. Un resumen de las principales interacciones se detalla en la [tabla 3](#).

La ribavirina es un análogo nucleosídico de la guanosina, presenta actividad *in vitro* contra numerosos virus ADN y ARN. Se han demostrado interacciones entre inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa del VIH y el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina. Particularmente se ha demostrado *in vitro* que la ribavirina puede antagonizar o promover el metabolismo intracelular de otros análogos nucleosídicos inhibidores de la transcriptasa inversa⁴⁰, como es el caso de la didanosina (ddI). La ribavirina en presencia de ddI conducirá a un aumento de la actividad antiviral de ddI pero también aumenta la posibilidad de presentar toxicidad en ocasiones muy severa⁴¹⁻⁴³. El primer estudio que evaluó el uso combinado de ribavirina y ddI no encontró aumento de la frecuencia de pancreatitis o de neuropatías periféricas⁴⁴. Sin embargo, posteriormente numerosos estudios evidenciaron no sólo una alta frecuencia de efectos secundarios, sino también de efectos graves, con el desarrollo de acidosis láctica, llevando en

Tabla 3 Interacciones entre antirretrovirales e interferón pegilado y ribavirina

Asociación RBV + análogos nucleosídicos	Efectos principales Riesgo principal = TM	Resultado
RBV + ddI	TM +++	Acidosis láctica
RBV + d4T	TM ++	Pancreatitis Pérdida de peso
RBV + ddI + d4T	TM ++++	Lipoatrofia
RBV + ABC	TM +/-	¿Disminución tasa de RVS?
RBV + ZDV	TM +	Anemia, neutropenia
PEG IFN + ZDV	Anemia, neutropenia	Posible; intentar evitar
PEG IFN + EFV	Depresión. Irritabilidad. Trastornos del sueño	Posible

ABC: abacavir; d4T: estavudina; ddI: didanosina; EFV: efavirenz; PEG IFN: interferón pegilado; RBV: ribavirina; RVS: respuesta viral sostenida; SNC: sistema nervioso central; TM: toxicidad mitocondrial; ZDV: zidovudina.

algunos casos al fallecimiento del paciente y por todo ello en el momento actual esta combinación está claramente desaconsejada⁴¹⁻⁴³.

El d4T es un análogo timidínico muy utilizado antaño pero actualmente su uso es casi anecdótico en nuestro medio por un problema de toxicidad. Sus efectos adversos más frecuentes derivan de su toxicidad a nivel mitocondrial (al inhibir la γ -ADN polimerasa de la mitocondria celular) y son principalmente neuropatía periférica, lipodistrofia, acidosis láctica (contraindicada su combinación con ddI en mujeres embarazadas) y hepatotoxicidad. Su uso combinado con interferón y ribavirina debería ser evitado si existen otras opciones terapéuticas, dado el potencial riesgo incrementado de acidosis láctica, lipoatrofia y pérdida de peso.

La zidovudina (ZDV) fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento del VIH/sida. Es un análogo timidínico de la transcriptasa inversa que al igual que los demás integrantes de esta familia deber ser fosforilado intracelularmente para que sea activo. El efecto adverso más importante de la ZDV es la mielosupresión, resultando en anemia macrocítica y neutropenia. Como se mencionó previamente, la anemia es un importante efecto secundario del tratamiento del VHC, siendo la ribavirina el principal responsable de la misma. El uso concomitante de ZDV y ribavirina se ha asociado a tasas más elevadas de anemia, reducciones de dosis de ribavirina (lo cual impacta negativamente en la respuesta al tratamiento) y mayor uso de eritropoyetina. El interferón produce supresión de la médula ósea conduciendo a anemia, leucopenia y trombocitopenia⁴⁵. Al igual que con la ribavirina el uso simultáneo de ZDV e interferón produce la sumatoria de sus efectos secundarios a nivel hematológico, por lo cual su combinación debe evitarse en la medida de lo posible. Si otro régimen de antirretrovirales puede ser prescrito (basados en la tolerabilidad y la resistencias del VIH), la interrupción de ZDV previa al inicio del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina debe ser considerada; en caso de que la ZDV no se suspenda, se deberá realizar un seguimiento muy cercano de los niveles de hemoglobina séricos³⁶.

En mayo de 2007, el grupo francés RIBAVIC describió una asociación entre los esquemas antirretrovirales que contenían abacavir (ABC) y la falta de respuesta viral temprana. Desde entonces, se han presentado varios estudios con resultados discordantes; Vispo et al⁴⁶ pusieron de manifiesto en estudios multicéntricos retrospectivos el impacto

negativo del ABC en la tasa de respuesta viral sostenida (RVS); por otro lado, el grupo de Pineda⁴⁷ no encontró diferencias en la frecuencia de RVS entre pacientes que recibían o no regímenes antirretrovirales que contenían ABC. El grupo catalano-balear de estudio de la coinfección VIH-VHC realizó también un estudio retrospectivo de 244 pacientes tratados con interferón pegilado y ribavirina, no encontrando asociación entre el uso de ABC y falta de respuesta al tratamiento del VHC⁴⁸. Se postula que esta interacción se produciría por un mecanismo de tipo competitivo en las cinasas celulares y dicha competición nociva quedaría subsanada si la dosis de ribavirina que se utiliza es elevada. En definitiva, siempre que la ribavirina se use a dosis altas o sencillamente ajustada al peso tal y como se recomienda actualmente, se evitará el problema de la interacción con ABC y solo en los casos de dosis baja de ribavirina como antaño puede evidenciarse clínicamente el problema.

Nuevos aspectos de la hepatitis C en pacientes infectados por VIH

En la actualidad existen 3 aspectos nuevos en el planteamiento de la hepatitis C en pacientes VIH que se deben tener en cuenta: 1) brotes epidémicos de hepatitis aguda; 2) marcadores farmacogenéticos relacionados con la respuesta al tratamiento así como con el aclaramiento espontáneo del VHC tras la infección aguda, y 3) nuevas moléculas antivirales frente al VHC.

1. **Brotes epidémicos de hepatitis aguda por VHC en pacientes VIH.** Desde hace unos años, se han ido describiendo brotes de hepatitis aguda en pacientes varones infectados por el VIH a partir de relaciones homosexuales^{49,50}. En estos casos, la European AIDS Clinical Society recomienda tratamiento precoz aunque se aconseja esperar las primeras 12 semanas tras la infección para verificar un posible aclaramiento del VHC espontáneo. Si la fecha de exposición no es conocida se recomienda solo esperar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento a no ser que en esas 4 semanas disminuya más de 2 log la carga viral plasmática del VHC en cuyo caso se podría esperar la evolución espontánea virológica las siguientes semanas 8 y 12. Si el ARN del VHC se mantiene positivo en semana 12, se indicaría tratamiento^{50,51}. Aunque el tiempo total

del tratamiento, así como el uso de RBV en estos casos, está en controversia, la mayoría de expertos recomienda el uso de interferón pegilado más ribavirina durante 24 semanas. Con ello se obtiene una RVS de alrededor del 60-75%^{50,51}, aunque en otras series este porcentaje puede ser tan bajo como del 50%.

2. *Marcadores farmacogenéticos relacionados con la respuesta al tratamiento así como con el aclaramiento espontáneo del VHC tras la infección aguda.* Recientemente se ha publicado que el locus genético de la interleucina 28B (IL28B) tiene una importancia central en la patogenia de la infección por el VHC. Polimorfismos genéticos cercanos al gen de IL28B predicen el aclaramiento espontáneo tras la infección aguda por VHC, la posibilidad de respuesta al tratamiento anti-VHC, así como la diferencia entre las tasas de respuesta con interferón pegilado más ribavirina entre caucásicos y afroamericanos⁵². Estos resultados inicialmente se comprobaron entre los pacientes mono infectados por el VHC si bien también se han corroborado ya en coinfectados por VIH-VHC. En los coinfectados, se han publicado varios estudios y en 2 de ellos se constata la importancia de estos polimorfismos en la predicción de la respuesta al tratamiento del VHC genotipo 1 pero no en los genotipos 2 o 3, mientras que en el tercero no se evidencia esta predicción en el tratamiento de la hepatitis aguda^{53,54}. El hallazgo de este marcador genético y su clara implicación en la clínica es un excelente ejemplo de la aplicación directa de la ciencia básica a la práctica médica habitual.
3. *Nuevas moléculas antivirales frente al VHC.* Avances en la biología molecular han conducido al desarrollo de nuevas moléculas dirigidas contra proteínas específicas virales del ciclo viral del VHC. Estas moléculas se llaman colectivamente antivirales de acción directa (AAD), pertenecen a inhibidores de proteasas (codificadas por los genes NS3/NS4A) o inhibidores de polimerasas (codificadas por el gen NS5B) y se encuentran en varias fases de desarrollo clínico. Las 2 moléculas AAD que ya se encuentran en fase III de desarrollo clínico son telaprevir (VX-950) y boceprevir (SCH-503034). Los datos disponibles del tratamiento triple anti-VHC incluyendo interferón pegilado, ribavirina más una de estas moléculas en pacientes mono infectados por el VHC son realmente muy prometedores en términos de mayor tasa de RVS si bien también es de esperar una mayor toxicidad con respecto al tratamiento doble estándar⁵⁵⁻⁵⁸. Hasta el momento, no se dispone de información sobre el uso de estas terapias triples en coinfectados VIH-VHC si bien ya hay algún ensayo clínico en marcha al respecto y se esperan los resultados en los próximos meses. El uso de estas nuevas moléculas es de especial interés en pacientes coinfectados por el VIH y el VHC pues ellos suelen tener cargas virales del VHC más altas y menor actividad del interferón que los pacientes mono infectados por el VHC. Además, la polifarmacia propia de los pacientes VIH se verá incrementada por esta terapia triple anti-VHC con la consiguiente posibilidad de interacciones farmacológicas potencialmente significativas. No debemos olvidar que los pacientes infectados por el VIH con gran frecuencia utilizan ritonavir, un inhibidor de proteasa del VIH que inhibe potentemente el metabolismo de fármacos

que usen el citocromo P450, mientras que por el contrario el uso de no nucleósidos como efavirenz o nevirapina son potentes inductores de este metabolismo. Si bien estas interacciones no tienen por qué ser necesariamente negativas, deben ser estudiadas para un manejo correcto de las mismas. Adicionalmente, existe una lista creciente de posibles mutaciones del VHC que confieren resistencia a estas moléculas si bien el impacto clínico de las mismas está por definir⁵⁸.

Finalmente, no se conoce si la presencia de los polimorfismos genéticos IL28B tiene alguna influencia en las tasas de respuesta al tratamiento del VHC cuando éstos consisten en terapias triples que incluyen a estas nuevas moléculas AAD⁵⁹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rockstroh J, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso M, Reiss P, et al. Influence of hepatitis C coinfection on HIV disease progression within the EuroSIDA Cohort [abstract F12/4]. 9th European AIDS Conference. Warsaw, Poland, 25-29 October, 2003.
2. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19:593-601.
3. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snyderman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32:492-7.
4. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.
5. Martinez E, Milinkovic A, Buira E, De Lazzari E, Leon A, Larrousse M, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med*. 2007;8:251-8.
6. Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, Rey D, Bentata M, et al. Liver-related mortality in human immunodeficiency virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat*. 2007;14:183-8.
7. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol*. 2006;44:S28-34.
8. 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. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30:1054-8.
9. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, Del Olmo JA, Garcia-Bengoechea M, Hernandez-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired HCV with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol*. 1997;26:1-5.
10. Sterling RK, Wegelin JA, Smith PG, Stravitz RT, Luketic VA, Fuchs M, et al. Similar progression of fibrosis between HIV/HCV-infected and HCV-infected patients: analysis of paired liver biopsy samples. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:1070-6.

11. Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch Intern Med.* 2000;160:3365-73.
12. Rauch A, Gaudieri S, Evison J, Nolan D, Cavassini M, Weber R, et al. Low current and nadir CD4+ T-cell counts are associated with higher hepatitis C virus RNA levels in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther.* 2008;13:455-60.
13. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA.* 2002;288:199-206.
14. Chung RT, Evans SR, Yang Y, Theodore D, Valdez H, Clark R, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. *AIDS.* 2002;16:1915-23.
15. Sabin CA, Telfer P, Phillips AN, Bhagani S, Lee CA. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus disease progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis.* 1997;175:164-8.
16. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology.* 2001;34:283-7.
17. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:343-50.
18. Ziol M, Handra-Luca A, Kettaneh A, Christidis C, Mal F, Kazemi F, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:48-54.
19. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43:1317-25.
20. Al-Mohri H, Cooper C, Murphy T, Klein MB. Validation of a simple model for predicting liver fibrosis in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *HIV Med.* 2005;6:375-8.
21. Kelleher TB, Mehta SH, Bhaskar R, Sulkowski M, Astemborski J, Thomas DL, et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV co-infected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *J Hepatol.* 2005;43:78-84.
22. Larrousse M, Laguno M, Sagarra M, De Lazzari E, Martinez E, Blanco JL, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis in HIV/HCV-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:304-11.
23. 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 the early phases of combination antiretroviral treatment. *J Infect Dis.* 2000;181:2033-6.
24. Kottlil S, Jagannatha S, Lu A, Liu S, McLaughlin M, Metcalf JA, et al. Changes in hepatitis C viral response after initiation of highly active antiretroviral therapy and control of HIV viremia in chronically co-infected individuals. *HIV Clin Trials.* 2004;5:25-32.
25. Bani-Sadr F, Goderel I, Morand P, Payan C, Lunel F, Pol S, et al. High hepatitis C virus viral load in HIV/hepatitis C virus-co-infected patients: a different influence of protease inhibitor and non-protease inhibitor-based HAART? *AIDS.* 2007;21:1645-8.
26. Macías J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, Saez C, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS.* 2005;19:621-3.
27. Berenguer J, Bellón JM, Miralles P, Alvarez E, Castillo I, Cosin J, et al. Association between exposure to nevirapine and reduced liver fibrosis progression in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis.* 2008;46:137-43.
28. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alpha-2b vs standard interferon alpha-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2839-48.
29. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS.* 2004;18:F27-36.
30. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med.* 2004;351:451-9.
31. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia J, Lazzari 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.
32. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology.* 2009;49:22-31.
33. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat.* 2006;13:683-9.
34. Sulkowski MS. Viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatol.* 2008;48:353-67.
35. European AIDS Clinical Society. Guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C co-infection in HIV-infected adults (version 5) [consultado 14/4/2010]. Disponible en: <http://www.europeanaidscinicalociety.org/guidelinespdf/3.Chronic-Hepatitis.B.&.C.pdf>.
36. Laguno M, Sanchez-Tapias JM, Murillas J, Forns X, Blanco JL, Martinez E, et al. Advances in the diagnosis and treatment of hepatitis C virus infection in patients with and without HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:32-40.
37. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry.* 2000;157:867-76.
38. Zidar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locala JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alfa, and depression. *Hepatology.* 2000;31:1207-11.
39. Laguno M, Blanch J, Murillas J, Blanco JL, Leon A, Lonca M, et al. Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther.* 2004;9:905-9.
40. Brinkman K, Kakuda TN. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: a looming obstacle for long-term antiviral therapy? *Curr Opin Infect Dis.* 2000;13:5-11.
41. Balzarini J, Lee CK, Herdewijn P, de Clercq E. Mechanism of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2',3'-dideoxyinosine against human immunodeficiency virus. *J Biol Chem.* 1991;266:21509-14.
42. Laguno M, Milinkovic A, de Lazzari E, Murillas J, Martinez E, Blanco JL, et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther.* 2005;10:423-9.
43. Kakuda TN, Brinkman K. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet.* 2001;357:1802-3.
44. Japour AJ, Lertora JJ, Meehan PM, Erice A, Connor JD, Griffith B, et al. A phase-I study of the safety, pharmacokinetics, and

- antiviral activity of combination didanosine and ribavirin in patients with HIV-1 disease. AIDS Clinical Trials Group 231 Protocol Team. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;13:235-46.
45. Kowdley KV. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39 Suppl 1: S3-8.
46. Vispo E, Barreiro P, Pineda J, Mira J, Mira J, Maida I, Martin-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.
47. Pineda JA, Mira JA, de los Santos Gil I, Valera-Bestard B, Rivero A, Merino D, et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:1347-54.
48. Laufer N, Laguno M, Perez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther*. 2008;13:953-7.
49. Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS*. 2009;23:1-7.
50. Vogel M, Rockstroh JK. Treatment of acute hepatitis C in HIV infection. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:4-9.
51. Dionne-Odom J, Osborn MK, Radziewicz H, et al. Acute hepatitis C and HIV coinfection. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:775-83.
52. Ahlenstiel G, Booth DR, George J. IL28B in hepatitis C infection: translating pharmacogenomics into clinical practice. *J Gastroenterol*. 2010;45:903-10.
53. Rallon NI, Naggie S, Benito JM, Medrano J, Restrepo C, Goldstein D, et al. Association of a single nucleotide polymorphism near the interleukin-28B gene with response to hepatitis C therapy in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2010;24:23-9.
54. Nischalke HD, Vogel M, Michalk M, Mauss S, Baumgarten A, Naumann U, et al. Genetic variation in IL28B rs 12979860 and response to HCV-specific treatment in HIV/HIV co-infected patients. *J Hepatol*. 2010;52:S453.
55. Gentile I, Carleo MA, Borgia F, Castaldo G, Borgia G. The efficacy and safety of telaprevir – a new protease inhibitor against hepatitis C virus. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19:151-9.
56. McHutchison JG, Manns MP, Muir A, Terrault N, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. PROVE 3 final results and 1-year durability of SVR with telaprevir-based regimen in hepatitis C genotype 1-infected patients with prior non-response, viral breakthrough or relapse to peginterferon-alfa-2a/b and ribavirin therapy [abstract 66]. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009). Boston, October 30-November 1, 2009.
57. Marcellin P, Forns X, Gooser T, Ferenci P, Nevens F, Carosi G, et al. Virological analysis of patients receiving telaprevir administered q8h or q12h with peginterferon-alfa-2a or -alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C: study C208 [abstract 194]. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD. 2009). Boston, October 30-November 1, 2009.
58. Kwo PY, Lawitz E, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. High Sustained Virologic Response (SVR) in Genotype 1 (G1) null responders to peg-interferon alfa-2b (P) plus ribavirin (R) when treated with Boceprevir (Boc) combination therapy [abstract 62]. 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD. 2009). Boston, October 30-November 1, 2009.
59. Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, Hanzelka B, Muh U, Welker M, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology*. 2007;132:1767-77.