

Frecuencia y factores predictivos de hepatotoxicidad en pacientes que reciben terapia antirretroviral

Raquel Lana, Marina Núñez, Juan Luis Mendoza y Vicente Soriano

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Carlos III. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.



FUNDAMENTO: El beneficio de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) puede verse limitado por la aparición de hepatotoxicidad. La frecuencia de esta complicación con las distintas combinaciones de fármacos y los factores que propician su aparición no se conocen bien.

PACIENTES Y MÉTODO: Estudio retrospectivo de todos los pacientes sin experiencia previa a los antirretrovirales que iniciaron TARGA entre enero de 1997 y enero de 2000 en un hospital de Madrid. La hepatotoxicidad se definió por una elevación de la cifra de transaminasas.

RESULTADOS: Se incluyó a un total de 91 pacientes. De ellos, 36 (40%) eran ex-adictos a drogas por vía parenteral, 35 (38%) homosexuales y 20 (22%) heterosexuales. Un total de 43 (47%) estaban coinfectados por algún virus hepatotrópico (42% virus de la hepatitis C [VHC], 8% virus de la hepatitis B [VHB]). El tratamiento consistió en dos nucleósidos más un inhibidor de la proteasa (IP) en 48 sujetos o bien un no nucleósido en 50. Tres pacientes recibieron dos nucleósidos, un IP y un no nucleósido. Las características basales de los pacientes eran similares en los diferentes grupos de tratamiento. En 30 individuos (31%) se produjo hepatotoxicidad. Aunque fue transitoria en el 80%, ocurrieron formas graves en 10 (11%). La hepatotoxicidad grave fue más frecuente en las personas coinfectadas por VHC y/o VHB (riesgo relativo [RR], 10,36; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,38-77,56; $p = 0,03$). La ingestión elevada de alcohol también se asoció con una mayor frecuencia de hepatotoxicidad (RR, 3,35; IC del 95%, 2,43-4,62; $p = 0,01$). No se objetivaron diferencias en cuanto al tipo de medicación antirretroviral. La hiperbilirrubinemia aislada (27%) se asoció al uso de indinavir (RR, 3,61; IC del 95%, 1,81-7,21; $p < 0,001$).

CONCLUSIONES: Un tercio de los pacientes que inician TARGA desarrollan hepatotoxicidad, sin diferencias apreciables en frecuencia o gravedad al comparar las distintas combinaciones de antirretrovirales. La coinfección por VHB y/o VHC, así como la ingestión elevada de alcohol representan los principales factores predictivos de hepatotoxicidad.

Palabras clave: VIH. Tratamiento antirretroviral. Toxicidad hepática. Hepatitis C.

Rate and risk factors of liver toxicity in patients receiving antiretroviral therapy

BACKGROUND: The benefit of highly active antiretroviral therapy (HAART) may be limited by the development of liver toxicity. The prevalence and risk factors of this complication using different antiretroviral drug combinations are not well known.

PATIENTS AND METHOD: Clinical charts of HIV-infected patients, previously naive for antiretroviral drugs, starting HAART between January 1997 and January 2000 were reviewed. Liver toxicity was scored according to increases in liver enzymes.

RESULTS: HIV infection had been acquired by intravenous drug use in 36 (40%) of 91 subjects recruited in the study. The rest had been infected through homosexual (38%) or heterosexual contact (22%). Overall, 43 patients (47%) were coinfecting with hepatitis C (42%) and/or B (8%) viruses. Antiretroviral therapy included protease inhibitors (PI) plus two nucleosides in 48 individuals and non-nucleosides in 50. Baseline characteristics were similar across the different treatment groups. Liver toxicity was recorded in 30 (31%) subjects, and it was severe in 10 (11%). Cytolysis was the predominant pattern (28), while only one case of cholestasis and one with a mixed pattern were recorded. Coinfection with hepatitis B and/or C viruses was associated with liver toxicity (RR: 10.36; 95% CI, 1.38-77.56; $p = 0.03$) as was a high alcohol intake (RR: 3.35; 95% CI, 2.43-4.62; $p = 0.01$). No differences in the rate of hepatotoxicity were found when comparing PI and non-nucleoside containing regimens. The development of isolated hyperbilirubinemia (27%) was strongly associated with the use of indinavir (RR: 3.61; 95% CI, 1.81-7.21; $p < 0.001$).

CONCLUSIONS: Liver toxicity occurs in about one third of HIV-infected patients after initiating HAART, regardless of the drugs used, yet it is commonly mild and transient. A high alcohol intake and a coinfection with HCV/HBV constitute the most important predictive factors.

Key words: HIV. Liver toxicity. Antiretroviral therapy. Hepatitis C.

Med Clin (Barc) 2001; 117: 607-610

Correspondencia: Dr. V. Soriano.
Nueva Zelanda, 54, 4.º B. 28035 Madrid.
Correo electrónico: vsoriano@dragonet.es

Recibido el 19-3-2001; aceptado para su publicación el 10-7-2001.

El uso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha mejorado considerablemente el pronóstico de las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹; sin embargo, este tratamiento no está exento de efectos secundarios^{2,3}. La hepatotoxicidad a menudo obliga a retirar la medicación, especialmente en presencia de la coinfección por los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC)⁴. La principal vía de transmisión del VHC es la parenteral, de modo que existe una alta prevalencia de coinfección VIH/VHC en adictos a drogas por vía parenteral, que oscila entre el 75 y el 90% según las series⁵. La coinfección por el VIH y el VHB es menos frecuente (5-15%)⁶.

El papel de los distintos antirretrovirales en el desarrollo de hepatotoxicidad es controvertido⁷⁻⁹. Mientras que algunos autores atribuyen a los inhibidores de la proteasa un mayor potencial hepatotóxico, otros no han corroborado esta asociación. Por otra parte, apenas hay datos sobre la frecuencia de hepatotoxicidad en pacientes tratados con combinaciones libres de inhibidores de la proteasa que incluyen no nucleósidos, que son las pautas más utilizadas actualmente¹⁰.

El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de hepatotoxicidad y los factores predictivos de la misma tras la instauración de TARGA en un grupo de pacientes positivos para el VIH sin exposición previa a fármacos antirretrovirales.

Pacientes y métodos

Diseño y población

Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo, en el que se analizó una cohorte de pacientes infectados por el VIH atendidos en las consultas externas de un centro de referencia para VIH/sida de Madrid. Se incluyó a todos los pacientes infectados por el VIH, sin experiencia previa a los antirretrovirales, que iniciaron TARGA entre enero de 1997 y enero de 2000. El análisis comprendió el período de los 9 primeros meses de tratamiento.

Metodología

Se recogió la siguiente información de la historia clínica: antecedentes epidemiológicos (edad, sexo, vía de transmisión del VIH), uso de otros fármacos hepatotóxicos, consumo elevado de alcohol (> 60 g/día), serología frente al VHB y VHC, fecha de inicio de

TARGA y fármacos utilizados, efectos secundarios, fecha de suspensión del tratamiento y causa de la misma. Se recogieron también los siguientes resultados de laboratorio: recuento de linfocitos CD4+ (número absoluto y porcentaje), carga viral del VIH, aspartato aminotransferasa (GOT), alanina aminotransferasa (GPT), fosfatasa alcalina, bilirrubina, al inicio y en los controles sucesivos, que se realizaron cada tres meses hasta el noveno mes de tratamiento. De acuerdo con la escala de toxicidad hepática del AIDS Clinical Trials Group (ACTG)¹¹, en los pacientes con valores de transaminasas basales dentro de límites normales, se consideró el desarrollo de toxicidad hepática cuando la GOT y la GPT se elevaron por encima de los límites superiores de la normalidad (LSN). Los grados se definieron como: grado 0 (1,1-1,25 veces el LSN), grado 1 (1,26-2,5 veces el LSN), grado 2 (2,6-5 veces el LSN), grado 3 (5,1-10 veces el LSN) y grado 4 (> 10 veces el LSN). Para evitar una sobrestimación de la hepatotoxicidad a expensas de los individuos con transaminasas basales elevadas, en estos pacientes los cambios se calcularon con respecto a los valores basales (VB), de acuerdo con otros autores⁸: grado 0 (1,1-1,25 veces el VB), grado 1 (1,26-2,5 veces el VB), grado 2 (2,6-3,5 veces el VB), grado 3 (3,6-5 veces el VB) y grado 4 (> 5 veces el VB). Se consideró hepatotoxicidad leve el grado 0, moderada los grados 1 y 2, y grave los grados 3 y 4. Cuando los valores de GOT y GPT eran discordantes, se tomó el valor más alto.

Los patrones de lesión hepática se clasificaron en tres grupos: a) patrón hepatocelular: incremento aislado de transaminasas; b) patrón colestásico: incremento aislado de la fosfatasa alcalina y gammaglutamil transpeptidasa (GGT), y c) patrón mixto. Para la determinación del grado de hiperbilirrubinemia, se utilizó la escala de toxicidad hepática del ACTG¹¹, que establece los siguientes grados: G₀ menor de 1,1 UI/l; G₁ entre 1,2 y 1,5 UI/l; G₂ entre 1,6 y 2,9 UI/l; G₃ entre 3 y 5 UI/l; y G₄ superior a 5 UI/l. Se consideró hiperbilirrubinemia leve el grado 0, moderada los grados 1 y 2 y grave los grados 3 y 4.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS (versión 7.5, SPSS, Chicago, Illinois, EE.UU.). Las variables cualitativas se resumieron según su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumieron en su media o mediana y su espacio intercuartil. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante las pruebas de la χ^2 o el test exacto de Fisher. Como medida de asociación se calculó el riesgo relativo (RR), con un intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). La comparación de variables cuantitativas se efectuó mediante las pruebas de la t de Student para dos grupos, y ANOVA para más de dos grupos. En todas las comparaciones de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con una p < 0,05.

Resultados

Características de los pacientes

Se incluyó en el estudio a 91 pacientes infectados por el VIH, sin exposición previa a los antirretrovirales, que iniciaron TARGA entre enero de 1997 y enero de 2000. Presentaban coinfección por virus de las hepatitis 43 enfermos (47%), 35 de ellos por VHC (39%), 5 por VHB (5%) y 3 por VHC, VHB y Delta (3%).

En la tabla 1 se describen las características basales de los pacientes en función de su serología para los virus de las hepatitis. Los pacientes con hepatopatía crónica viral tenían valores basales significativamente mayores de GPT (p = 0,02), GOT (p = 0,02), fosfatasa alcalina (p = 0,03) y carga viral del VIH (p = 0,04). Asimismo, el consumo elevado de

TABLA 1

Características basales de los pacientes

	Coinfección por los virus de las hepatitis		p
	Sí (n = 43 [47%])	No (n = 48 [53%])	
Edad*, años	38 (33-41)	35 (30-42,7)	NS
Sexo			
Varón	34 (79%)	37 (77%)	NS
Mujer	9 (21%)	11 (23%)	
Forma de transmisión del VIH			
Drogadicción	35 (82%)	1 (2%)	< 0,001
Homosexualidad	7 (16%)	28 (58%)	
Heterosexualidad	1 (2%)	19 (40%)	
Consumo elevado de alcohol	4	0	0,028
GPT (UI/l)*	64,5 (37-93,7)	27 (18-41)	0,02
GOT (UI/l)*	49,5 (36-72,2)	24 (20-38)	0,02
Fosfatasa alcalina (UI/l)*	203 (179-274)	193 (150-235)	0,03
Bilirrubina total (UI/l)*	0,7 (0,6-0,9)	0,5 (0,4-0,8)	NS
Recuento de linfocitos CD4+ ($\times 10^9/l$)*	340 (210-512)	362 (185-560)	NS
Porcentaje de linfocitos CD4+*	19 (15-26)	21 (11-25)	NS
Carga viral VIH*	114.555 (4.925-49.025)	23.414 (8.327-92.570)	0,046

*Valores expresados en mediana y espacio intercuartil. NS: no significativa.

TABLA 2

Hepatotoxicidad en función de la presencia de coinfección por los virus de las hepatitis

Hepatotoxicidad	Grado	Sin hepatitis (n = 48)	Con hepatitis (n = 43)	p
Leve (n = 6)	0	2 (5%)	4 (9%)	NS
Moderada (n = 14)	1	5 (11%)	1 (2%)	NS
	2	3 (6%)	5 (12%)	
Grave (n = 10)	3	1 (2%)	3 (7%)	0,04*
	4	0 (0%)	6 (14%)	

*Riesgo relativo: 10,36; intervalo de confianza del 95%: 1,38-77,56. NS: no significativa.

alcohol en este grupo de enfermos era más frecuente (p < 0,005). Sin embargo, no se objetivaron diferencias en cuanto a la edad, el sexo, la bilirrubina total y el recuento y porcentaje de linfocitos CD4+ entre los dos grupos.

La distribución de los fármacos administrados fue la siguiente: 48 individuos (56%) recibieron inhibidores de la proteasa (30 indinavir 13 nelfinavir y 5 saquinavir más ritonavir) y 40 (48%) no nucleósidos (30 nevirapina, 10 efavirenz). Tres sujetos recibieron inhibidores de la proteasa junto con no nucleósidos. Por su parte, los nucleósidos más utilizados fueron ddT (78), ddI (58), 3TC (42), AZT (2) y ddC (1). No se reconocieron diferencias significativas en cuanto a la edad, utilización de medicamentos, sexo, presencia del VHC y/o VHB y valores basales de GPT, GOT, fosfatasa alcalina y bilirrubina entre los diferentes grupos terapéuticos. La duración media del seguimiento fue de 255 días (límites: 90-270). Un total de 79 pacientes completaron 9 meses de seguimiento completo. Se perdieron del estudio 12 individuos, tres a los 3 meses y otros nueve a los 6 meses.

Desarrollo de hepatotoxicidad

Se produjo tras el inicio de TARGA en 30 pacientes (31%), en 10 de los cuales (11%) fue grave (ACTG grados 3 y 4). El patrón de hepatotoxicidad objetivado con mayor frecuencia fue el de citólisis (28 casos, 30%), siendo excepcionales las formas colestásicas (1%) y mixtas (1%). El diagnóstico de hepatotoxicidad se realizó con un promedio de 153 días, no observándose asociación entre su gravedad y el momento de su aparición. En todos los casos y considerando los marcadores serológicos previos, se excluyó la posibilidad de una hepatitis aguda vírica intercurrente.

Factores predictivos de hepatotoxicidad

En la tabla 2 se resume el desarrollo de hepatotoxicidad de acuerdo con la presencia o no de coinfección por los virus de las hepatitis. La aparición de hepatotoxicidad fue más frecuente en los pacientes con coinfección por el VHB y/o el VHC (44%) que en los pacientes sin ella (23%) (RR: 1,93; IC del 95%, 1,04-3,58; p = 0,044).

No se objetivaron diferencias significativas en la frecuencia de hepatotoxicidad de grados leve o moderado al comparar pacientes coinfectados o no por virus de las hepatitis. Sin embargo, la hepatotoxicidad grave fue significativamente más frecuente en los enfermos coinfectados por virus de las hepatitis (RR: 10,36; IC del 95%, 1,38-77,56; p = 0,033).

Respecto al patrón de lesión hepática, los dos únicos casos de patrón colestásico y mixto se produjeron en enfermos con serología positiva para el VHC. Los pacientes con infección por varios virus hepatotropos (VHC, VHB y/o Delta) no presentaron un mayor riesgo de hepatotoxicidad que los portadores de VHB o VHC.

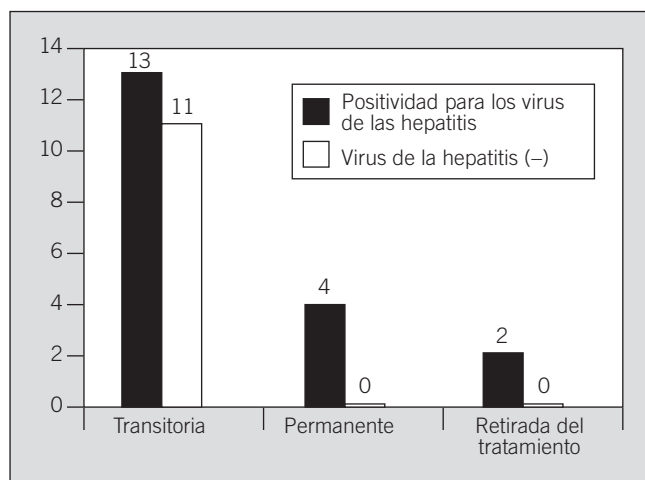
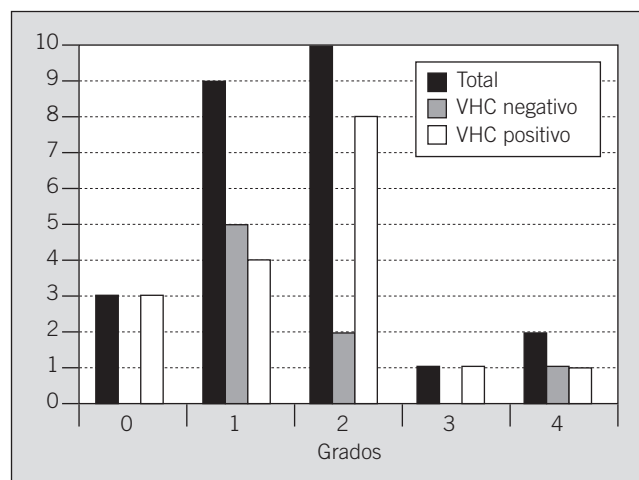


Fig. 1. Evolución de la hepatotoxicidad.


Fig. 2. Gravedad de la hiperbilirrubinemia (escala AIDS Clinical Trials Group¹¹).

No se observaron diferencias en cuanto a la frecuencia de hepatotoxicidad al analizar los diferentes fármacos por separado, excepto con el 3TC (RR: 0,55; IC del 95%, 0,28-0,99; $p = 0,05$), que se asoció a una menor toxicidad hepática. Cuando los fármacos se agruparon en inhibidores de la proteasa, nucleósidos y no nucleósidos, no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos. Por otro lado, la aparición de hepatotoxicidad no se relacionó con el fracaso virológico ni con una disminución en el recuento de linfocitos CD4+. En las dos ramas principales de tratamiento (con inhibidores de la proteasa y con no nucleósidos) se obtuvo viremia VIH indetectable a los 9 meses con una frecuencia similar (61 y 63%, respectivamente). Algo parecido ocurrió con el ascenso de linfocitos CD4+ (+126 y +113 células/ μ l, respectivamente).

Un 27% de los pacientes estudiados recibieron junto al tratamiento antirretroviral otras sustancias potencialmente hepatotóxicas (12 cotrimoxazol, 4 isoniácida, 8 metadona y uno antipalúdicos). Sin embargo, no se reconoció una mayor incidencia de hepatotoxicidad en ese grupo. En cuanto al hábito etílico, la hepatotoxicidad fue más frecuente en aquellos con un consumo elevado (RR: 3,35; IC del 95%, 2,43-4,62; $p = 0,01$). Todos ellos estaban además coinfectados por virus de las hepatitis.

Evolución de la hepatotoxicidad y suspensión del tratamiento

La elevación de enzimas hepáticas no se acompañó de sintomatología en ningún caso. Fue transitoria en 24 pacientes (80%), con una duración media de 68 días. El tratamiento antirretroviral se suspendió en 17 individuos (19%) por diversas razones: en 15 por desarrollo de

efectos adversos, en uno por mal cumplimiento, y en otro por abandono voluntario del tratamiento. La hepatotoxicidad fue la causa de retirada del tratamiento en dos individuos, lo que supone un 2% del total y un 12% del total de sujetos que suspendieron el tratamiento. En ambos casos fue posible reintroducir TARGA con otros antirretrovirales tras mejorar los parámetros hepáticos. Todos los cuadros de hepatotoxicidad permanentes y los dos que obligaron a la suspensión del tratamiento se produjeron en el grupo de coinfectados por virus de las hepatitis, existiendo diferencias significativas ($p = 0,03$) (fig. 1).

Desarrollo de hiperbilirrubinemia

Se produjo en 25 (27%) pacientes y fue grave (grados 3 o 4) en 3 pacientes (fig. 2). El tiempo medio de aparición de la hiperbilirrubinemia fue de 133 días y no se encontró asociación entre la gravedad y el momento de su aparición. Sí se objetivó una fuerte asociación con el indinavir: apareció en 16 pacientes de los 30 tratados (RR: 3,61; IC del 95%, 1,81-7,21; $p < 0,001$). La hiperbilirrubinemia fue más frecuente y más grave en el grupo de pacientes con hepatopatía crónica viral (RR: 2,87; IC del 95%, 1,33-6,20; $p = 0,02$). Sólo un paciente tenía una alteración hepática previa al inicio del tratamiento, que consistía en una enfermedad de Gilbert. Desarrolló una hiperbilirrubinemia muy acentuada que, sin embargo, no obligó a interrumpir el tratamiento antirretroviral y cedió de modo progresivo.

Discusión

Los resultados de este estudio demuestran que existe una elevada frecuencia de hepatotoxicidad en los pacientes que inician TARGA^{7-9,12,13}. Sin embargo, la

elevación de las enzimas hepáticas fue grave sólo en una mínima parte de los enfermos (~10%), y únicamente en dos casos obligó a suspender el tratamiento. Así, la hepatotoxicidad sólo representó un 12% de las causas de suspensión del tratamiento antirretroviral en nuestra serie, comparable a la descrita en la bibliografía⁷⁻⁹. A diferencia de otras series, nuestro estudio incluyó únicamente enfermos sin exposición previa a fármacos antirretrovirales, lo que facilita el reconocimiento preciso de la hepatotoxicidad ligada a los antirretrovirales, excluyendo la hepatotoxicidad acumulada.

La coinfección con el VHB y/o C fue uno de los factores predictivos de hepatotoxicidad. Resulta interesante que las diferencias fueran significativas a expensas de las situaciones graves, lo que confirma los resultados de otros estudios⁷⁻⁹. Las consecuencias de la elevación de enzimas hepáticas tras iniciar TARGA no se conocen bien. Algunos trabajos demuestran que los pacientes coinfectados por el VHC presentan una mayor alteración de la función hepática, con repercusión clínica, alteración histopatológica e incluso cambios en la carga viral por el VHC tras iniciar el tratamiento antirretroviral¹⁴⁻¹⁷. Por otra parte, no se conocen bien los mecanismos de elevación de transaminasas en relación con los regímenes de TARGA. Se ha atribuido al efecto tóxico directo de los fármacos sobre el hígado y a un aumento en la destrucción de los hepatocitos tras la recuperación de la respuesta inflamatoria secundaria a la reconstitución inmune^{18,19}. Esto explicaría por qué es más frecuente la citólisis, en lugar de las formas colestásicas y mixtas secundarias a la toma de fármacos, que se relacionan más con fenómenos de inmunología. En cualquier caso, cuando sea posible, se podría considerar el tratamiento de la hepatitis crónica C antes de

iniciar TARGA, con lo que disminuirían las probabilidades de desarrollar hepatotoxicidad.

El otro factor que se relacionó significativamente con una mayor frecuencia de hepatotoxicidad en nuestro estudio fue el consumo elevado de alcohol, que supuso una afectación grave en todos los casos. Es un factor que no se ha estudiado en muchos de los trabajos previos, pero que se ha subrayado convenientemente en otros²⁰. El hallazgo tiene relevancia clínica porque subraya los efectos deletéreos del alcohol en individuos con una hepatopatía crónica viral subyacente²¹. La abstinencia de alcohol, especialmente en individuos con hepatitis crónica, debe ser remarcada cuando se inicia TARGA.

Salvo la notable asociación del indinavir con el desarrollo de hiperbilirrubinemia, en el análisis de la hepatotoxicidad en función de los diferentes antirretrovirales no hemos encontrado relación con ningún fármaco aislado, ni tras agruparlos en inhibidores de la proteasa, nucleósidos y no nucleósidos. No ocurrió lo mismo en estudios previos que han indicado un aumento de la hepatotoxicidad con los inhibidores de la proteasa, fundamentalmente con el indinavir^{2,22,23} y con el ritonavir^{8,24}. La escasa representación de ritonavir y saquinavir en nuestros pacientes, que en todos los casos se administraron de forma conjunta utilizando dosis menores de ambos, probablemente explique estas diferencias. Por otra parte, el 3TC fue el antirretroviral que con menor frecuencia se asoció a hepatotoxicidad. Resulta interesante que los dos pacientes de nuestra serie en los que la hepatotoxicidad obligó a la suspensión de la medicación antirretroviral tenían la misma combinación (d4T, ddI y nevirapina), que era una de las combinaciones más frecuentes en nuestros enfermos (27 casos). El potencial hepatotóxico de esta combinación puede obligar a utilizarla con especial precaución, sobre todo en los pacientes coinfectados con el VHB y/o VHC.

En definitiva, alrededor de un tercio de los pacientes que inician TARGA desarrollan hepatotoxicidad, aunque generalmente no tiene traducción clínica y es transitoria. La coinfección con el VHC y/o el VHB y la ingestión etílica se asocian a toxicidad hepática grave, sin encontrar diferencias entre las distintas modalidades de tratamiento. La hiperbilirrubinemia se asocia al uso de indinavir y es más frecuente, grave y mantenida en los enfermos coinfectados con virus de las hepatitis. Nuestros datos deben ser confirmados en estudios prospectivos. Entre tanto, cuando sea posible, es preferible tratar la hepatitis crónica C antes de iniciar TARGA con el fin de reducir el riesgo de hepatotoxicidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palella F Jr, Delaney K, Moorman A. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
2. Flexner C. HIV protease inhibitors. *N Engl J Med* 1998; 338: 1281-1292.
3. Guardiola JM, Soriano V. Tratamiento de la infección por VIH-sida. *Fármacos y combinaciones*. Barcelona: Publicaciones Permanyer, 1999; 27-34.
4. Filippini P, Coppola N, Scolastico C, Liorre G, Nocera R, Sagnelli E et al. Can HCV affect the efficacy of anti-HIV treatment? *Arch Virol* 2000; 145: 937-944.
5. Thomas D, Vlahov D, Solomon L, Cohn S, Taylor E, Garfein N. Correlates of hepatitis C virus infections among injecting drug users. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 212-220.
6. Perrillo R, Regenstein F, Roodman S. Chronic hepatitis B in asymptomatic homosexual men with antibody to the HIV. *Ann Intern Med* 1986; 105: 924-925.
7. Savès M, Vandentorren S, Daucourt V, Marimoutou C, Dupon M, Couzigou P et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. *Aquitaine Cohort, France, 1996-1998*. *AIDS* 1999; 13: F115-F121.
8. Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80.
9. Den Brinker M, Wit F, Wertheim-van Dillen P, Jurriens S, Weel J, Leeuwen R et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14: 2895-2902.
10. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, De la Cruz J, González-Lahoz J. Risks and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000; 14: 807-808.
11. AIDS Clinical Trials Group. Table of Grading Severity of Adult Adverse Experiences. Rockville Md: Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Bethesda, 1996.
12. Lee B, Safrin S. Interactions and toxicities of drugs used in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 773-779.
13. Lucas G, Chaisson R, Moore R. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virological failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999; 131: 81-87.
14. Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 1256.
15. Dieterich D. Hepatitis C virus and HIV: clinical issues in coinfection. *Am J Med* 1999; 27 (Supl): 79-84.
16. Soriano V, García-Samaniego J, Rodríguez-Rosado R, González J, Pedreira J. Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical, and therapeutic implications. *J Hepatol* 1999; 31 (Supl): 119-123.
17. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A et al. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999; 30: 1054-1058.
18. Rutschmann O, Negro F, Hirschel B, Hadengue A, Anwar D, Perrin L. Impact of treatment with HIV protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients coinfecting with HIV. *J Infect Dis* 1998; 177: 783-785.
19. John M, Flexman J, French A. Hepatitis C virus-associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998; 12: 2289-2293.
20. Puoti M, Gargiulo F, Roldan E. Liver damage and kinetics of hepatitis C virus and HIV replication during the early phases of combination antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2000; 181: 2033-2036.
21. Harris D, Gonin R, Alter H. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001; 134:120-124.
22. Brau N, Leaf H, Wiczorek R, Margolis D. Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir. *Lancet* 1997; 349: 924-925.
23. Matsuda J, Gohchi K. Severe hepatitis in patients with AIDS and haemophilia B treated with indinavir. *Lancet* 1997; 350: 364.
24. Arribas JR, Ibáñez C, Ruiz-Antoran B. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998; 12: 1722-1724.