

## CASO CLÍNICO

# Paciente con abuso de alcohol, infección por el VIH y hepatitis crónica C\*

D. FUSTER, M. TORRENS, J. TOR Y R. MUGA

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universidad Autónoma de Barcelona.  
Badalona. Barcelona. España.

Instituto de Psiquiatría y Adicciones. Hospital del Mar. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. España.

**RESUMEN.** *Objetivo.* La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un hecho frecuente en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sobre todo en aquellos con historia de drogadicción parenteral. El manejo de pacientes con abuso de alcohol y coinfección por VHC y VIH es complejo aunque imprescindible para reducir la elevada morbilidad.

*Material y métodos.* Se expone el caso de un paciente de 44 años, con abuso de alcohol e infección por VHC y VIH. Se describe la historia clínica desde el punto de vista del abuso de sustancias y la evolución de ambas infecciones, así como las opciones terapéuticas para el alcoholismo y la hepatitis crónica C en los pacientes con VIH/sida.

*Resultados.* Se inicia tratamiento para el abuso de alcohol y se optimiza el del VIH/sida para mejorar la situación inmunológica y virológica; se revisa además la idoneidad del paciente para recibir tratamiento antiviral para la hepatitis crónica C con interferón y ribavirina.

**Conclusión.** El abordaje del abuso de alcohol y otras sustancias es esencial para un control clínico de la hepatitis crónica y el VIH.

**PALABRAS CLAVE:** abuso de alcohol, tratamiento del VIH/sida, tratamiento de hepatitis crónica C.

### Patient with alcohol abuse, HIV infection and chronic hepatitis C

**ABSTRACT.** *Objective.* Chronic HCV infection is frequent among HIV infected patients, especially in those with background of injecting drug use. The clinical management of alcohol abuse in these patients is complex and treatment of alcoholism and substance abuse treatment is a key issue for reducing morbidity and mortality.

*Material and methods.* The case of a 44-year-old male with alcohol abuse and HCV/HIV coinfection is examined. A detailed toxicological and clinical history is described and a review made on the alcohol abuse treatment and general management of HCV/HIV coinfected patients.

*Results.* Priority is given to the treatment of alcohol abuse and better control adherence to HIV treatment in order to improve the immunological and virological condition. Further, the eligibility of the patients for HCV antiviral therapy with interferon and ribavirin is reviewed.

*Conclusions.* Clinical management of alcohol abuse and other substances is essential for the clinical control of HCV/HIV coinfecting patients.

**KEY WORDS:** alcohol abuse, HIV infection treatment, HCV antiviral therapy.

---

#### Correspondencia:

R. MUGA.  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.  
Ctra. Canyet, s/n.  
08916 Badalona. Barcelona. España.  
Correo electrónico: rmuga.germanstrias@gencat.cat

Recibido: 3-04-2009

Aceptado para su publicación: 13-04-2009

\*Este trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación mediante las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RD06/001/0021, RD06/001/1009 y RD06/006/1014) y el Fondo de Investigación Sanitaria (PI05/1550 y PI07/0342).

**Tabla 1.** Combinaciones de tratamiento antirretroviral utilizadas por el paciente. Cifra de linfocitos CD4 y carga vírica del VIH (ARN) en cada periodo

Fecha	Régimen antirretroviral	CD4 (células/mm <sup>3</sup> )	ARN del VIH (UI/ml)
Octubre 1996	AZT/3TC/indinavir	408	420.000
Julio 1997	3TC/d4T/indinavir	290	76.000
Octubre 2003	ddI/3TC/tenofovir	225	56.000
Enero 2008	Ninguno	191	18.000

AZT: zidovudina; ddI: didanosina; d4T: estavudina; 3TC: lamivudina.

Paciente de 44 años de edad, alérgico al clometiazol, que en abril de 2006 ingresa para desintoxicación de alcohol en la unidad del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.

Abuso de sustancias: historia de abuso de alcohol de 15 años de evolución, no refiere períodos de abstinencia. Al ingreso consume 150-200 g/OH/día. Fumador de un paquete de tabaco al día desde los 18 años. Fumador de 2-3 cigarrillos de hachís al día. Consumidor esporádico de cocaína inhalada. Abuso/dependencia de benzodiacepinas de larga evolución, en la actualidad 150 mg de cloracepato dipotásico. Historia de consumo de opiáceos (heroína) por vía endovenosa entre los 23 y los 28 años; desde entonces se halla en tratamiento sustitutivo con metadona (dosis actual 115 mg/día).

Antecedentes patológicos: síndrome depresivo recurrente, actualmente sin tratamiento.

Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) conocida en 1991, controlado en la Unidad de VIH del Hospital Germans Trias i Pujol de forma irregular, con mala adherencia al tratamiento antirretroviral. Había realizado varios regímenes de tratamiento antirretroviral (tabla 1); en la actualidad sin tratamiento tras abandonarlo meses antes. En el último control analítico de enero de 2006 presentaba una cifra de CD4 de 191 células/mm<sup>3</sup> (9%) y una carga vírica del VIH de 18.000 copias/ml. Nunca había presentado infecciones oportunistas, no realizaba profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis*. En el momento del ingreso el paciente presenta candidiasis oral, por lo que se encontraría clasificado en el grupo VIH B3.

Infección por el virus de la hepatitis C conocida desde 1993, con hipertransaminasemia persistente. Probable hepatopatía crónica avanzada por presentar en 2005 una ecografía abdominal con signos de hipertensión portal y esplenomegalia. No había presentado compensaciones clínicas de hepatopatía crónica. No se ha realizado punción biopsia hepática ni tampoco tratamiento con interferón y ribavirina. Criterios clíni-

co-analíticos de insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A 6 puntos).

Presentaba una plaquetopenia multifactorial con cifras habituales de plaquetas inferiores a 30.000/mm<sup>3</sup>.

Enfermedad actual: meses antes del ingreso aumenta el consumo habitual de alcohol hasta llegar a 150-200 g/OH/día, además de mantener las dosis habituales de benzodiacepinas y metadona. Se decide ingreso para desintoxicación de alcohol, control médico de complicaciones asociadas a la drogadicción y reinitiar tratamiento antirretroviral. En la tabla 2 se resumen los hallazgos más importantes de las exploraciones complementarias realizadas durante dicho ingreso.

Se presenta el caso en una sesión en la que participan facultativos especialistas (FE) y residentes (R).

**FE:** ¿Podríais indicarnos cuáles son los problemas de salud más importantes que presenta el paciente?

**R:** Se trata de un paciente en el que destaca un trastorno por abuso de múltiples sustancias, en la actualidad los consumos activos son el de alcohol y el de benzodiacepinas. Además, recibe tratamiento de metadona, es portador de la infección por el VHC en fase de probable pre-cirrosis hepática y de la infección por el VIH, sin tratamiento antirretroviral al ingreso y con un estado inmunológico que lo sitúa en riesgo de sufrir infecciones oportunistas.

El paciente ingresa para desintoxicación de alcohol, ¿cómo se enfocará el tratamiento?

**FE:** En el tratamiento farmacológico del alcoholismo se dispone de tres fármacos contrastados: naltrexona, acamprosato y disulfiram<sup>1</sup>.

Al usar naltrexona, la mayoría de los pacientes presenta una disminución del deseo de consumir alcohol. Además, la naltrexona inhibe los efectos del alcohol, con lo que reduce el incentivo para seguir consumiendo. La naltrexona, por otro lado, disminuye la probabilidad de recaída en el consumo. Su efecto terapéutico es mediado por el bloqueo de los receptores opioides a nivel central (en la amígdala, el núcleo accumbens y el área ventral del tegmento)<sup>2</sup>. Sin embargo, el paciente se encuentra en tratamiento de metadona (agonista opiáceo), lo que contraíndica el uso de naltrexona (antagonista de los opiáceos) en este paciente.

El disulfiram provoca la aparición de un síndrome característico al consumir alcohol, ya que este se transforma en acetaldehído y la acumulación de este produce

**Tabla 2.** Resumen de las exploraciones complementarias practicadas al ingreso

Hemograma	2.100 leucocitos (fórmula normal), Hb 12,7 g/dl, hematocrito 37 %, VCM/HCM 106 fl/36,8 pg, VSG 47 mm
Coagulación	Tiempo de protrombina 77 %, TTPa 34 seg, Fib 282 mg
Bioquímica	Albúmina 26,8 g/l, bilirrubina total 1,18 mg/100 ml, GOT 90 U/l, GPT 60 U/l, GGT 113 U/l, gammaglobulina 24 g/l, alfafetoproteína 8,5 (vn < 5). Resto sin alteraciones destacables
Estudio de anemia	Folato eritrocitario y sérico compatible con folicopenia. Haptoglobina baja (0,04 g/l) compatible con hepatopatía. Cobalamina normal. Ferritina 441 ng/ml
Linfocitos CD4	79 células/ $\mu$ l
ARN-VIH	620.000 UI/ml
BK esputo	Negativo
Rx tórax	Sin alteraciones destacables
Ecografía abdominal	Hígado moderadamente esteatósico, heterogéneo, de tamaño normal, sin lesiones ocupantes de espacio, adenopatías no significativas en hilio hepático, esplenomegalia homogénea de 16 cm, no ascitis. Vía biliar intrahepática y colédoco dilatados sin patología a nivel de cabeza de páncreas
TC abdominal	Hepatomegalia homogénea sin lesiones ocupantes de espacio, alguna adenopatía en hilio hepático. Vesícula sin evidencia de cálculos ni masas, páncreas normal, esplenomegalia homogénea, signos compatibles con hipertensión portal

Fib: fibrinógeno; GGT: gammaglutamiltransferasa; GOT: aspartatoaminotransferasa; GPT: alaninoaminotransferasa; Hb: hemoglobina; HCM: hemoglobina corporcular media; Rx: radiografía; TC: tomografía computarizada; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; VCM: volumen corporcular medio; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; vn: valor normal; VSG: velocidad de sedimentación globular.

un cuadro clínico caracterizado por la aparición de *rash* cutáneo, taquicardia, hipertensión, náuseas y vómitos. El tratamiento con disulfiram está recomendado sólo en aquellos pacientes con intención decidida de abandonar el consumo de alcohol y con conocimiento de los efectos que el alcohol puede provocar en quien está en tratamiento con disulfiram. Su uso en la insuficiencia hepática no está recomendado.

El acamprosato puede ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Está indicado en aquellos pacientes que son abstinentes al inicio del tratamiento y no se ha demostrado su eficacia en pacientes politoxicómanos.

Además, en España disponemos de la carbimida cárlica, inhibidor de la aldehido-deshidrogenasa, que no se debe utilizar en caso de insuficiencia hepática.

**R:** El manejo clínico de los pacientes adictos a drogas con infección por el VIH y hepatopatía crónica C plantea dificultades. ¿Qué particularidades tiene la historia natural de la hepatopatía crónica C en los adictos a drogas? ¿Qué impacto tiene la coinfección con el VIH?

**FE:** Mientras que el curso de la hepatitis crónica C en adictos a drogas sin VIH puede tener una evolución indolente en los primeros 20 años<sup>3</sup> de infección, la co-infección VHC/VIH suele tener un efecto negativo sobre la historia natural de la hepatitis crónica C<sup>4</sup>.

Así, la coinfección por el VIH disminuye la probabilidad de que se produzca una resolución espontánea de la infección por VHC. Por otro lado, la coinfección por el VIH se relaciona con cargas víricas del VHC más elevadas, con una más rápida progresión de la fibrosis hepática hacia cirrosis y enfermedad hepática terminal. Una vez establecida la cirrosis, la coinfección por el VIH se asocia a un mayor riesgo de descompensación hepática y a una mayor mortalidad por dicha causa<sup>5</sup>.

Además, los pacientes coinfecados por VHC y VIH tienen menor probabilidad de presentar una respuesta vírica sostenida al tratamiento con interferón y ribavirina<sup>6</sup>.

**R:** ¿Puede tener este paciente alguna variable de mayor riesgo de evolución a cirrosis hepática o de enfermedad hepática terminal?

**FE:** Este paciente presenta, además, otros factores que se asocian con peor pronóstico de la hepatopatía, como el abuso de alcohol, ser varón, tener inmunodeficiencia avanzada (linfocitos CD4 bajos) y presentar una larga duración de la infección por VHC (22 años); la duración de la infección por VHC en estos pacientes es estimada y se basa en que la mayoría de ellos lo adquieran durante los dos primeros años de drogadicción intravenosa<sup>7</sup>.

**R:** ¿Por qué es importante la cifra de CD4 en la evolución de la hepatopatía?

**FE:** Además de ser un importante marcador del riesgo de infecciones oportunistas, una cifra de linfocitos CD4 < 400 células/mm<sup>3</sup> se ha asociado a un mayor grado de fibrosis hepática<sup>8</sup>. Este hecho, junto con la evidencia de que ser tratado con inhibidores de la proteasa, el tiempo en tratamiento antirretroviral, o tener una carga vírica del VIH indetectable se asocian a menor riesgo de fibrosis hepática, indica que el tratamiento antirretroviral es una necesidad en los pacientes coinfecados<sup>9-11</sup>. El beneficio de recibir tratamiento antirretroviral supera el riesgo de una eventual toxicidad hepática por antirretrovirales.

**R:** Si es prioritario que este paciente vuelva a recibir tratamiento antirretroviral, ¿qué consideraciones hay que tener en cuanto a la elección del mismo?

**FE:** Las consideraciones son diversas: se debe tener en cuenta la hepatotoxicidad de los antirretrovirales, el riesgo de esteatohepatitis y el de la posible interacción con otros fármacos, en este caso con la metadona.

Por otro lado, si el paciente pudiera ser candidato a tratamiento de la hepatitis crónica C con interferón y ribavirina, habría que tener en cuenta que la zidovudina (AZT) se asocia a mayor riesgo de anemia secundaria al tratamiento con ribavirina<sup>12</sup>, mientras que la didanosina (ddI) se asocia con un mayor riesgo de acidosis láctica durante el tratamiento<sup>13</sup>.

Además, existen datos suficientes para indicar que el tratamiento con abacavir se asocia a una menor probabilidad de obtener una respuesta vírica sostenida con el interferón y la ribavirina<sup>14</sup>. Por otra parte, el consumo de alcohol puede provocar una disminución de hasta el 41% en los niveles plasmáticos de abacavir.

En este paciente, en que hay poca probabilidad de que tenga resistencia a los antirretrovirales dado que su adherencia al tratamiento ha sido siempre baja, se podría utilizar tenofovir, dentro de la asociación de tenofovir y emtricitabina en un único comprimido. Esta podría ser una opción terapéutica adecuada por potencia, tolerabilidad y posología (un comprimido al día).

En cuanto al tercer fármaco para el tratamiento del VIH, dado su escaso potencial hepatotóxico y su tolerabilidad, tanto fosamprenavir/ritonavir como lopinavir/ritonavir serían una opción adecuada.

En este caso, los fármacos antirretrovirales no análogos de nucleósidos como el efavirenz serían una opción menos adecuada, considerando la comorbilidad psiquiátrica (depresión recurrente) y las posibles interacciones de efavirenz con metadona.

**R:** ¿Es cierto que la coinfección por el VHC tiene un efecto negativo sobre la respuesta al tratamiento antirretroviral?

**FE:** Este es un hecho controvertido; un estudio sugirió que los pacientes coinfecados tenían una menor recuperación de la inmunidad así como un mayor riesgo de evolución a sida<sup>15</sup>; sin embargo, otros no han encontrado este efecto en pacientes con buena adherencia al tratamiento antirretroviral que inician este con una cifra de linfocitos CD4 superior a 350 células/mm<sup>3</sup><sup>16</sup>.

Otros cofactores que se han asociado a una peor recuperación de la inmunidad celular en coinfecados son una historia de drogadicción, viremia del VHC elevada e infección por determinados genotipos del VHC<sup>17</sup>.

**R:** En cuanto al riesgo de evolución a enfermedad hepática terminal, ¿es necesaria la práctica de una punición biopsia hepática para estratificar este riesgo?

**FE:** La punición biopsia es la prueba de referencia para evaluar la fibrosis hepática (que es el principal marcador de evolución a enfermedad hepática terminal), aunque en los últimos años se han descrito marcadores no invasivos que permitirían estimar el grado de fibrosis, entre los que cabría destacar la elastografía y aquellos índices que combinan marcadores biológicos que entran dentro de la evaluación rutinaria de un paciente con hepatopatía, como por ejemplo los índices APRI, Forns, Pohl y FIB-4<sup>18-22</sup>.

La utilización de la elastografía y de los índices biológicos puede resultar una opción válida en pacientes con abuso de sustancias que a menudo son reticentes a someterse a una biopsia hepática.

A pesar de todas las consideraciones anteriores, dada la presencia de datos sugestivos de hipertensión portal y de esplenomegalia en la ecografía abdominal, es probable que el paciente presente fibrosis hepática avanzada.

**R:** ¿Qué impacto tiene el consumo de alcohol en el curso de la hepatopatía crónica C?

**FE:** El consumo de alcohol comporta un mayor riesgo de progresión de la fibrosis hepática, una mayor tasa de descompensación de la cirrosis hepática y de mortalidad de causa hepática<sup>7</sup>. No se puede identificar un umbral de seguridad en el consumo de alcohol, y el efecto negativo del alcohol se ha observado incluso para niveles inferiores a 50 g al día<sup>23</sup>. Además, es importante recordar que el alcoholismo severo activo es una contraindicación para el inicio del tratamiento de la hepatitis crónica C, así como para recibir un trasplante hepático.

**R:** ¿Y qué impacto tiene el alcohol sobre la infección por el VIH?

**FE:** El abuso de alcohol puede favorecer determinadas conductas de riesgo para la adquisición o transmisión del VIH<sup>24</sup>.

En pacientes con infección por el VIH, consumir alcohol o sustancias de abuso se ha relacionado con mayor dificultad para seguir un adecuado control clínico y adherencia al tratamiento antirretroviral<sup>25</sup>. Los pacientes infectados por el VIH que presentan abuso de alcohol tienden a presentar menor frecuencia de cargas víricas indetectables, menor incremento de linfocitos CD4 durante el tratamiento y mayor mortalidad asociada al sida<sup>26</sup>.

**R:** ¿Qué otros efectos nocivos tiene el alcohol?

**FE:** El abuso de alcohol se asocia, como es el caso de este paciente, con la presencia de depresión y de consumo de otras sustancias de abuso.

La depresión mayor es la comorbilidad psiquiátrica más frecuente entre los pacientes dependientes de alcohol u otras sustancias de abuso. La prevalencia varía entre el 12-80% según los estudios realizados en población general o en pacientes que acuden a tratamiento<sup>27-30</sup>. Los distintos estudios demuestran que la coexistencia de depresión y dependencia de sustancias empeora el pronóstico de ambos trastornos<sup>31</sup>.

**R:** ¿Cuál consideráis que es la intervención prioritaria en este paciente?

**FE:** La intervención primaria en este paciente sería resolver los problemas relacionados con el abuso de alcohol y tratar el VIH/sida. En casos con deterioro general, el ingreso para contener el abuso de sustancias/desintoxicación, realizar una valoración orgánica y reintroducir el tratamiento antirretroviral está claramente indicado. Una vez el paciente se encuentre en mejor situación clínica e inmunitaria, se podría plantear el tratamiento de la hepatitis crónica C.

**R:** ¿Sería este paciente candidato a recibir tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina?

**FE:** El paciente presenta varios problemas que deberían ser corregidos antes de iniciar el tratamiento antiviral, ya que muchos de ellos constituyen una contraindicación formal.

En primer lugar, como se ha comentado previamente, se desaconseja el tratamiento en aquellos que presentan

alcoholismo activo, por el riesgo de interrupciones que acaban provocando menor respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica C.

En segundo lugar, el paciente presenta una cifra de plaquetas de 29.000/mm<sup>3</sup>, que constituye una contraindicación absoluta para el tratamiento con interferón. En general, se aconseja que los pacientes tengan una cifra mayor de 75.000/mm<sup>3</sup>, ya que por debajo de 50.000/mm<sup>3</sup> se debe reducir la dosis de interferón, lo que implica menor probabilidad de respuesta vírica sostenida<sup>12</sup>.

En cuanto a la infección por el VIH, se recomienda que los pacientes candidatos a tratamiento de la hepatitis crónica C presenten una cifra de linfocitos CD4 superior a 200 células/mm<sup>3</sup> o al 14%, y que se encuentren sin tratamiento antirretroviral o en un régimen estable durante las 6 semanas previas al inicio del tratamiento<sup>6</sup>. En el caso que nos ocupa, instaurar de nuevo el tratamiento antirretroviral es más necesario.

Por otro lado, a pesar de que el paciente no haya presentado descompensaciones de hepatopatía crónica, tratar con interferón y ribavirina a pacientes cirróticos tiene el riesgo de provocar una primera descompensación. En el estudio APRICOT un 10% de los pacientes cirróticos presentó una primera descompensación y la letalidad en estos fue cercana al 50%<sup>32</sup>.

**R:** En cuanto a la comorbilidad psiquiátrica, ¿cuál es la actitud más adecuada?

**FE:** El paciente debe recibir una evaluación psiquiátrica adecuada, ya que presenta un síndrome depresivo recurrente. Debe realizarse un diagnóstico preciso del síndrome depresivo para diferenciar si se trata de una depresión inducida o de una depresión mayor primaria. En cualquier caso, es importante iniciar un tratamiento con fármacos antidepresivos. Por la situación somática del paciente, y considerando que la sustancia de abuso actual principal es el alcohol, se escogerá un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), pero deberá tenerse en cuenta que la eficacia de los distintos antidepresivos en el tratamiento de la depresión mayor en drogodependientes es dudosa<sup>33,34</sup>.

**R:** ¿Algún otro problema de salud del paciente puede empeorar la lesión hepática?

**FE:** El paciente tenía antecedente de abuso de cocaína. La toxicidad hepática de la cocaína ha sido descrita en humanos y se cree que es producida por un metabolito activo, la norcocaína. La toxicidad hepática de la cocaína se caracteriza por citólisis hepática, que suele ir acompañada de rabdomiolisis y fracaso renal agudo.

La lesión histológica característica es parecida a la producida por el colesterol, con esteatohepatitis y vacuolización del citoplasma<sup>35</sup>.

**R:** Más allá de lo que se ha comentado, ¿qué otras medidas podrían ser útiles en este paciente?

**FE:** Se aconseja vacunar a los pacientes coinfectados por VHC y VIH contra la hepatitis A y la hepatitis B

para evitar superinfecciones que pueden provocar insuficiencia hepática aguda grave.

En pacientes obesos, aunque no sea este el caso de nuestro paciente, sería importante el consejo dietético para evitar la eventual aparición de esteatosis hepática y de resistencia insulínica<sup>6</sup>.

**Los autores declaran que no existe conflicto de interés.**

## Bibliografía

1. Pettinati HM, Rabinowitz AR. Choosing the right medication for the treatment of alcoholism. *Curr Psychiatry Rep.* 2006;8:383-8.
2. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA; Veterans Affairs Naltrexone Cooperative Study 425 Group. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med.* 2001;345:1734-9.
3. Inglesby TV, Rai R, Astemborski J, Gruskin L, Nelson KE, Vlahov D, et al. A prospective, community-based evaluation of liver enzymes in individuals with hepatitis C after drug use. *Hepatology.* 1999;29:590-6.
4. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2001;33:562-9.
5. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med.* 2003;138:197-207.
6. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *J Hepatol.* 2005;42:615-24.
7. Thomas DL, Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Clin Liver Dis.* 2005;9:383-98.
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 Multiviric Group. *Hepatology.* 1999;30:1054-8.
9. 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.
10. Tural C, Fuster D, Tor J, Ojanguren I, Sirera G, Ballesteros AL, et al. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) coinfecting patients. *J Viral Hepat.* 2003;10:118-25.
11. Brau N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbía A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, et al. Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol.* 2006;44:47-55.
12. Fuster D, Huertas JA, Gómez G, Sola R, González García J, Vilari J, et al. Short communication. Baseline factors associated with haematological toxicity that leads to a dosage reduction of pegylated interferon-alpha2a and ribavirin in HIV- and HCV-coinfected patients on HCV antiviral therapy. *Antivir Ther.* 2005;10:841-7.
13. Moreno A, Quereda C, Moreno L, Pérez-Elías MJ, Muriel A, Casado JL, et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV/HCV-coinfected patients receiving ribavirin. *Antivir Ther.* 2004;9:133-8.
14. Mira JA, López-Cortés LF, Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de los Santos Gil I, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:1365-73.
15. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss Cohort Study. *Lancet.* 2000;356:1800-5.
16. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA.* 2002;288:199-206.
17. Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2005;192:992-1002.
18. De Ledinghen V, Douvin C, Kettaneh A, Zioli M, Roulot D, Marcellin P, et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:175-9.
19. Pohl A, Behling C, Oliver D, Kilani M, Monson P, Hassanein T. Serum aminotransferase levels and platelet counts as predictors of fibrosis in chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:3142-6.
20. Forns X, Ampurdanès S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology.* 2002;36:986-92.
21. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:518-26.
22. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology.* 2006;43:1317-25.

23. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1031-7.
24. Matos TD, Robles RR, Sahai H, Colon HM, Reyes JC, Marrero CA, et al. HIV risk behaviors and alcohol intoxication among injection drug users in Puerto Rico. *Drug Alcohol Depend.* 2004;76:229-34.
25. Lucas GM, Cheever LW, Chaisson RE, Moore RD. Detrimental effects of continued illicit drug use on the treatment of HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;27:251-9.
26. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Differences in HIV disease progression by injecting drug use in HIV-infected persons in care. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35:46-51.
27. Compton WM, Thomas YF, Stinson FS, Grant BF. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV drug abuse and dependence in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Am J Psychiatry.* 2007;64:566-76.
28. Conner KR, Pinquart M, Duberstein PR. Meta-analysis of depression and substance use and impairment among intravenous drug users (IDUs). *Addiction.* 2008;103:524-34.
29. Conner KR, Pinquart M, Holbrook AP. Meta-analysis of depression and substance use and impairment among cocaine users. *Drug Alcohol Depend.* 2008;98:13-23.
30. Conner KR, Pinquart M, Gamble SA. Meta-analysis of depression and substance use among individuals with alcohol use disorders. *J Subst Abuse Treat.* En prensa 2009.
31. Hasin D, Nunes E, Meydan J. Comorbidity of alcohol, drug and psychiatric disorders: epidemiology. En: Kranzler HR, Tinsley JA, editors. *Dual Diagnosis and Treatment: Substance Abuse and Comorbid Disorders.* 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 1-34.
32. Mauss S, Valenti W, DePamphilis J, Duff F, Cupelli L, Passe S, et al. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS.* 2004;18:F21-5.
33. Nunes EV, Levin FR. Treatment of co-occurring depression and substance dependence: using meta-analysis to clinical recommendations. *Psychiatric Annals.* 2008;38:730-8.
34. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farré M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2005;78:1-22.
35. Jiménez Pérez M, Marín García D, Santaella Leiva I, Olmedo García R. Cocaine-induced hepatotoxicity. *Med Clin.* 2008;130:279.