

# Ingresos hospitalarios y mortalidad en pacientes con sida en la era TARGA: ¿hacia dónde vamos?

José Antonio Iribarren<sup>a</sup> y Juan González-García<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia. San Sebastián. <sup>b</sup>Unidad de VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz. Madrid. España.

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en el mundo occidental, a mediados de 1990, hemos asistido a un cambio radical en el pronóstico de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con un descenso de la mortalidad en torno al 90%, y una disminución de los ingresos hospitalarios del 50%, fenómeno sin precedentes en la historia de la medicina. Este efecto se ha constatado tanto en pacientes con infección crónica<sup>1-5</sup>, como en seroconvertidores<sup>6</sup>. Sin embargo, tras este impacto inicial y, aunque en los años posteriores este efecto se ha mantenido globalmente<sup>7</sup>, no se han ido mejorando de manera progresiva estas cifras, y persiste lo que podríamos denominar una "morbimortalidad residual". Así, desde 1999 tanto en el Hospital Donostia de San Sebastián como en el Hospital La Paz de Madrid la mortalidad en la cohorte de pacientes infectados por el VIH oscila entre 1,5 y 2% de pacientes al año. Respecto a los ingresos hospitalarios, en el Hospital Donostia, la tasa en este período osciló entre 11-14% pacientes/año, siendo la tasa de admisiones en el 2002 del 24%, al existir pacientes que precisan varios ingresos en el mismo año (datos no publicados).

¿A qué se debe la estabilización en la mortalidad y las necesidades de hospitalización de los pacientes infectados por el VIH en los últimos años, sin tendencia a mejorar? Probablemente las causas son varias, y van a ser revisadas en este editorial.

## Desigualdad en el acceso a los cuidados sanitarios y al TARGA

Algunos autores han aportado datos que en algunos casos sugieren, y, en otros demuestran, una inequidad manifiesta en el acceso al tratamiento. Así, ya en los inicios de la era TARGA, en una muestra representativa de más de 200.000 pacientes en Estados Unidos, se constató que algunos grupos de pacientes, como los de origen latino, los de raza negra, las mujeres, los pacientes sin seguro médico o que disponían exclusivamente de seguro Medicaid, tenían un acceso peor a la asistencia sanitaria y al tratamiento antirretroviral<sup>8</sup>. Posteriormente, en un país con asistencia sanitaria gratuita, como Canadá, se observó algo similar: entre los 1.239 pacientes con infección por el VIH fallecidos

en British Columbia entre 1995 y 2002, el 90% de los casos se debió a causas relacionadas directamente con la infección por el VIH. De éstos, casi el 70% de los pacientes no habían tomado antirretrovirales o los habían tomado de forma intermitente<sup>9</sup>. Cuando se analizaron sus características sociodemográficas, observaron que era más probable entre los fallecidos ser aborigen, mujer o de estrato social bajo. Este mismo grupo demostró que tomar tratamiento de forma intermitente es un factor predictivo de mortalidad<sup>10</sup>. En estudios realizados en países con diferentes características socioeconómicas y demográficas, como Brasil, se ha demostrado el mismo fenómeno<sup>11</sup>. En España, en un estudio prospectivo sobre los ingresos hospitalarios de pacientes infectados por el VIH, en el año 2000, se constató también una clara correlación entre la ausencia de tratamiento antirretroviral y deterioro inmunológico, reingresos hospitalarios y mortalidad<sup>12</sup>. Las causas por las que estos pacientes no recibieron tratamiento antirretroviral fueron múltiples pero, en concordancia con otros estudios, la mala situación social y los trastornos psiquiátricos fueron dos de los factores fundamentales<sup>13-15</sup>. En este mismo sentido, de acceso inadecuado a la asistencia sanitaria estándar para ciertos pacientes con infección por el VIH, se ha justificado el mayor riesgo de mortalidad e ingreso hospitalario en pacientes que adquirieron la infección a través de la drogadicción<sup>16</sup> y, en un estudio de nuestro país, se observa que algunas minorías étnicas como los gitanos, es más probable que adquirieran la infección a través de la drogadicción y es menos probable que acudan a consulta (y, por tanto, que reciban TARGA)<sup>17</sup>.

## Cumplimiento del tratamiento antirretroviral

La falta de acceso y/o cumplimiento del tratamiento antirretroviral sería también un factor fundamental en la persistencia de ingresos hospitalarios. Ya en la era previa al TARGA, los pacientes cumplidores del tratamiento antirretroviral tenían un riesgo inferior de infecciones oportunistas y, en consecuencia, de ser hospitalizados<sup>18</sup>. En estudios más recientes se ha demostrado el impacto de tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) sobre la hospitalización de pacientes infectados por el VIH. Tanto el número de ingresos hospitalarios como las visitas a urgencias disminuyen marcadamente en los pacientes con cifras de linfocitos CD4+ por debajo de 200/ $\mu$ l si están recibiendo tratamiento con IP (que es una forma de decir "si están tomando TARGA")<sup>19</sup>.

Una vez que los pacientes reciben tratamiento antirretroviral, la mortalidad es inferior para aquellos que inician tratamiento antirretroviral con cifra de linfocitos CD4+ superior a 200/ $\mu$ l. Especialmente en pacientes con

Correspondencia: Dr. J.A. Iribarren.  
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Donostia.  
Pº Dr. Beguiristain, s/n.  
20080 Donostia. Guipúzcoa. España.  
Correo electrónico: jiribarr@euskalnet.net

Manuscrito recibido el 8-1-2004; aceptado el 10-1-2004.

diagnósticos tardíos, la supervivencia difiere en función de otros factores como la experiencia del médico y, de forma muy especial, el cumplimiento del tratamiento antirretroviral por parte del paciente<sup>20</sup>: es un tratamiento poco permisivo que, por la dinámica de replicación del virus y la farmacocinética de los antirretrovirales, exige unas tasas de cumplimiento superiores al 95% para que su eficacia no se vea muy comprometida<sup>21</sup>. El impacto del cumplimiento del tratamiento sobre la supervivencia ha sido demostrado, entre otros<sup>22</sup>, por un grupo en nuestro país<sup>23</sup>: en una cohorte de 1.219 pacientes en tratamiento antirretroviral. Entre las variables relacionadas con la supervivencia se encontraban el estadio clínico y la cifra de linfocitos CD4+ al inicio del tratamiento, el tipo de tratamiento empleado y su cumplimiento (RR 3,87), siendo ésta la única variable con carácter modificable y, en consecuencia, uno de los aspectos claves donde influir para mejorar en el futuro la morbimortalidad de los pacientes con infección por el VIH desde un punto de vista individual y colectivo.

## Diagnóstico tardío de la infección por el VIH

Es conocido que en los pacientes que inician tratamiento antirretroviral en estadios más avanzados disminuye el riesgo de mortalidad, pero no se normaliza. Así, mientras la tasa de mortalidad en una cohorte de más de 1.000 pacientes tratados con tratamiento antirretroviral fue de sólo 2,9%/año, los pacientes que al comienzo del tratamiento tenían menos de 50 linfocitos CD4+/ $\mu$ l y los que tenían entre 50 y 200, tuvieron un RR de muerte de 6,67 y 3,41, respectivamente, frente a los que iniciaban tratamiento con cifra de linfocitos CD4+ por encima de 200/ $\mu$ l<sup>24</sup>. Por lo tanto, el diagnóstico tardío de la infección por el VIH tiende a minimizar el impacto beneficioso del TARGA. En este sentido, es importante destacar que, en España, el 30% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH se establecen a raíz de un evento oportunista diagnóstico de sida<sup>25,26</sup>. Además, la incidencia de diagnósticos tardíos es mayor en pacientes de más edad, en los que, por otro lado, se ha descrito una peor recuperación inmunológica tras el inicio del TARGA<sup>27</sup>. En un estudio que recoge la experiencia de varias cohortes, se concluye que aquellos pacientes de más edad, con carga viral elevada y con cifra de linfocitos CD4+ inferior a 50/ $\mu$ l tienen un riesgo de progresión a sida y/o muerte de un 50% a los 3 años a pesar de iniciar tratamiento antirretroviral<sup>28</sup>. En este mismo sentido, en este número de la Revista Reus et al<sup>29</sup> aportan su experiencia en pacientes gravemente inmunodeprimidos, en los que, también, la cifra de linfocitos CD4+ y CD8+ y la administración de TARGA fueron los mejores marcadores de progresión, en tanto que la variable que mejor predijo el riesgo de muerte, en esta población gravemente inmunodeprimida, fue la viremia por citomegalovirus<sup>29</sup>, probablemente como marcador de pacientes muy evolucionados antes de iniciarlo.

## Coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la hepatitis B (VHB)

Se ha demostrado que los pacientes con VIH coinfectados por los virus de la hepatitis B y C tienen un mayor riesgo de toxicidad hepática y de toxicidad global con el tratamiento que los no coinfectados<sup>30-32</sup>, aunque esta toxicidad no anula los efectos beneficiosos del tratamiento antirretroviral sobre la morbimortalidad global<sup>33</sup>. Además, los pacientes coinfectados por el VHC tienen un mayor riesgo de progresión a cirrosis y enfermedad hepática descompensada que los pacientes no coinfectados<sup>34-37</sup>. Este riesgo es aún mayor si, como ocurre a menudo en pacientes coinfectados en nuestro medio, coexisten otros factores de progresión como un excesivo consumo de alcohol<sup>34,36,38,39</sup>. Por último, la prevalencia de coinfección por el VIH y el VHC es muy elevada, especialmente en cohortes con predominio de pacientes que adquirieron la infección por el VIH a través de la adicción a drogas por vía parenteral (ADVP). En España, donde el 60-65% de los pacientes ha adquirido la infección por el VIH en el contexto de ADVP, dos de cada tres han sido infectados por el VHC, y puesto que aproximadamente el 85% de los casos de infección por el VHC se cronifica, un 55% de todos los pacientes infectados por el VIH tienen una infección activa por el VHC (PCR- VHC+), susceptible de evolucionar a una hepatopatía crónica terminal<sup>38</sup>.

Por todo ello, es lógico pensar que la coinfección por el VHC tiene y tendrá un impacto significativo sobre la mortalidad y sobre la necesidad de hospitalización de los pacientes con infección por el VIH, tanto más cuanto mayor sea la prevalencia de coinfección en la cohorte analizada. En este sentido, Klein et al<sup>40</sup> demostraron que los pacientes con coinfección por el VIH/VHC tienen un riesgo doble de ingreso hospitalario que aquellos pacientes con VIH no coinfectados. En nuestro medio, Martín-Carbonero et al<sup>41</sup> han descrito un aumento significativo en la tasa de ingresos hospitalarios motivados por enfermedad hepática en pacientes con infección por el VIH (31/330 en 1996, 9,4%, frente a 46/287 en 2000, 16%). En un estudio de la mortalidad en pacientes con infección por el VIH en Francia, en 65 hospitales durante 2001, se produjeron 265 muertes de una cohorte de 25.178 pacientes<sup>42</sup>; de ellos, el 48,7% relacionadas con sida, el 14,3% consecuencia de enfermedad hepática terminal (frente a 6,6% en 1997 y 1,5% en 1995), y el 36,7% por otras causas. En otros estudios en diferentes países<sup>43,44</sup>, incluyendo el nuestro<sup>41,45,46</sup>, se ha observado un aumento en la mortalidad relacionada con enfermedad hepática terminal, con unas tasas de 2-13% en la era pre-TARGA, según los países, frente a un 8-50% en la era post-TARGA. Rodríguez-Vidigal et al<sup>47</sup> comunican en este número de la revista una observación similar en un área rural de nuestro país.

El incremento proporcional de la mortalidad de causa hepática entre pacientes con infección por el VIH se debe, en parte, a la significativa disminución de la mortalidad relacionada con infecciones oportunistas, pero también traduce un aumento en el número absoluto de fallecimientos relacionados con la enfermedad hepática terminal. Este fenómeno es más notorio en cohortes de pacientes con alta prevalencia de coinfección por el VIH y el VHC como las nuestras. Por lo tanto, es precisamente en estas cohortes donde un adecuado manejo de la coinfección por el VHC y de

la hepatopatía crónica avanzada tendrá un impacto significativo sobre las necesidades de ingresos hospitalarios y sobre la mortalidad de los pacientes infectados por el VIH.

## Otros aspectos

La toxicidad del tratamiento antirretroviral, tanto a corto como a largo plazo, es otro factor que puede conllevar ingresos hospitalarios y mortalidad. En este sentido, aunque es probable que aumente algo la incidencia de enfermedad vascular<sup>48</sup>, no parece que esto ocurra de una forma suficientemente significativa para tener un impacto real respecto a ingresos hospitalarios y mortalidad<sup>49,50</sup>. Sin embargo, es necesario un mayor tiempo de seguimiento antes de establecer conclusiones definitivas al respecto. Ya hemos comentado que, en todo caso, el impacto global beneficioso del tratamiento antirretroviral sobre la hospitalización y la mortalidad justifica su utilización, aun cuando haya riesgo de toxicidad. No obstante, el desarrollo de nuevos fármacos o estrategias de tratamiento antirretroviral más seguras es una oportunidad más para continuar mejorando la calidad de vida de los pacientes y disminuir la carga asistencial.

Un último factor relevante respecto a la evolución de la morbimortalidad en pacientes con infección por el VIH sería el de los pacientes que fracasan en TARGA. Aunque los datos disponibles respecto a su impacto en ingresos hospitalarios y morbilidad son limitados, se ha publicado algún trabajo con suficiente tiempo de seguimiento. En un estudio reciente, con 4 años de seguimiento, los pacientes con carga viral permanentemente suprimida (definida como aquellos pacientes que a los 18 meses de iniciar el tratamiento antirretroviral tienen carga viral indetectable) recibieron tratamiento antirretroviral durante el 82% del tiempo de seguimiento frente al 60% en el grupo que presentó un rebrote de ésta y el 23% de los que nunca consiguieron carga viral indetectable. A los 5 años, la probabilidad estimada de supervivencia fue del 89% para los pacientes que consiguieron carga viral indetectable a los 18 meses; del 76% en el grupo que rebrotó (con pacientes menos cumplidores y que precisaron de un número mayor de antirretrovirales en su evolución) y del 56% en el grupo que nunca consiguió carga viral indetectable<sup>51</sup>. Es indudable que la falta de eficacia terapéutica, independientemente de su causa (resistencia virológica, mal cumplimiento, etc.), es un factor que contribuye a una mayor "morbimortalidad residual" de la deseada en pacientes con VIH en la era TARGA. La disponibilidad de nuevos fármacos con actividad en pacientes con infección por el VIH resistente a los tratamientos disponibles es una prioridad para el objetivo de seguir progresando en un mejor control de la morbimortalidad asociada a la infección por el VIH.

En resumen, en el futuro, el pronóstico de los pacientes con infección por el VIH dependerá de las respuestas que se den a algunos de los retos a los que hemos aludido, tanto en el ámbito de política sanitaria, como en el de práctica clínica habitual y en el de investigación de nuevos fármacos y estrategias terapéuticas. En este sentido, podemos concluir que para recuperar la tendencia hacia un pronóstico cada vez mejor de los pacientes infectados por el VIH serán necesarios esfuerzos en procurar un diagnóstico más precoz de la población infectada por el VIH, mejorar el

cumplimiento del tratamiento antirretroviral en poblaciones "normalizadas", realizar una aproximación específica e individualizada a los colectivos más desfavorecidos<sup>52,53</sup> (bajo estrato social, pacientes con trastornos psiquiátricos, sin domicilio, etc.) que permita el tratamiento antirretroviral continuado al menos de aquellos pacientes inmunológicamente más deteriorados, tratar de forma adecuada las comorbilidades, en nuestro medio sobre todo la hepatitis crónica por el VHC y, por último, desarrollar nuevas terapias con menor toxicidad y mayor eficacia, sobre todo en cuanto se refiere a la prevención y el rescate de resistencias y a la recuperación inmunológica.

De poco servirá disponer de excelentes guías de práctica clínica<sup>54</sup>, si entre todos los agentes implicados no somos capaces de ir respondiendo a estos retos.

## Bibliografía

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
2. Iribarren JA, Rodríguez-Arondo F, Arrizabalaga J, Von Wichmann MA, Camino X. Impact of HAART in a cohort of patients from the Basque country (Spain). Comunicación a la 12<sup>th</sup> World AIDS Conference. Ginebra, 28 Junio-3 Julio de 1998. Abstract 12276.
3. Torti C, Casari S, Palvarini L, Quiros-Roldán E, Moretti F, Leone L, et al. Modifications of health resource-use in Italy after the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) for human immunodeficiency virus (HIV) infection. Pharmacoeconomic implications in a population-based setting. *Health Policy* 2003;65:261-7.
4. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998;352:1725-30.
5. Domingo P, Guardiola JM, Ris J, Nolla J. The impact of new antiretroviral regimens on HIV-associated hospital admissions and deaths. *AIDS* 1998;26:529-30.
6. Pérez-Hoyos S, Del Amo J, Muga R, Del Romero J, García de Olalla P, Guerrero R, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in Spanish cohorts of HIV seroconverters: Differences by transmission category. *AIDS* 2003;17:353-9.
7. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, d'Arminio Monforte A, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: An observational study. *Lancet* 2003;362:22-9.
8. Shapiro MF, Morton SC, McCaffrey DF, Senterfitt JW, Fleishman JA, Perlman JF, et al. Variations in the care of HIV-infected adults in the United States: Results from the HIV Costs and Services Utilization Study. *JAMA* 1999;281:2305-15.
9. Wood E, Montaner JS, Tyndall MW, Schechter MT, O'Shaughnessy MV, Hogg RS. Prevalence and correlates of untreated human immunodeficiency virus type 1 infection among persons who have died in the era of modern antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2003;188:1164-70.
10. Wood E, Montaner JS, Bangsberg DR, Tyndall MW, Strathdee SA, O'Shaughnessy MV, et al. Expanding access to HIV antiretroviral therapy among marginalized populations in the developed world. *AIDS* 2003;17:2419-27.
11. Casseb J, Orrico GS, Feijo RD, Guaracy L, Medeiros LA. Lack of prior antiretroviral therapy is associated with increased mortality among hospitalized patients with AIDS in Sao Paulo, Brazil. *AIDS Patient Care STDS* 2001;15:271-5.
12. Iribarren JA, Jimeno B, Camino X, Pascual L, Landa MA, Izco A, et al. "Consecuencias asistenciales de los nuevos tratamientos: ¿somos suficientemente efectivos?" En: Usietto R, editor. SIDA. Hacia un tratamiento integral. Médico, biológico y social. CESA Ediciones. Depósito Legal: M-7386-2001.
13. Farinpour R, Miller EN, Satz P, Selnes OA, Cohen BA, Becker JT, et al. Psychosocial risk factors of HIV morbidity and mortality: Findings from the Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *J Clin Exp Neuropsychol* 2003;25:654-70.
14. Wood E, Montaner JS, Chan K, Tyndall MW, Schechter MT, Bangsberg D, et al. Socioeconomic status, access to triple therapy, and survival from HIV-disease since 1996. *AIDS* 2002;16:2065-72.
15. McFarland W, Chen S, Hsu L, Schwarcz S, Katz M. Low socioeconomic status is associated with a higher rate of death in the era of highly active

- antiretroviral therapy, San Francisco. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:96-103.
16. Marimoutou C, Poizot-Martin I, Loundou AD, Cassuto JP, Obadia Y, Groupe d'etude MANIF 2000. Causes of hospitalization and death in the MANIF 2000 cohort, composed of HIV-infected patients contaminated by intravenous drug use, 1995-1999. *Presse Med* 2003;32:587-94.
  17. Teira R, Lizarralde E, Muñoz P, Zubero Z, Baraia-Etxaburu J, Santamaria JM. Estudio transversal sobre las características clínicas y epidemiológicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en gitanos y otras minorías en Bilbao. *Med Clin (Barc)* 2002;119:653-6.
  18. San-Andrés FJ, Rubio R, Castilla J, Pulido F, Palao G, De Pedro I, et al. Incidence of acquired immunodeficiency syndrome-associated opportunistic diseases and the effect of treatment on a cohort of 1115 patients infected with human immunodeficiency virus, 1989-1997. *Clin Infect Dis* 2003;36:1177-85.
  19. Tashima KT, Hogan JW, Gardner LI, Korkontzelou C, Schoenbaum EE, Schuman P, et al. A longitudinal analysis of hospitalization and emergency department use among human immunodeficiency virus-infected women reporting protease inhibitor use. *Clin Infect Dis* 2001;33:2055-60.
  20. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? *AIDS* 2003;17:711-20.
  21. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133:21-30.
  22. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 × 10<sup>9</sup> cells/L. *Ann Intern Med* 2003;139:810-6.
  23. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guejar A, López-Colomes JL, Cayla JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:105-10.
  24. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001;286:2568-77.
  25. Iribarren JA, Arrizabalaga J, Lorenzo JM, Sarasqueta C, Rodríguez F, Von Wichmann MA, et al. Clinical and epidemiological characteristics of patients newly diagnosed of HIV infection in the last six years. XIV International AIDS Conference, Barcelona, July 7-12 2002, Abstract C10675.
  26. Castilla J, Sobrino P, De La Fuente L, Noguer I, Guerra L, Parras F. Late diagnosis of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy: Consequences for AIDS incidence. *AIDS* 2002;16:1945-51.
  27. Viard JP, Mocroft A, Chiesi A, Kirk O, Roge B, Panos G, et al. Influence of age on CD4 cell recovery in human immunodeficiency virus-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: Evidence from the EuroSIDA Study. *J Infect Dis* 2001;183:1290-4.
  28. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-patients starting highly active antiretroviral therapy: A collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-29.
  29. Reus S, Portilla J, Gimeno A, Sánchez-Payá J, García-Henarejos JA, Martínez-Madrid O, et al. Predictores de progresión y muerte en pacientes con infección avanzada por el VIH en la era de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(3):138-45.
  30. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
  31. Núñez M, Lana R, Mendoza JL, Martín-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:426-31.
  32. Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd MA, Ruxrungtham K, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *AIDS* 2003;17:2191-9.
  33. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003;362:1708-13.
  34. 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.
  35. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, Del Olmo JA, García-Bengochea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
  36. 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.
  37. Von Wichmann MA, Arevalo S, Zapata E, Rodríguez F, Arrizabalaga J, Iribarren JA, et al. Survival in HIV+ patients with viral hepatitis after ascites has developed. 43rd ICAAC, Chicago, September 14-17 2003; Abstract V-782.
  38. Pacheco R, Hernández S, Diz S, Díez J, Arribas JR, García P, et al. Clinical and epidemiological characteristics of hepatitis C infection in a large cohort of HIV-infected patients in Spain (GESIDA 29/02 Study). 2<sup>nd</sup> IAS Conference on HIV Pathogenesis and treatment, Paris, July 2003; abstract 985.
  39. Martín-Carbonero L, Benhamou Y, Puoti M, Berenguer J, Mallolas J, Quereda C, et al. Incidence and predictors of severe liver fibrosis in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C: A European collaborative study. *Clin Infect Dis* 2004;38:128-33.
  40. Klein MB, Lalonde RG, Suissa S. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV progression before and after highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:365-72.
  41. Martín-Carbonero L, Soriano V, Valencia E, García-Samaniego J, López M, González-Lahoz J. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17:1467-71.
  42. Rosenthal E, Poiree M, Pradier C, Perronne C, Salmon-Ceron D, Geffray L, et al. Mortality due to hepatitis C-related liver disease in HIV-infected patients in France (Mortavic 2001 study). *AIDS* 2003;17:1803-9.
  43. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: A cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:211-7.
  44. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7.
  45. Camino X, Iribarren JA, Arrizabalaga J, Rodríguez F, Von Wichmann AM. Causas de mortalidad de los pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:85-6.
  46. Milinkovic A, Martínez E, De Lazzari E, Buira E, Pérez-Cuevas JB, Blanco JL, et al. Trends in mortality and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy. XIV International AIDS Conference, Barcelona, July 7-12 2002, Abstract TuPeC4758.
  47. Rodríguez-Vidigal FF, Habernau A. Motivo de ingreso en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en un área rural. Papel de la hepatopatía crónica. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2004;22(3):134-7.
  48. Dronda F, Moreno S, Pérez-Eliás MJ, Casado JL, Antela A, Moreno A. Vascular disease in HIV-infected patients: A comparative study of two different therapeutic periods (1994-1997 versus 1998-2000). *AIDS* 2002;16:1971-3.
  49. Klein D, Hurley LB, Quesenberry CP Jr, Sidney S. Do protease inhibitors increase the risk for coronary heart disease in patients with HIV-1 infection? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:471-7.
  50. Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R, d'Arminio Monforte A, El-Sadr WM, Reiss P, et al. Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
  51. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Survival in an urban HIV-1 Clinic in the era of highly active antiretroviral therapy: A 5-year cohort study. *J Acquir Immune Def Syndr* 2003;33:321-8.
  52. Wood E, Montaner JSG, Bansberg DR, Tyndall MW, Strathdee SA, O'Shaughnessy MV, et al. Expanding access to HIV antiretroviral therapy among marginalized populations in the developed world. *AIDS* 2003;17:2419-27.
  53. Dray-Spira R, Lert F. Social health inequalities during the course of chronic HIV disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17:283-90.
  54. Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren JA, González J, et al. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:244-303.