

Hepatitis crónica por virus C en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

A. Sánchez-Quijano, M. Leal y E. Lissen

Grupo Estudio Hepatitis Vírica y SIDA. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

La coinfección con el virus de la hepatitis C (VHC) es un hecho bastante común en sujetos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Esta situación de coinfección ha ido incrementando su importancia como una causa importante de morbimortalidad en este colectivo, sobre todo tras la mejoría en las expectativas de vida que deparó la introducción de los tratamientos antirretrovirales altamente potentes frente al VIH (HAART). En estos últimos años se ha ido acumulando una gran cantidad de información procedente de numerosos estudios epidemiológicos y clínicos que apunta a que la coinfección por VIH y VHC se asocia a una progresión más rápida a la cirrosis y a un aumento de la tasa de mortalidad por enfermedad hepática terminal en estos sujetos. Por todo ello, el United States Public Health Service añadió, desde el año 1999, la infección progresiva por el VHC a la lista de enfermedades oportunistas que deberían ser prevenidas en los pacientes VIH positivos y, desde entonces, dicta recomendaciones periódicas al respecto en sus *Guidelines for the prevention of Opportunistic Infections in persons infected with human immunodeficiency virus*¹.

INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC: UNA HISTORIA NATURAL DE CURSO LENTO Y POCO HOMOGÉNEO

Se estima que, en la actualidad, entre 170 y 240 millones de personas, algo más del 3% del total de la población mundial, está infectada por el VHC²⁻⁴. En Europa y los EE.UU. es la causa más frecuente de enfermedad hepática crónica, de muerte por fallo hepático terminal y de hepatocarcinoma, y constituye también la primera indicación por la que se demanda la realización de un trasplante hepático⁵. La hepatitis crónica por VHC rara vez remite de manera espontánea y tiene un curso extraordinaria-

mente variable, de modo que algunos pacientes progresan con rapidez a cirrosis hepática y en otros, por fortuna la mayoría, no se observa esta evolución a lo largo de toda la vida⁶. Esta enfermedad en sujetos no coinfectados suele progresar muy lentamente, con pocos o ningún síntoma, durante décadas. La progresión se encuentra marcada por el aumento de la fibrosis hepática, que en un 15-20% de los casos alcanza el estadio de cirrosis hepática, generalmente tras 20 o 30 años desde el momento de la infección. El consumo de alcohol (superior a 50 g de etanol al día), el sexo masculino, el haber contraído infección en una edad avanzada (por encima de 40 años) y la existencia de una situación de inmunodepresión o de coinfección con otros virus hepatotropos son factores que se han relacionado con un curso clínico más acelerado hacia la cirrosis^{7,8}. Finalmente, una vez alcanzada esta situación cabe observar el desarrollo de un hepatocarcinoma en estos pacientes, con una tasa anual aproximada del 1-4%^{9,10}.

Pese a que en los países occidentales ha descendido de manera importante, desde 1989, el número de nuevos casos de infección por el VHC como consecuencia tanto de la implantación de medidas preventivas, muy eficaces en los bancos de hemoterapia y en la elaboración de los hemoderivados, como de la reducción del uso de material médico no desechable y el progresivo abandono de la vía intravenosa por los usuarios de drogas ilícitas^{5,11}, se espera que hasta los años 2015-2020 siga incrementándose todavía el número de pacientes que alcancen estadios finales de la enfermedad¹². Más aún, se prevé que para estas fechas se duplique el número de pacientes asistidos por cirrosis hepática descompensada y/o hepatocarcinoma y que la mortalidad atribuible al VHC triplique por entonces a la actual¹³.

COINFECCIÓN POR VHC Y VIH: MAGNITUD DEL PROBLEMA

El VHC y el VIH comparten algunas de sus vías de transmisión, lo que facilita que sujetos que se exponen a uno de los virus lo estén haciendo también al otro, sobre todo cuando la exposición se produce a través de la vía paren-

Correspondencia: Dr. A. Sánchez-Quijano.
Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Avda. Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla.
Correo electrónico: aquiqano@cica.es

Recibido el 11-12-2001; aceptado para su publicación el 11-12-2001.

teral. En España, la prevalencia de infección por el VHC en usuarios de drogas por vía intravenosa (UDVI) alcanza el 75-90%, y si tenemos en cuenta la proporción de los casos de infección por VIH relacionados con la drogadicción parenteral, puede estimarse que al menos unas 80.000 personas deben estar coinfectadas por el VIH y el VHC en nuestro país. En los EE.UU., este cálculo sobrepasa las 300.000 personas¹⁴. Basten estas cifras para reflejar claramente la magnitud epidemiológica del problema. Adicionalmente, debe tenerse en cuenta que la situación de coinfección parece incrementar la capacidad de transmisión del VHC a través de rutas que, en principio, no le son muy adecuadas, como la vía sexual y la perinatal^{5,15-19}. En ambas circunstancias, el aumento de la capacidad de infección, que puede llegar a triplicarse, parece relacionarse con los mayores grados de viremia C observada en los sujetos coinfectados.

EFFECTOS DEL VIH SOBRE LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VHC

El VIH induce un curso evolutivo más rápido de la infección crónica por el VHC hacia la cirrosis hepática²⁰⁻²³ y sus posteriores complicaciones, de modo que esta infección se comporta como otra infección oportunista más en los pacientes coinfectados, sobre todo desde la introducción de la terapia HAART, que indujo un cambio sustancial en la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH²⁴. Este curso inusualmente acelerado de la infección por el VHC no es exclusivo de la inmunodepresión dependiente del VIH, sino que también ha sido descrito en pacientes sometidos a tratamiento inmunodepresor prolongado, como es el caso de los receptores de trasplantes de órgano sólido o en algunas inmunodeficiencias congénitas^{25,26}. La mayoría de los trabajos ha objetivado, en la situación de coinfección, un incremento de la carga viral C, generalmente relacionado de manera inversa con el grado de inmunosupresión medido por el recuento de linfocitos CD4+/ml^{18-19,27-28}, un aumento de la rapidez de progresión de la fibrosis hasta la cirrosis²⁹⁻³¹ y un incremento significativo de la mortalidad dependiente de fallo hepático terminal o de otras complicaciones de la cirrosis hepática³²⁻³⁴. Este aumento de la morbimortalidad no es debido a un incremento relativo en su frecuencia, que se haya puesto de manifiesto al descender la tasa de mortalidad por otros acontecimientos oportunistas tras la introducción de la terapia HAART, sino que obedece a un aumento real del número de pacientes que presentan estas complicaciones. Es previsible que en los próximos años se siga incrementando paulatinamente este fenómeno, al ser mayor el número de pacientes que viven lo suficiente como para que se exprese clínicamente la enfermedad hepática, la cual, además, recordemos, muestra un curso inusualmente acelerado en esta situación. De hecho, han comenzado a comunicarse en pacientes jóvenes coinfectados por el VIH y el VHC algunos casos de hepatocarcinoma sobre cirrosis³⁵, complicación que en inmunocompetentes infectados por el VHC sólo suele observarse en edades avanzadas y en fases muy tardías de la evolución

de esta infección. El consumo de alcohol³⁶ y de hepatotóxicos, entre los que se encuentran muchos de los fármacos antirretrovirales, contribuye también al aumento de progresión de la fibrosis y de la morbimortalidad de causa hepatodependiente. Es más, se ha comunicado que la toxicidad por HAART es más común en los pacientes VIH positivos infectados por el VHC³⁷. Aunque podría decirse que ésta es la panorámica del problema asumida hoy día, algunos estudios, los menos, no han podido demostrar, por el contrario, diferencias en la mortalidad de los pacientes coinfectados³⁸.

Los mecanismos a través de los cuales el VIH ejerce este efecto deletéreo en la hepatitis crónica por VHC no son bien conocidos. Nunca se ha demostrado una clara correlación entre la progresión y los valores aumentados de ARN sérico del VHC; por el contrario, se ha sugerido que el mayor daño hepático debe tener una patogenia inmunomediada. En el huésped inmunocompetente, el control de la infección aguda por VHC se asocia con el desarrollo de una fuerte y potente respuesta específica de células T citotóxicas y helper³⁹⁻⁴¹, respuesta que también se ha demostrado que interviene en la existencia o no de recurrencia de la infección tras la realización de un trasplante hepático. Una alteración en esta respuesta CD4+ y CD8+, que parece dirigirse fundamentalmente contra las proteínas estructurales (*core*, E1, E2), podría ser la vía a través de la cual el VIH favorecería la progresión de la enfermedad por VHC. Otros factores, como una mayor incidencia de toxicidad mitocondrial⁴², un mayor *turnover* de muerte celular mediada por apoptosis o un desequilibrio en la producción de citocinas TH1/TH2, también han sido implicados entre los mecanismos que podrían explicar esta peor evolución. En definitiva, en el momento actual no se conoce bien la patogenia, como tampoco se conoce si estos cambios en la historia natural de la infección C podrían ser reversibles. En múltiples estudios, el HAART no ha demostrado ser capaz de controlar a corto o medio plazo el aumento de la viremia C de los pacientes coinfectados. Sin embargo, recientes observaciones sugieren que podría reducir la velocidad de progresión de la fibrosis hepática⁴³. Esta observación podría ser de extraordinario interés en una enfermedad cuya historia natural se resume como la de «una fibrosis hepática progresiva hasta la cirrosis».

EFFECTOS DEL VHC SOBRE LA HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR EL VIH

La mayoría de los investigadores no ha podido demostrar que el VHC se comporte como un cofactor que afecte negativamente a la historia natural de los sujetos infectados por el VIH. Sin embargo, algunos autores han comunicado una progresión acelerada de la infección por el VIH en sujetos coinfectados, especialmente cuando el VHC correspondía al genotipo 1⁴⁴⁻⁴⁵. Estas observaciones han sido más frecuentes en los últimos años⁴⁶⁻⁵⁰, probablemente porque en la era pre-HAART la supervivencia era tan corta y la mortalidad por causas dependientes del sida tan alta que difícilmente podía ponerse de manifiesto un im-

pacto negativo en las mismas. De especial interés es que este aumento de la mortalidad no parece depender de la toxicidad de los fármacos antirretrovirales empleados³⁷, sino de la propia enfermedad hepática viral^{47,49}. En relación con la restauración inmunitaria, se ha comunicado en algunos estudios, como el Swiss HIV Cohort Study⁴⁶, que los pacientes coinfectados tras comenzar a recibir HAART presentaron menores incrementos en el número de células CD4+, aunque este tema está aún bajo debate.

MANEJO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC EN LOS PACIENTES VIH POSITIVOS

Medidas generales

El manejo de la infección crónica por el VHC en los pacientes infectados por el VIH debe basarse en dos premisas: *a)* esta enfermedad es potencialmente curable, objetivo que en la actualidad se alcanza en más de la mitad de los pacientes, y *b)* la infección por el VIH no contraindica el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC. Las normas de actuación del US Public Health Service⁴ recogen las siguientes recomendaciones a tener en cuenta en el manejo de los pacientes infectados por el VIH en lo que a la coinfección por VHC se refiere:

1. En los pacientes con infección por VIH debe siempre investigarse si existe o no infección por el VHC. Habida cuenta que en estos pacientes se ha descrito una mayor tasa de falsos negativos en los tests de ELISA que se emplean para la detección de anticuerpos anti-VHC, se recomienda que si el paciente presenta un resultado negativo, y sobre todo si existe hipertransaminasemia no explicada, se realice una determinación de ARN sérico del VHC²⁷.
2. Los pacientes coinfectados deben ser advertidos acerca del peligro potencial que el uso de alcohol conlleva en su situación, en cuanto el consumo de etanol es un cofactor acelerador independiente de la evolución a cirrosis de la enfermedad hepática por virus C.
3. Teniendo en cuenta que la coinfección por el VHB⁸ puede agravar el curso evolutivo de la infección por VHC y que la hepatitis aguda por VHA puede seguir un curso fulminante en los casos de superinfección⁵¹ se recomienda investigar si los pacientes son teóricamente susceptibles de poder infectarse por estos virus. Si lo son, debe procederse a la vacunación contra ellos. En España, paralelamente a la mejoría de las condiciones sociosanitarias experimentadas en las últimas décadas, es cada vez mayor el número de sujetos que llegan a la edad adulta sin haberse infectado por el VHA, por lo que esta recomendación también debe ser tenida en cuenta en nuestro país.
4. Las enzimas hepáticas deben ser monitorizadas tras el inicio de un tratamiento HAART por el elevado riesgo de hepatotoxicidad.
5. Debe evaluarse en cada paciente la severidad de la enfermedad hepática y su necesidad de tratamiento. Este último punto es el que más problemas plantea en cuanto a su desarrollo en la clínica diaria, empezando por la necesidad o conveniencia de la realización de una biopsia hepática.

¿Es requisito indispensable la realización de una biopsia hepática?

La biopsia hepática percutánea está universalmente considerada como un proceso seguro que conlleva una morbimortalidad muy escasa^{52,53}. Hasta el momento es el procedimiento que más información aporta sobre la severidad de la enfermedad hepática y su pronóstico, máxime cuando el tiempo desde la infección puede ser estimado. Debería ser llevada a cabo siempre, excepto cuando exista un alto riesgo de sangrado, el paciente presente obesidad mórbida o cuando por signos clínicos y analíticos sea evidente que el paciente está ya en situación de cirrosis hepática muy evolucionada. Los hallazgos histológicos pueden ayudar en gran medida a decidir si es necesario o no iniciar tratamiento frente al VHC. No olvidemos que el tratamiento es costoso y depara frecuentes efectos indeseables. En pacientes con fibrosis de grado 0 o 1, sobre todo si la infección es de larga duración, podría plantearse una actitud conservadora, con monitorización de las transaminasas y realización de una nueva biopsia pasados unos años. Si en ésta se demuestra la progresión de las lesiones, debe instaurarse el tratamiento en ese momento. Los pacientes con transaminasas persistentemente normales no suelen responder al tratamiento. En general, estos pacientes presentan lesiones histológicas poco agresivas, de manera habitual con escasa o nula fibrosis y con tendencia a una lenta evolución, aunque en casi un 20% de los casos la biopsia puede poner de manifiesto signos de enfermedad avanzada^{54,55}. Aunque existen algunas comunicaciones que sugieren que los pacientes pueden responder al tratamiento combinado con interferón y ribavirina⁵⁶, se recomienda no tratar a estos pacientes excepto dentro de protocolos clínicos de investigación. De todas formas, la decisión debe ser individualizada, y quizá merecería la pena tratar al subgrupo de pacientes con ALT persistentemente normal pero con enfermedad histológicamente agresiva y/o con fibrosis. Por último, debe tenerse en cuenta que, aunque deseable por las razones expuestas con anterioridad, la biopsia hepática no es estrictamente necesaria para instaurar un tratamiento. En otras palabras, la negativa de un paciente a la realización de la biopsia no debería ser un condicionante para negarle la posibilidad de tratamiento.

Hepatitis C en coinfectados: ¿a quién tratar y a quién no tratar?

En general, deben considerarse candidatos para recibir tratamiento frente al virus de la hepatitis C, de acuerdo con las recomendaciones más usuales, a los pacientes de edad menor de 55-60 años, con valores de transaminasas elevados, al menos 1,5 veces el margen superior de la normalidad, con ARN detectable en suero, con actividad necroinflamatoria en la biopsia hepática, si se dispone de ella, y en los que no existan contraindicaciones para el tratamiento^{57,58}. Se consideran contraindicaciones para el tratamiento: *a)* por una parte, las mismas que rigen fuera de la situación de coinfección, como la existencia de otras enfermedades, en este caso diferentes de la infección por VIH,

teóricamente limitantes de la expectativa de vida, la falta de adhesión continuada al calendario de revisiones médicas, el embarazo o la negativa a adoptar métodos de anticoncepción adecuados, la existencia de enfermedad autoinmunitaria no controlable, la existencia de cirrosis hepática con historia de descompensaciones previas y la presencia de enfermedad psiquiátrica de tipo depresivo en la que exista tendencia o riesgo elevado de autólisis. Este último aspecto deberá valorarse en muchas ocasiones juntamente con un psiquiatra. La depresión bajo tratamiento con interferón es frecuente; de hecho, es una de las principales causas que obligan a suspender el tratamiento de la hepatitis crónica C, y *b*) por otra parte, aquellas contraindicaciones que impone la propia presencia de la infección por el VIH. Los pacientes con enfermedad muy evolucionada y/o que están severamente inmunodeprimidos pese a que reciben tratamiento antirretroviral con buena adhesión terapéutica, difícilmente podrían ser candidatos a tratamiento de la infección por el VHC. Los límites no están claramente definidos, pero se acepta en términos generales que un paciente bajo HAART y que se mantiene en situación de fracaso virológico con una carga viral por encima de 20.000 y/o con un nivel de CD4+ por debajo de 200 células/ml no es inicialmente candidato a recibir tratamiento para el VHC. En esta situación, el principal problema del paciente y el que supone para él un riesgo vital importante no es la infección por el VHC, sino la infección por el VIH, en la que debemos concentrar todos nuestros esfuerzos. Es más, no debe olvidarse que la tasa de respuesta al tratamiento de la hepatitis C, aunque es bastante similar en pacientes coinfectados con más de 200 CD4+/ml a la que presentan los pacientes no coinfectados, desciende drásticamente por debajo de este valor de CD4+.

¿Qué tratar primero, la hepatopatía por VHC o la infección por el VIH?

Un aspecto que en la actualidad está levantando una interesante polémica es decidir cuál de las dos infecciones debe ser tratada en primer lugar. En la mayoría de las ocasiones, cuando se plantea iniciar un tratamiento frente al VHC, el paciente ya se encuentra recibiendo, tal vez desde hace muchos años, tratamiento antirretroviral. Obviamente en esta situación la pregunta no tiene sentido. Sin embargo, cabe plantearla en los pacientes en los que se realiza el diagnóstico de ambos procesos de manera simultánea. En general, la decisión de tratar a una u otra infección en primer lugar debe ser individualizada en cada paciente, tomando en consideración la severidad y el grado de desarrollo de cada una de las infecciones. Así, por ejemplo, si la enfermedad hepática es sólo leve-moderada y la situación de deterioro inmunológico del paciente es inicialmente más preocupante que su hepatopatía, lo sensato parece comenzar tratando la infección por el VIH y plantear más adelante, si se ha conseguido una respuesta inmunológica adecuada, la asociación de un tratamiento antiviral para el VHC. Valores de carga viral del VIH por encima de 20.000-35.000 copias y un recuento de linfocitos CD4+ por debajo de 350-500 células/ml, aunque no

han sido firmemente establecidos, se han propuesto como los valores que podrían marcar el límite para decidir tratar primero la infección por el VIH⁵⁹⁻⁶⁰. En otros casos, con menor frecuencia, podremos decidirnos a tratar en primer lugar la infección por el VHC intentando erradicarla y anular así el riesgo de progresión en el futuro y, colateralmente, reducir el mayor riesgo de hepatotoxicidad por HAART descrito en los pacientes coinfectados³⁷. Esta pauta de actuación tiene sentido en los pacientes con enfermedad hepática severa, con alto riesgo de evolucionar en pocos años a cirrosis hepática y con una situación inmunológica lo bastante preservada como para poder demorar entre 6 y 12 meses el comienzo del tratamiento antirretroviral. Si utilizamos estos mismos valores de corte pero a la inversa, serían los pacientes con valores de CD4 por encima de 350-500 células/ml y carga viral por debajo de 20.000-35.000 copias⁵⁹⁻⁶⁰ aquellos en quienes podríamos indicar esta actuación y con los mismos interrogantes derivados de la ausencia de unos criterios sólidamente establecidos. Por último, y esto ocurre en la mayoría de los pacientes que son diagnosticados a la vez de ambas infecciones, la situación no es tan extrema ni desde el punto de vista de la enfermedad hepática ni desde el de la inmunodepresión inducida por el VIH. En estos pacientes puede plantearse tratar de entrada ambas infecciones. Si decidimos hacerlo así, es una práctica recomendable demorar el inicio del tratamiento de la hepatitis C unos 2 o 3 meses para poder identificar la causa de cualquier hepatotoxicidad que podría aparecer debida a los antirretrovirales y diferenciarla de un brote hepatolítico, generalmente transitorio, inducido en el contexto del síndrome de reconstitución inmunitaria, situación que, aunque infrecuente, ha sido ocasionalmente descrita para la infección por el VHC. Las bases de todas estas pautas de actuación se encuentran recogidas y detalladas en las directrices elaboradas por varios paneles de expertos^{57,58,61,62}.

Tratamiento de la hepatitis crónica por VHC

El tratamiento de la hepatitis crónica C, tanto dentro o fuera de la situación de coinfección por el VIH, se basa actualmente en el uso conjunto de interferón alfa (3 MU s.c./3 veces a la semana) y de ribavirina (1.000-1.200 mg/kg/día repartidos en dos dosis en función de que el peso sea inferior o superior a 75 kg). La combinación de estos fármacos produce un porcentaje de respuestas virológicas sostenidas significativamente más elevado que el uso de interferón en monoterapia⁶²⁻⁶⁴. Un tratamiento realizado exclusivamente con interferón no tiene cabida en la actualidad, exceptuando aquellas situaciones en las que la ribavirina está contraindicada (enfermedad cardiovascular inestable, insuficiencia renal avanzada, embarazo o negativa a adoptar métodos de anticoncepción que se consideren seguros, hemoglobinopatías y alergia a la ribavirina)⁵⁸. La existencia de una cirrosis hepática sin descompensaciones previas no es una contraindicación para el tratamiento, aunque la tasa de respuesta al mismo es habitualmente menor⁶³⁻⁶⁶. En estos casos, el tratamiento debe monitorizarse más de cerca porque estos pacientes presentan con más frecuencia efec-

tos indeseables hematológicos. Debe tenerse en cuenta, además, que en ellos la respuesta virológica es más frecuente que la bioquímica, de modo que parte de estos pacientes pueden continuar con transaminasas elevadas aunque hayan negativizado de forma persistente la detección sérica del ARN del VHC.

Factores como una baja carga viral del VHC, la existencia de un genotipo 2 o 3, y de forma menos potente el sexo femenino, tener una menor edad y la existencia de escasa o nula fibrosis en la biopsia hepática se asocian a mejores tasas de respuesta. Desgraciadamente, ninguno de estos puntos es modificable por el clínico, aunque debe tenerse en cuenta que ninguno de ellos, de forma aislada o en combinación con otros, ha demostrado poseer un carácter predictivo negativo tan alto que su presencia justifique adoptar una actitud abstencionista a la hora de indicar o no el tratamiento⁵⁷. Se admite que en los pacientes con genotipo 2 o 3 un tratamiento combinado de tan sólo 6 meses podría ser suficiente. Una mayor duración incrementa los efectos indeseables y la tasa de abandonos, sin conseguir en ellos un incremento sustancial de la eficacia. Por el contrario, los pacientes con genotipo 1 deben recibir tratamiento durante un año, sobre todo si parten de una carga viral elevada⁶³⁻⁶⁶. Es habitual en la práctica clínica suspender el tratamiento antiviral C cuando pasados 3 o 4 meses desde su instauración el paciente sigue siendo virémico, o cuando, partiendo de valores muy elevados de carga viral C, no se ha logrado un descenso de al menos dos logaritmos en ella. La razón es que son escasísimos los pacientes que con esta evolución conseguirán una respuesta virológica sostenida. No obstante, como siempre, la decisión debe ser individualizada en función de la severidad de las lesiones histológicas y de la tolerancia. Los intentos de conseguir mejores tasas de respuesta utilizando mayores dosis de inducción al inicio del tratamiento o prolongando su duración son prácticas que, aunque pueden deparar algún pequeño beneficio adicional, han sido fuertemente cuestionadas en términos de coste-eficacia.

Recientemente se ha añadido a nuestro arsenal terapéutico frente al VHC un nuevo tipo de interferones, los interferones pegilados. La pegilación consiste en unir una o varias moléculas de polietilenglicol a proteínas, que ven así modificados aspectos como su rapidez de absorción, la vía de metabolización y su vida media. Con ellos basta la administración de una sola dosis a la semana para mantener concentraciones terapéuticas. Tanto en monoterapia como en combinación con la ribavirina han demostrado ser más eficaces que los interferones no pegilados⁶⁷⁻⁷¹, especialmente en la infección por VHC de genotipo 1, lográndose respuestas sostenidas promedio que están alrededor del 55% de los casos tratados. En cuanto a la tolerancia, su uso depara globalmente menos efectos indeseables, aunque la incidencia de efectos hematológicos, principalmente la aparición de neutropenia que obligue a interrumpir el tratamiento, es algo más elevada que con los interferones no pegilados.

Dos observaciones hicieron desistir en los últimos años a muchos clínicos a la hora de prescribir un tratamiento frente al VHC en los pacientes coinfectados con el VIH.

Por un lado, que se describiera la aparición de linfopenia en casi un 10% de los pacientes tratados con interferón⁷². Por otro, la descripción de que la ribavirina *in vitro* inhibía la fosforilización de la zidovudina y de la stavudina⁷³. En la actualidad se cree que el descenso de linfocitos CD4+, más que un descenso real expresa una redistribución transitoria del *pool* de linfocitos desde el compartimiento vascular al tisular⁷⁴. De hecho, este descenso en el número de linfocitos CD4+ suele ser transitorio y desaparece habitualmente sin tener que retirar la medicación. En relación con las teóricas interferencias que en la clínica podría deparar el uso conjunto de la ribavirina con los análogos que comparten su metabolización, con la timidincinasa, existe ya suficiente información tranquilizadora al respecto, al no haberse demostrado que su uso conjunto se acompañe de aumentos de la viremia por VIH^{75,76}. En los EE.UU. y en Europa se están llevando a cabo en la actualidad varios estudios multicéntricos que probablemente proporcionarán información definitiva al respecto. Los efectos indeseables del tratamiento de combinación para la hepatitis C en los pacientes infectados por el VIH son, por lo general, similares a los descritos en los pacientes no coinfectados, aunque la incidencia de anemia es mayor⁷³. No obstante, el uso de dosis semanales de 40.000 U s.c. de eritropoyetina suele permitir continuar el tratamiento sin tener que reducir la dosis de ribavirina a valores subóptimos que comprometan su eficacia⁷⁷. Por último, en relación con el uso del interferón pegilado asociado a ribavirina, se están llevando a cabo ensayos multinacionales con interferón pegilado alfa-2a y alfa-2b en amplias poblaciones de pacientes coinfectados para evaluar en ellos la eficacia y la tolerancia de este nuevo tipo de interferón, pero los resultados, aunque inicialmente parecen satisfactorios, no están aún disponibles.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH EN LOS PACIENTES INFECTADOS POR EL VHC

La coexistencia de infección por el VHC no supone en principio ningún impedimento formal para el tratamiento de la infección por el VIH, aunque el riesgo de hepatotoxicidad sea más elevado en estos pacientes^{37,78-79}. Este efecto deletéreo, que en algunas ocasiones obliga a suspender el tratamiento HAART, se ejerce tanto por la vía del citocromo P-450 (inhibidores de proteasas) como a través de toxicidad mitocondrial (análogos de nucleósidos), por acción citopática directa o a través de fenómenos de hipersensibilidad. Afortunadamente, los casos que revisten gravedad son escasos³⁷. A esta toxicidad directamente relacionada con los fármacos debe sumarse la caracterizada por la aparición de brotes de hepatólisis, que aparece en los primeros meses de tratamiento, generalmente coincidiendo con el aumento de células CD8+ y con un drástico descenso de la carga viral del VIH, y a la que actualmente se considera incluida dentro del contexto del síndrome de reconstitución inmunológica⁸⁰.

La toxicidad ha sido descrita en todas las familias de fármacos empleados en el tratamiento de la infección por VIH. Entre los análogos de nucleósidos inhibidores de la

retrotranscriptasa (NRTI), los primeros informes de hepatotoxicidad aparecen ya a principio de los años noventa vinculados al uso de zidovudina, cuadro que se caracteriza por dolor abdominal, hepatomegalia, elevación de las enzimas hepáticas y de los triglicéridos, acompañados de acidosis láctica. Se ha descrito cuadros de toxicidad mitocondrial con el uso de la estavudina y con menos frecuencia con todos los demás NRTI, incluyendo los casos de hipersensibilidad al abacavir, en los que suele existir también participación hepática. La mayoría de los casos de hepatólisis asociados a los no análogos de nucleósidos inhibidores de la retrotranscriptasa (NNRTI) son de tipo idiosincrásico. De entre todos ellos, la nevirapina es el fármaco al que con mayor frecuencia se han asociado episodios de hepatotoxicidad. Éstos suelen aparecer en los primeros 2 meses de tratamiento, se encuentran mediados por la inducción del citocromo P-450 y en un 15% de los pacientes produce elevaciones de las enzimas hepáticas 5 veces por encima del valor máximo de la normalidad, aunque rara vez revisten gravedad. Con delavirdine se han descrito a su vez mayores elevaciones de bilirrubina que con la nevirapina o el efavirenz. Con todo, el empleo de este tipo de fármacos se considera relativamente seguro para el hígado^{81,82}. Así, en un reciente estudio realizado en 447 pacientes consecutivos que iniciaban tratamiento con NNRTI se ha demostrado que el uso de la nevirapina y del efavirenz no se asoció con ningún incremento del número de episodios de hepatotoxicidad grave⁸³, aspecto interesante a tener en cuenta en un momento en que ambos fármacos se usan cada vez más en la simplificación de los tratamientos antirretrovirales. Los inhibidores de la proteasa producen hepatotoxicidad, con una incidencia media del 6%, pero en más del 88% de los pacientes tratados con inhibidores de proteasa esta hepatotoxicidad no alcanza un grado 3 de la WHO (elevación de las enzimas por encima de 5 veces el valor normal)³⁷. De entre ellos, el ritonavir, sobre todo cuando es usado a dosis elevadas, es el que con más frecuencia depara hepatotoxicidad^{37,82}. Menos frecuentes son los casos asociados a saquinavir y a nelfinavir. Con indinavir, un 10% de los pacientes presentan hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta, y con amprenavir se ha descrito hepatotoxicidad grado 3 de la WHO en hasta un 5% de los pacientes tratados. El manejo de la hepatotoxicidad por HAART puede obligar a modificar la composición de fármacos utilizados y, a veces, incluso llevar aparejada su interrupción. Ésta debe considerarse cuando aparece más de un brote consecutivo de hepatólisis grado 3 de la WHO, o cuando los valores de transaminasas alcanzan 10 veces el valor superior de la normalidad (efectos indeseables grado 4 de la WHO)⁸⁴.

EL FUTURO PRÓXIMO EN EL TRATAMIENTO DE LA COINFECCIÓN POR VHC Y VIH

Hasta el momento no disponemos de ninguna pauta de tratamiento antiviral frente al VIH que haya demostrado ser eficaz para controlar paralelamente el curso acelerado de la infección por el VHC, aunque éste parece depender de la inmunodepresión causada por el VIH. Es posi-

ble que esto obedezca, de una parte, a que hasta hace muy pocos años no hemos dispuesto de HAART y, de otra, a que incluso disponiendo de él, cuando se instaura el daño hepático puede ser ya tan importante que le permite seguir un curso evolutivo independiente de la mejoría inmunológica lograda. La situación quizá podría ser distinta en pacientes con infección reciente por VHC y VIH que presenten lesiones hepáticas poco evolucionadas y que son sometidos a tratamiento HAART. De hecho, se ha comunicado una menor velocidad de progresión de la fibrosis hepática con este tipo de tratamiento antirretroviral⁴³. En todo caso, hoy por hoy, el tratamiento de la coinfección pasa por tratar ambos procesos de manera independiente, utilizando para cada uno de ellos los fármacos más eficaces de que dispongamos e intentando que existan las menores interferencias entre ellos.

El número de fármacos desarrollados en los últimos años con actividad frente al VIH ha ido creciendo casi de manera exponencial. En lo que respecta al VHC, la introducción de los interferones pegilados, por su mayor eficacia y facilidad de uso, están llamados a ocupar a corto plazo un papel importante en la situación de coinfección, en la que los enfermos están sometidos, en no pocas ocasiones, a una polimedición difícil de asumir, pese a los esfuerzos realizados en los últimos años por simplificar sus tratamientos. El tratamiento de la hepatitis crónica C es aún insuficiente, puesto que un 40-50% de los pacientes no logra una respuesta virológica sostenida con los fármacos actuales. A más largo plazo, el tratamiento de la hepatitis crónica C probablemente pasará por el descubrimiento de nuevos fármacos. Hoy día se conoce ya la estructura tridimensional de la helicasa y proteasa del virus^{85,86} y se espera que el desarrollo de moléculas que las inhiban puedan llegar a suponer lo que los inhibidores de proteasa significaron en la infección por el VIH. El uso de ribozimas y de sondas antisentido, siguiendo los pasos de fármacos similares ya comercializados, como el Vitravene® para la retinitis por citomegalovirus, el desarrollo de vacunas ADN que *in vitro* inducen una potente respuesta CTL específica frente al *core* del VHC⁸⁷⁻⁸⁹ o el uso de anticuerpos específicos o monoclonales frente al VHC⁹⁰, o la búsqueda de fármacos antifibróticos⁹¹, son otras de las estrategias, algunas ya en ensayos clínicos en fase II-III, que se encuentran en desarrollo. Todo esfuerzo parece poco ante las previsiones que indican que en los próximos años veremos incrementarse aún más la morbimortalidad por el VHC en estos pacientes. Quizá, sólo una actitud decidida a identificar y a tratar a los pacientes VIH positivos infectados por el VHC podría modificar estas expectativas pesimistas que, además de pérdidas en vidas humanas, se traducirán en un elevadísimo coste económico y de ocupación de los recursos sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

- 1999 US. Public Health Service and Infectious Diseases Society of America Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons Infected with human immunodeficiency virus. MMWR 1999;48(RR10):1-59.
- World Health Organization. Hepatitis C global prevalence. Weekly Epidemiological Record 1997;72:341-8.

3. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO consultation organized with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999;6:35-47.
4. World Health Organization. Hepatitis C global prevalence (update). *Weekly Epidemiological Record* 2000;3:18-9.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. *MMWR* 1998;47(RR-19):1-30.
6. Seeff LB, Miller RN, Rabkin CS, Buskell-Bales Z, Straley-Eason KD, Smoak BL, et al. 45-year follow-up of hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Ann Intern Med* 2000 18;132:105-11.
7. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
8. Zarski JP, Bohn B, Bastie A, Pawlotsky JM, Baud M, Bost-Bezeaux F, et al. Characteristics of patients with dual infection by hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1998;28:27-33.
9. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328:1797-801.
10. Brechot C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Meyer zum Buschenferle K, Papakonstantinou A, et al. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol* 1998;29:173-83.
11. Wasley A, Alter M. Epidemiology of hepatitis C: geographics differences and temporal trends. *Sem Liver Dis* 2000;20:1-16.
12. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000;31:777-82.
13. Davis GL, Albright JE, Cook S, Rosenberg D. Projecting the future healthcare burden from hepatitis C in the United States. 49th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Chicago, November 1998; III. Abstract 909.
14. Staples CT Jr, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effects of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 1999;29:150-4.
15. Zanetti AR, Tanzi E, Paccagnini S, Principi N, Pizzocolo G, Caccamo ML, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. Lombardy Study Group on Vertical HCV Transmission. *Lancet* 1995;345:289-91.
16. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershow R, Mofenson LM, Landesman SH, et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type-1 infected mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1998;177:1480-8.
17. Hershow RC, Riester KA, Lew J, Quinn TC, Mofenson LM, Davenny K, et al. Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C coinfecting mothers. Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1997;176:414-20.
18. Lissen E, Alter HJ, Abad MA, Torres Y, Pérez-Romero M, Leal M, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus infection: possible role of coexistent human immunodeficiency virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993;12:827-31.
19. Soto B, Rodrigo L, García-Bengoechea M, Sánchez-Quijano A, Riestra S, Arenas JJ, et al. Heterosexual transmission of hepatitis C virus and possible role of coexistent human immunodeficiency virus infection in the index case. A multicenter study on 427 parings. *J Intern Med* 1994;223:515-9.
20. Martín P, Di Bisceglie A, Kassianides C, Lisker-melman M, Hoofnagle J. Rapidly progressive non-A, non-B hepatitis in patients with HIV infection. *Gastroenterology* 1989;97:1559-61.
21. Eyster M, Diamondstone L, Lien J, Ehmman W, Quan S, Goedert J. The natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with HIV. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immun Def Syndr* 1993;6:602-10.
22. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, Del Olmo J, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
23. Lesens O, Deschenes M, Steben M, Belanger G, Tsoukas C. Hepatitis C virus eis related to progressive liver disease in HIV hemophiliacs and should be treated as an opportunistic infection. *J Infect Dis* 1999;179:1254-8.
24. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
25. Bjor K, Froland SS, Yun Z, Sandal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994;331:1607-11.
26. Gane EJ, Portmann BC, Naumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334:815-20.
27. Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang J, Kirm A, Stoll-Keller F. High hepatitis C viremia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS* 1995;9:1131-6.
28. Thomas DL, Shih JW, Alter HJ, Vlahov D, Cohn S, Hoover DR, et al. Effect of human immunodeficiency virus on hepatitis C infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996;174:690-5.
29. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V. Liver fibrosis progression in HIV and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999;30:1054-8.
30. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 depletion in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2001;183:134-7.
31. Soriano V, García-Samaniego J, Valencia E, Rodríguez-Rosado R, Muñoz F, González-Lahoz J. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999;15:1-4.
32. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Puztelu V, et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Def Syndr* 2000;24:211-7.
33. Soriano V, Martín-Carbonero L, García-Samaniego J, Puoti M. Mortality due to chronic viral liver disease among patients with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2001;33:1793-5.
34. 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.
35. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbó J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:179-83.
36. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of the cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120-4.
37. Sulkowsky 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.
38. Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, Peronne C, Veyssier P, Raguin G. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patient with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Department of Internal Medicine/Infectious Diseases, in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1207-14.
39. Cooper S, Erickson AI, Adam EJ, Kansopon J, Weiner AJ, Chien DY, et al. Analysis of a successful immune response against hepatitis C virus. *Immunity* 1999;10:439-49.
40. Lechner F, Wong DK, Dunbar PR, Chapman R, Chung RT, Dohrenwend P, et al. Analysis of successful immune response in persons infected with hepatitis C virus. *J Exp Med* 2000; 191:1499-512.
41. Takaki A, Wiese M, Maertens G, Depla E, Seifert U, Liebetrau A, et al. Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C. *Nat Med* 2000;6:578-62.
42. Barbaro G, Di Lorenzo G, Asti A, Ribersani M, Belloni G, Grisorio B, et al. Hepatocellular mitochondrial alterations in patients with chronic hepatitis C. Ultrastructural and biochemical findings. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2198-205.

43. 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 coinfecting patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283-7.
44. Allory Y, Charlotte F, Benhamou Y, Opolon P, Le Charpentier Y, Poynard T. Impact of human immunodeficiency virus infection on the histological features of chronic hepatitis C: a case-control study. The MULTIVIRC group. *Hum Pathol* 2000;31:69-74.
45. Sabin AC, Telfer P, Philips AN, Bhagani S, Lee CA. The association between hepatitis C virus genotype and human immunodeficiency virus progression in a cohort of hemophilic men. *J Infect Dis* 1997;175:164-8.
46. Greub G, Lemberger B, Battegay M, Group P, Perrin L, Furrer H, et al. A. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;356:1800-5.
47. Piroth L, Grappin M, Cuzin L, Mouton Y, Bouchard O, Raffi F, et al. Hepatitis C virus co-infection as a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Viral Hepat* 2000;7:302-8.
48. Soriano V, Kirk O, Antunes F. The influence of hepatitis C on the prognosis of HIV: The EuroSIDA Study. XIII Int AIDS Conf, Durban 2000, Abstract ThOrB655.
49. Martin JC, López M, Arranz R, Soriano V. Impact of hepatitis C in HIV-infected individuals in an urban center in Madrid, Spain. 8th Conference on Retroviruses & Opportunistic Infections. Chicago, 2001, Abstract 458.
50. Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, O'Brien SJ, Hilgartner MW, et al. Hepatitis C virus load is associated with human immunodeficiency virus type 1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis* 2001;183:589-95.
51. Vento S, Garófano T, Renzini C, Casali F, Ferraro T, Conciae J. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;27:881-6.
52. García-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? *Ann Intern Med* 1993;118:150-3.
53. Janes CH, Lindor KD. Outcome of patients hospitalized for complications after outpatient liver biopsy. *Ann Intern Med* 1993;118:96-8.
54. Zylberberg H, Pol S, Thiers V, Chaix ML, Lagorce D, Brechot C, et al. Significance of repeatedly normal aminotransferase activities in HCV infected patients. *J Clin Gastroenterol* 1999;29:71-5.
55. Gholson CF, Morgan K, Catinis G, Favrot D, Taylor B, González E, et al. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels: a clinical histological study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1788-92.
56. Tassopoulos NC. Treatment of patients with chronic hepatitis C and normal ALT levels. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1):193-6.
57. National Institute of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(Suppl 1):2-10.
58. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;39:956-61.
59. Hoen B, Dumon B, Harzic M, Venet A, Dubeaux B, Lascoux C, et al. Highly active antiretroviral treatment initiated early in the course of symptomatic primary HIV-infection: results of the ARNS 053 trial. *J Infect Dis* 1999;180:1342-6.
60. Rockstroh JK, Theisen A, Kaiser R, Sauerbruch T, Spengler U. Antiretroviral triple therapy decreases HIV viral load but does not alter hepatitis C virus (HCV) serum levels in HIV-HCV-coinfecting haemophiliacs. *AIDS* 1998;12:829-30.
61. Panel on Clinical Practices for the Treatment of HIV infection (Department of Health and Human Services and the Henry J. Kaiser Family Foundation). Guidelines for use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Disponible en: <http://www.hivatis.org.trtgdlns.html#AdultsAdolescent>. March 8, 2001.
62. Treatment Recommendations for Patients with Chronic Hepatitis C: 2001 Version 1.0. Disponible en: http://www.va.gov/hepatitis/pved/treatmntgdlnes_00.htm October 17, 2001.
63. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha-2b plus ribavirin for 48 weeks or 24 weeks versus interferon alpha-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic hepatitis infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352:1426-32.
64. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Schiffman ML, Lee WM, Rutschi VK, et al. Interferon alpha-2b monotherapy vs. Interferon alpha-2b plus ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C: results of a US multicenter study. *N Engl J Med* 1998;339:1485-92.
65. Davis GL, Esteban-Mur R, Rystgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo SC, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339:1493-9.
66. Everson GT, Jensen DM, Craig JR, van Leeuwen DJ, Bain VG, Ehrinpreis MN, et al. Efficacy of interferon treatment for patients with chronic hepatitis C: comparison of response in cirrhotics, fibrotics, or non-fibrotics. *Hepatology* 1999;30:271-6.
67. Zeusen S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1666-72.
68. Lindsay KL, Trepo C, Heintges T, Schiffman ML, Gordon SC, Hoefs JC, et al. A randomised, double-blind trial comparing pegylated interferon alpha-2b to interferon-alpha 2a as initial treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:395-403.
69. Heathcote EJ, Schiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Rolart L, et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000;343:1673-80.
70. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Schiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
71. Reddy KR, Wright TL, Pockros PJ, Schiffman M, Everson G, Reindollar R, et al. Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha 2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;33:433-8.
72. Soriano V, Bravo R, García-Samaniego J, González J, Odriozola P, Arroyo E, et al. CD4+ T lymphocytopenia in HIV-infected patients receiving interferon therapy for chronic hepatitis C. *AIDS* 1994;8:1621-2.
73. Landau A, Batisse D, Duong J, Piketty C, Bloch F, Pialoux G, et al. Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alpha 2b and ribavirin for severe chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2000;14:1656-8.
74. 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(Suppl 1):119-23.
75. Haztakis A. HIV and hepatitis. *AIDS* 2000;14(Suppl 4):5.
76. Morsica G, De Bona A, Uberti C, Sitia G, Finazzi R, Lazzarin A. Ribavirin therapy for chronic hepatitis C does not modify HIV viral load in HIV positive patients under HAART. *AIDS* 2000;14:1656-8.
77. Wasserman R, Brau N, Hassanein TI, Bini E, Sulkosky M, Dieterich D. Once weekly epoetin alpha increases hemoglobin and decreases RBV discontinuation among HCV infected patients who developed anemia on RBV/INF therapy. *Hepatology* 2000;32:223A.
78. Soriano V, Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J. Management of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:539-46.
79. Den Brinker M, Wit F, Werthein-van Dillen P, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV infection. *AIDS* 2000;14:2895-902.
80. John M, Flexman J, French M. Hepatitis C virus associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998;12:2289-93.
81. Dieterich DT. HCV in HIV: challenges and opportunities. Disponible en: http://www.prn.org/frms/vol6/num1/dieterich_frm.htm. March, 2001.
82. Arribas J, Ibañez C, Ruiz-Antoran B, Pena J, Esteban-Calvo C, Frias J, et al. Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998;12:1722-4.
83. Puoti M, Patroni A, Pan L, Tomasoni L, Zanini B, Antonini MG, et al. Hepatotoxicity associated with Non Nucleoside Re-

- verse Transcriptase Inhibitors (NNTRI) in 427 adults infected with Human Immunodeficiency Virus. 8th European Conference on Clinical Aspects and Treatment of HIV-infection. Athens 28-31 October 2001; Abstract 249.
84. Torriani F, Soriano V. Chronic hepatitis C in HIV infected-individuals. *AIDS Reviews* 2000;2:168-77.
85. Yao N, Hesson T, Cable M, Hong Z, Kwong AD, Lee HV, et al. Structure of hepatitis C virus RNA helicase domain. *Natr Struct Biol* 1997;4:463-7.
86. Love RA, Parge HE, Wickersham JA, Hostomsky Z, Habuka N, Moomaw EW, et al. The crystal structure of hepatitis C virus NS3 proteinase reveals a trypsin-like fold and a structural zinc binding site. *Cell* 1996;87:331-42.
87. Blum HE. Genet therapy for chronic viral hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:A157.
88. von Weizsacker F, Wieland S, Kock J, Offensperger S, Moradpour D, Blum HE. Gene therapy for chronic viral hepatitis: ribozymes, antisense oligonucleotides, and dominant negative mutants. *Hepatology* 1997;26:251-5.
89. Welch Pj, Yei S, Barber JR. Ribozyme gene therapy for hepatitis C virus infection. *Clin Diagn Virol* 1998;10:163-71.
90. Nussbaum O, Ilan E, Eren R, Zauberaman A, Porat Y, Neville L, et al. Evaluation of human monoclonal antibodies to HCV in the HCV-trimera mode: a mouse model for HCV infection. Programs an abstracts of the 36th Annual Meeting of the European Association for the Study of Liver. Prague 2001; April 18-22. GS5-30.
91. Bruck R, Genina O, Aeed H, Alexiev R, Nagler A, Avni Y, et al. Halofunginone to prevent and treat thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Hepatology* 2001;33:379-86.