

Hepatotoxicidad asociada al tratamiento antirretroviral

Josep Mallolas
 José L. Casado¹
 Esteban Martínez
 Montse Laguno
 José L. Blanco
 Montse Loncá
 Agathe León
 Ana Milinkovic
 Alejandra Biglia
 Josep M. Miró
 Felipe García
 Josep M. Gatell

Servicio de Infecciones
 Institut Clínic d'Infeccions i Immunologia
 IDIBAPS
 Hospital Clínic Barcelona
¹Servicio de Infecciones
 Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Correspondencia:
 Dr. J. Mallolas
 Servicio de Infecciones
 ICII. IDIBAPS
 Hospital Clínic
 Villarroel, 170
 08036 Barcelona
 E-mail:
 mallolas@clinic.ub.es

Resumen

La hepatotoxicidad es una complicación potencialmente seria en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral. Su incidencia varía ampliamente según las series publicadas debido al diferente criterio utilizado para definir hepatotoxicidad. Puede ser provocada por cualquier antirretroviral ya sea análogo de nucleósido, no análogo de nucleósido o inhibidor de proteasas. La hepatotoxicidad mediada por análogos de nucleósidos se relaciona con toxicidad mitocondrial, provoca esteatosis hepática y cursa con acidosis láctica potencialmente grave e incluso mortal. En el caso de los no análogos de nucleósidos puede ser derivada de fenómenos de hipersensibilidad o por lesión tóxica directa sobre el hígado, y finalmente los inhibidores de proteasas pueden causar hepatotoxicidad por fenómenos de reconstitución inmune o por toxicidad directa. Existen una serie de factores predisponentes a esta hepatotoxicidad como son: coinfección por virus hepatotropos (virus B y/o C), historia de hepatotoxicidad previa, cirrosis, cifra de células CD4 y sexo femenino. Dado que la toxicidad hepática puede relacionarse con cualquier antirretroviral es obligado incluir determinaciones de enzimas hepáticas en los controles bioquímicos de estos pacientes (al empezar el tratamiento cada mes y a partir del tercer mes de forma trimestral). Finalmente, aunque la toxicidad hepática puede ser relativamente frecuente, es excepcional que sea grave y suele reversible en la gran mayoría de ocasiones al retirar el fármaco responsable.

Palabras clave: Hepatotoxicidad. Hepatitis C. Hepatitis B. Toxicidad Hepática. Antirretrovirales

Abstract

Hepatotoxicity is a potentially serious complication in patients taking antiretroviral therapy. The incidence reported in several studies range widely due to the different definition of liver toxicity. All antiretroviral drug used in clinical practice can be involved in these toxicity including nucleoside analogs, non-nucleoside analogs and protease inhibitors. Nucleoside analogs can induce hepatotoxicity by mitochondrial damage developing hepatic steatosis leading to lactic acidosis and eventually liver failure and death. In the case of non-nucleoside retrotranscriptase inhibitors toxicity is due to hypersensitivity reaction or by

accumulative toxic effect, while protease inhibitors may cause liver toxicity by immune reconstitution or by toxic effect. Several risk factors for the development of the hepatotoxicity has been identified: Coinfection with hepatitis virus (specially C and/or B), previous hepatic disorders, cirrhosis, CD4 cells count and female gender. As liver toxicity can be related to all antiretroviral drugs is mandatory to include determination of liver function enzymes in the follow-up of these patients monthly during the first 3 months of treatment and then every 3 months. Finally, although hepatic toxicity can be relatively frequent, rarely is severe and usually reversible after the drug is withdrawal.

Key words: Hepatotoxicity. Hepatitis C. Hepatitis B. Liver Toxicity. Antiretroviral Therapy.

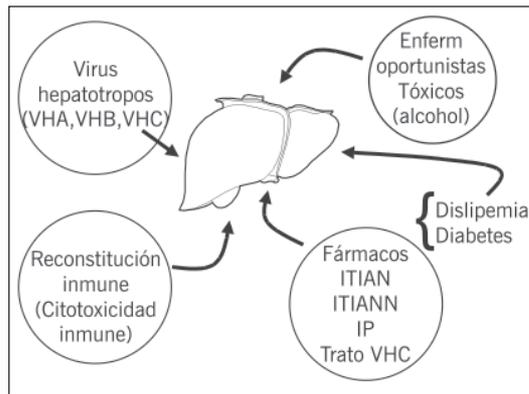
Introducción

Múltiples son las causas responsables de alteración hepática en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Fármacos, infecciones oportunistas, sepsis, malnutrición, neoplasias, alcohol, adicción a drogas, diabetes y obesidad, pueden combinarse para producir alteraciones analíticas o clínicas (Figura 1). Sin embargo, las dos causas más frecuentes de alteración hepática siguen siendo: 1. La coinfección por virus hepatotropos, especialmente el virus de la hepatitis C (VHC) con el VIH, y 2. La toxicidad por el tratamiento antirretroviral, con una interrelación muy íntima entre ambas causas.

En una pequeña serie de 125 pacientes VIH sin tratamiento previo, hasta el 88% presentaban elevación de la AST, el 57% eran VHC positivos y se encontraron anomalías en la biopsia hepática hasta en el 87%, aunque muchas de las alteraciones eran inespecíficas¹.

A estas alteraciones basales se unen las alteraciones sobre el funcionamiento hepático que puede producir el tratamiento antirretroviral a través de diferen-

Figura 1.
Toxicidad Hepática en el VIH+



Esta relación entre todas las clases o familias de antirretrovirales y la incidencia de toxicidad hepática ha sido corroborada por otros estudios. Lana *et al.* encuentran citolisis severa en 9% de 222 pacientes bajo tratamiento antirretroviral, relacionado con coinfección por VHC y abuso de alcohol pero sin diferencias en la incidencia con el uso de IP (10%) o no análogos (9%). Igualmente, Dorrucchi, con datos de 2002 pacientes de la cohorte italiana ICONA, no encuentra diferencias en el tiempo a discontinuación por toxicidad, ni siquiera considerando toxicidades específica, entre los IP y los no análogos de nucleósidos³.

Hepatotoxicidad relacionada con análogos de nucleósidos

La toxicidad hepática ha sido descrita con las tres familias de fármacos utilizadas en el tratamiento antirretroviral, pero su incidencia y mecanismo patogénico es diferente de unos fármacos a otros⁴. En el caso de los análogos de nucleósidos (AN), la hepatotoxicidad se relaciona directamente con la toxicidad mitocondrial.

La toxicidad ocurre cuando se inhiben no sólo las ADN-polimerasas víricas sino también las celulares del paciente, y en este caso la diana subcelular suele ser la gamma-polimerasa del ADN mitocondrial en determinados tejidos⁵.

Aunque los AN son seguros a corto plazo, su uso a largo plazo puede acompañarse de efectos tóxicos sobre la fosforilización oxidativa en varios tejidos. Las manifestaciones clínicas de esta alteración metabólica recuerdan a las que se producen en ciertas enfermedades mitocondriales e incluyen miopatía, miocardiopatía, neuropatía, acidosis láctica, fracaso pancreático exocrino, mielotoxicidad e insuficiencia hepática⁶⁻⁹.

Todos los AN pueden causar toxicidad mitocondrial. No obstante, hay más casos asociados al uso de AZT, ddC, ddl y d4T que con 3TC y abacavir (Figura 3).

Existe confusión en el momento actual acerca de la magnitud real de este problema. En primer lugar, y en lo que respecta al hígado, hay que señalar que la sintomatología suele aparecer sólo en el caso de desarrollo de acidosis láctica, que representa la presentación más grave de la toxicidad mitocondrial asociada a AN. La incidencia de acidosis láctica sintomática está establecida en 1,3 casos por 1000

Figura 2.
Espectro hepatototoxicidad TARV

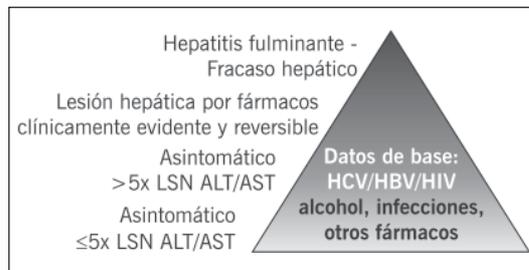
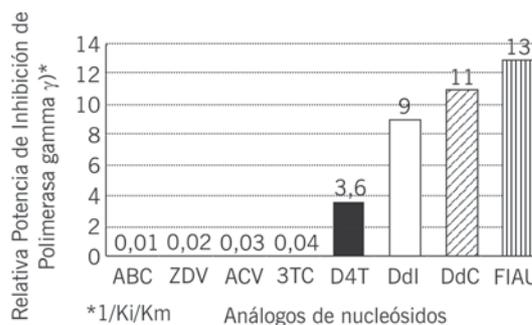


Figura 3.
Inhibición de polimerasa gamma



tes mecanismos. En un estudio retrospectivo que recogía 10.611 pacientes incluidos en 21 estudios de los ACTG², los autores describen una tasa de hepatotoxicidad severa (definida como incremento de 5 veces sobre el límite superior de la normalidad) del 9%, oscilando entre 12% para monoterapia con análogos ó triple terapia con IP y 9% para triple terapia sin IP. En todos los grupos de pacientes, la tasa de discontinuación osciló entre el 22 y el 33% de los afectados y abandonaron alrededor del 5% del total por alteración de las enzimas hepáticas. La tasa de mortalidad atribuible a toxicidad hepática fue del 2,5% globalmente (Figura 2).

pacientes-año¹⁰. Entre 1988 y 1998, se comunicaron a la FDA 106 casos de acidosis láctica asociada a AN, y se han atribuido a esta causa 18 muertes en la literatura entre 1993 y 2000. Más recientemente, se han acumulado un número importante de casos comunicados con manifestaciones graves e incluso mortales^{11,12}, lo que ha provocado que la FDA hiciera públicas una serie de recomendaciones acerca del uso de determinadas combinaciones de AN, sobre todo en el embarazo.

Centrándonos en las manifestaciones hepáticas, la toxicidad mitocondrial se expresa como esteatosis que puede ser grave cuando se asocia a acidosis láctica. Las manifestaciones clínicas iniciales de los pacientes con acidosis láctica son inespecíficas e incluyen síntomas gastrointestinales con elevación leve de las enzimas hepáticas¹³. El pródrómo clínico puede incluir distensión y dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, debilidad generalizada, mialgias, parestesias, pérdida de peso y hepatomegalia. Además de hiperlactacidemia, los análisis iniciales pueden mostrar elevación del anión gap, aumento de transaminasas, CPK, LDH, lipasa y amilasa (Figura 4). La ecografía abdominal y la tomografía computada demuestran hepatomegalia con signos de esteatosis y el estudio histológico del hígado revela la existencia de una esteatosis microvesicular. La esteatosis hepática se produce por acumulación de triglicéridos en el núcleo de los hepatocitos. Dichos triglicéridos resultan de la alteración de la beta-oxidación de los ácidos grasos como consecuencia de la inhibición de la DNA polimerasa gamma. Este cuadro de esteatosis hepática puede darse sin asociación con acidosis láctica.

Dado que los análogos de nucleósidos son la base común a la mayoría de las estrategias de tratamiento antirretroviral, en caso de hepatotoxicidad subclínica (ej. esteatosis hepática sin manifestaciones clínicas) no estará indicada su retirada, y en todo caso se considerará la conveniencia de sustituir por fármacos con menor potencial hepatotóxico. En pacientes con toxicidad sintomática, especialmente en el contexto de hepatopatía asociada a acidosis láctica, se deberían usar tratamientos sin análogos de nucleósidos o con fármacos de menor potencial tóxico como abacavir, 3TC o tenofovir. Se recomienda evitar el uso concomitante en primera línea de tratamiento de los análogos más comúnmente asociados a la aparición de toxicidad mitocondrial (d4T, ddI).

No está claramente establecido que las hepatopatías previas sean un factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad y/o acidosis láctica por análogos de nucleósidos, aunque es posible que pueda ser más sintomática o grave en pacientes con insuficiencia

hepatocelular, por lo que habrá que tener especial atención en pacientes con cirrosis hepática que requieran tratamiento antirretroviral. Los únicos factores predisponentes bien reconocidos, y que hay que tener en cuenta, son la situación de mujer obesa o embarazada y la exposición prolongada a análogos de nucleósidos.

Existen, además, particularidades de algunos análogos en cuanto a la hepatotoxicidad. Por ejemplo, en el caso del abacavir la toxicidad hepática puede aparecer como manifestación de una reacción de hipersensibilidad. En estos casos se debe suspender el tratamiento y no reintroducir abacavir por el alto riesgo de toxicidad severa. En cuanto al 3TC, excepcionalmente puede asociarse con hepatotoxicidad en el contexto de toxicidad mitocondrial, aunque puede asociarse a elevación transitoria de las transaminasas durante las primeras semanas de tratamiento, o bien tras la aparición de resistencia del VHB o tras la interrupción del tratamiento con 3TC en pacientes coinfectados por VIH y VHB¹⁴⁻¹⁶.

En cuanto al manejo de la toxicidad mitocondrial por AN a nivel hepático, lo más importante es un diagnóstico precoz. El cuadro clínico de toxicidad mitocondrial es fácilmente identificable, si se conoce, y la suspensión de los fármacos responsables suele llevar a la reversión de los síntomas. Se ha comunicado, además, un efecto beneficioso del tratamiento con riboflavina y de L-carnitina¹⁷. No se ha explorado la posibilidad de asociar el uso de agentes antioxidantes (riboflavina, tiamina, L-carnitina..) al tratamiento con AN desde el comienzo, en un intento de prevenir la aparición de toxicidad mitocondrial.

Una vez superado el efecto tóxico, la reintroducción de los AN dependerá de las opciones terapéuticas de

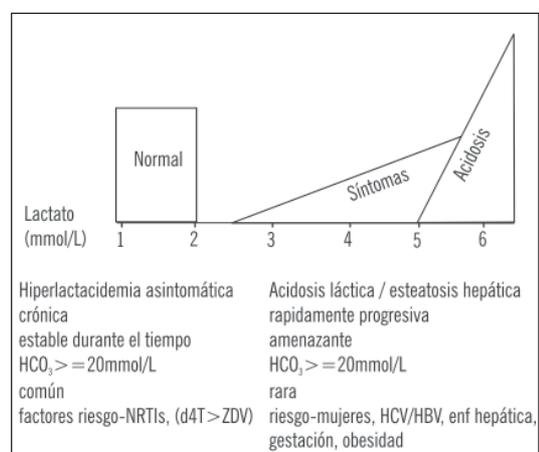
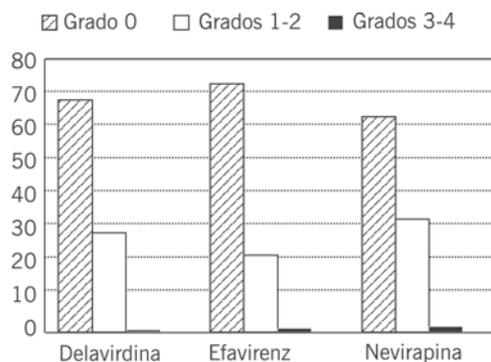


Figura 4.
Hiperlactacidemia

Figura 5.
Hepatotoxicidad
Asociada con No Análogos
de Nucleósidos



Referencia Palmon R JAIDS 2002:29:340-5

que dispongamos, pero no supone una mala práctica siempre que se vigile la posible recurrencia de la toxicidad.

Hepatotoxicidad relacionada con no análogos de nucleósidos

Introducción

La aparición de toxicidad hepática grave durante el tratamiento con no análogos llevaron a las autoridades sanitarias a recomendar una monitorización estrecha, cada 2 semanas, de las enzimas hepáticas en pacientes que iniciaban tratamiento con nevirapina. Este hecho, junto con los casos de Síndrome de Stevens-Johnson en trabajadores sanitarios que recibían nevirapina como parte de profilaxis postexposición¹⁸ y los dos casos de fallo hepático descrito en mujeres sudafricanas incluídas en un estudio con FTC¹⁹, dieron la impresión de un alto riesgo de hepatotoxicidad asociada a esta familia de fármacos.

Sin embargo, distintos estudios han demostrado claramente que la toxicidad hepática con no análogos no parece ser más frecuente que con otros fármacos, ni que existe un único periodo de riesgo.

Incidencia

La incidencia de toxicidad hepática severa descrita durante el tratamiento con no análogos oscila entre el 1% y el 20% al año de tratamiento²⁰⁻²⁶. Este amplísimo margen se debe a la falta de criterios definidos de valoración de toxicidad hepática, consideran algunos autores como criterio:

- Aumento de los valores de ALT ó AST de 5 veces sobre el límite superior de la normalidad.
- Aumento de transaminasas de 5 veces sobre los valores basales del paciente
- Aumento de los valores de AST/ALT de 3 ó 3.5 veces sobre los valores basales si estos están incrementados (en el caso de coinfección por VHB-VHC).
- Aumento de 5 veces los valores de GGT

En un estudio prospectivo de 610 pacientes, con casi la mitad VHC positivos (46%), Martínez *et al.*²⁰ describen una incidencia de toxicidad hepática severa de 13 por 100 pacientes-año, definida como un aumento de 3 veces de los valores de AST/ALT sobre los valores basales. En una estimación por Kaplan-Meier, el riesgo de hepatotoxicidad sería de 4, 10 y 20% a los 3, 6 y 12 meses respectivamente, pero llamativamente sólo 2% de los pacientes discontinuaron el tratamiento por esta razón y el 1% tuvieron clínica de hepatitis, reversible con la retirada de la medicación.

Palmon *et al.*²¹ describen de forma retrospectiva la incidencia de toxicidad hepática en 374 pacientes bajo tratamiento con no análogos. En su estudio, definiendo hepatotoxicidad severa como un aumento de >5 veces (grado 3) o > 10 veces (grado 4) de las transaminasas sobre los valores basales, encuentran una incidencia del 1% (1,1% para efavirenz, 1,4% para nevirapina), e incluso menor (0%) para los pocos coinfectados con VHC de su cohorte. Hay que destacar que describen una incidencia de alrededor del 30% de toxicidad grado 1-2 (Figura 5).

Finalmente, Sulkowski *et al.*⁴ estudian de forma prospectiva una cohorte de 568 pacientes que reciben nevirapina o efavirenz, con 43% coinfectados por VHC. Con una definición de toxicidad hepática grado 3-4 cuando existía > 3,5 veces de aumento de transaminasas sobre valores basales (ó más de 5 sobre el límite superior), la encuentran en el 16% de los tratados con nevirapina y el 8% de aquellos que recibían efavirenz, en una media de alrededor de 4 meses tras inicio de la terapia. Los pacientes en tratamiento con nevirapina llevaban más tiempo en terapia, la recibían junto con IP en mayor proporción y tenían más incidencia de VHB-VHC.

Pocos estudios randomizados comparan la incidencia de toxicidad hepática de nevirapina y efavirenz, o la de no análogos con inhibidores de proteasa, y la mayoría de datos deben ser inferidos de estudios de eficacia. En un pequeño estudio aleatorizado de simplificación de la terapia con inhibidores de proteasa a nevirapina o efavirenz, Negrodo *et al.*²² describen un

aumento de la GGT de 3 y 2 veces sobre los valores basales en pacientes que reciben nevirapina y efavirenz, respectivamente, y un aumento transitorio de 1,5 veces sobre el basal durante los 3 primeros meses de la enzima ALT pero solo 1 paciente tuvo que interrumpir la terapia por hepatitis clínica.

Como terapia de simplificación, estudios comunicados en congresos encuentran una incidencia de 8% al 10% de toxicidad hepática grado 3-4^{24,25}, es decir similar a la encontrada en terapias con IP, y cuando se utilizan no análogos en pacientes naive.

Patogenia

Dos mecanismos se han propuesto como causa de hepatotoxicidad en pacientes que reciben no análogos de nucleósidos. El primero sería debido a reacción alérgica al fármaco, y por tanto no sería dosis dependiente, aparecería de forma precoz al administrar el fármaco y estaría acompañado en muchas ocasiones de síntomas sistémicos y eosinofilia²⁶. El ejemplo de este tipo de reacciones sería la erupción cutánea por sulfamidas. Cuadros de este tipo, en sus formas más severas como el síndrome DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), o la aparición de Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) han sido descritos de forma ocasional con el uso de nevirapina^{26,27}. Distintos estudios con más de 2000 pacientes han encontrado una incidencia de SJS no superior al 0.3%²⁷.

El segundo mecanismo sería debido a daño directo sobre el hígado y por tanto no diferente al de otros fármacos, sería dosis-dependiente y aparecería durante el tratamiento prolongado, incluso de forma acumulada. Datos recientes, que relacionan los niveles de fármaco de nevirapina con la incidencia de hepatotoxicidad²⁸, o el incremento en el tiempo de la incidencia^{4,20}, apoyan este mecanismo. Sin embargo, el comprender el mecanismo no nos aclara si todo podría resolverse con ajuste de la dosificación, o porqué la mayoría de los pacientes precisan otros factores junto al fármaco para desarrollar hepatotoxicidad.

Factores implicados

Sexo

Un estudio retrospectivo de 358 pacientes ha descrito una mayor prevalencia de exantema cutáneo en mujeres que en hombres²⁹, un fenómeno no explicado todavía pero descrito con otros fármacos. En este trabajo, Bersoff-Matcha *et al.* describen una

incidencia de exantema cutáneo en mujeres que recibían nevirapina del 16% durante los primeros 90 días de tratamiento, cifra muy superior a la encontrada en hombres (8%, $p=0,05$), y además en las mujeres un grado 3-4 de exantema fue más frecuente (3% vs 1%). Así, el riesgo relativo de desarrollar un exantema durante el inicio de tratamiento con nevirapina fue hasta 7 veces mayor en mujeres. Otros estudios no distinguen entre sexos a la hora de describir la incidencia de toxicidad hepática con no análogos.

Cifra de CD4+

La aparición de casos de toxicidad severa hepática en profesionales sanitarios bajo profilaxis post-exposición sugirió la posibilidad de un papel directo de la inmunidad. Es decir, una cifra de CD4+ elevada o normal podría condicionar un mayor riesgo de hepatotoxicidad. En una revisión de cuatro ensayos clínicos de nevirapina frente placebo, Dieterich *et al.*³⁰ encuentran una mayor tasa cruda de hepatotoxicidad en pacientes que recibían nevirapina con CD4+ mayores de 350 cels/mm³ (8,1 vs 2,9%). Esta relación se establecía también con otros factores como coinfección por virus de la hepatitis o elevación basal de transaminasas. Además, otros estudios han demostrado un aumento de la cifra de CD4 como factor independiente de toxicidad hepática⁴. Sin embargo, falta por aclarar si esta relación con un mejor estado inmunitario existe únicamente en la toxicidad precoz con mecanismo inmunoalérgico involucrado.

Coinfección VHB-VHC o transaminasas elevadas

Distintos estudios han descrito un aumento del riesgo de hepatotoxicidad cuando se utilizan no análogos en pacientes con coinfección por VIH y VHB o VHC, incremento del riesgo que oscila entre 2,5 veces²⁰ y 4 veces³¹. Varios grupos, la mayoría Españoles, encuentran esta relación también con la elevación basal de transaminasas lo que podría ser un dato importante teniendo en cuenta la incidencia de coinfección por VHC en nuestro país. Según distintos autores, el riesgo podría incrementarse hasta un 2% por cada unidad de incremento de ALT basal sobre el valor normal³², o más claramente, un 8% de aumento de riesgo por cada 10 U de aumento de ALT / GPT³¹. Incluso hay estudios que describen una relación independiente de la hepatotoxicidad tanto con la presencia de VHC como con la alteración de transaminasas basales^{20,30,31}.

Con todos estos datos, la alteración hepática basal, especialmente por coinfección VHC y VHB quizás

sea el factor más determinante de la aparición de hepatotoxicidad posterior³³⁻³⁵.

Sin embargo, aunque parece evidente la aparición de hepatotoxicidad en pacientes con alteración basal de las cifras de transaminasas, no queda tan claro el papel independiente de la infección VHC en ausencia de insuficiencia hepatocelular o cirrosis. Como hipótesis, distintos autores proponen un papel indirecto, en el cual cierto grado de alteración del metabolismo podría producir un aumento de los niveles plasmáticos de no análogos que condicionarán mayor toxicidad, algo apoyado por los datos que demuestran hasta un 40% de incremento del Área Bajo la Curva (AUC) de nevirapina en pacientes con hepatopatía⁶, ya sugerido por algún pequeño estudio farmacocinético²⁸ y que apoya el papel de la determinación de niveles plasmáticos en la práctica médica habitual.

Otros factores

El consumo de drogas ilícitas y el alcohol aumentan el riesgo de toxicidad hasta 8 y 9 veces en distintos estudios^{31,32}. Más sorprendente es el hallazgo del posible papel concomitante de otros análogos de nucleósidos. Martínez *et al.*²⁰ encuentran que el uso de AZT o d4T podría ser un factor en el análisis univariable, o Dieterich³⁰ describe la mayor aparición de toxicidad cuando se cambia a nevirapina y se sustituye un análogo de nucleósido del régimen de forma concomitante.

No tan sorprendente es el aumento del riesgo de toxicidad (hasta 2 veces) cuando se usan IP de forma concomitante⁴.

Hepatotoxicidad relacionada con los inhibidores de la proteasa

La toxicidad hepática durante el tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) es conocida y relativamente frecuente. Aparece en un 1-30% de los pacientes tratados con este grupo de fármacos y se manifiesta como elevaciones de transaminasas grado 3 ó 4, o bien como un cuadro de hepatitis aguda.

Existe una gran variabilidad en la incidencia de hepatitis tóxica por IP entre los distintos estudios. Esta gran variabilidad depende probablemente de las diferentes poblaciones estudiadas y de los distintos criterios establecidos por los autores para definir hepatitis tóxica. Por tanto, es difícil comparar dichos estudios con criterios de definición tan diferentes.

Se ha descrito toxicidad hepática asociada a todos los fármacos de esta familia³⁶⁻⁴⁰, aunque no todos los IPs tienen el mismo potencial hepatotóxico. Ritonavir, a dosis plena de tratamiento antirretroviral (600 mg cada 12 horas), es significativamente más hepatotóxico que el resto de IPs⁴, incrementándose dicha hepatotoxicidad en pacientes coinfectados por VHC o VHB, con abuso de alcohol o con tratamiento concomitante con d4T^{4,41}.

No está claro que el uso de ritonavir en dosis de "potenciación" (100-200 mg cada 12 horas), cuando se asocia a otro IP, sea también más hepatotóxico. Este es un aspecto importante a aclarar, ya que hoy día ritonavir se usa casi exclusivamente con este objetivo y a estas dosis.

La hepatotoxicidad asociada a IPs puede aparecer en cualquier momento del tratamiento. Cuando aparece en las primeras semanas, coincidiendo con la mejoría inmunológica y el control de la viremia VIH, la toxicidad hepática puede deberse a un fenómeno de hepatitis por reconstitución inmune más que a un efecto tóxico directo del fármaco, si el paciente está coinfectado por VHC o VHB⁴¹. Cuando aparece hepatotoxicidad con IPs no necesariamente significa que el paciente no pueda volver a tomar IPs: se han descrito casos en los que el cuadro de toxicidad hepática se ha resuelto sin interrumpir el tratamiento con IP y casos en los que se ha reintroducido el tratamiento con IP sin recaída de la hepatotoxicidad³⁷.

A pesar de la frecuente asociación de hepatotoxicidad y tratamiento con IPs, casi el 90% de los pacientes infectados por el VIH, independientemente de si están o no coinfectados por virus hepatotropos, toleran adecuadamente el tratamiento antirretroviral⁴. Además, se ha descrito que el tratamiento antirretroviral, y más en concreto los IP, podrían tener un efecto antifibrótico en pacientes con hepatopatía crónica⁴².

Por tanto, el tratamiento con IPs en pacientes coinfectados por VIH y VHC o VHB no está contraindicado. En todo caso se debe estrechar la vigilancia sobre la posible hepatotoxicidad como efecto directo del fármaco o como efecto de la mejoría inmunológica.

Diferenciar entre estos dos mecanismos es difícil en la práctica clínica, por lo que en pacientes con elevación de las transaminasas grado 3 ó 4 sobre la cifra basal, especialmente si es sintomática y si se acompaña de elevación de otras enzimas hepáticas, el tratamiento con IPs debe suspenderse. Por último, añadir que la hepatitis tóxica por IP no es un fenómeno clase-específico. En diversos estudios, pacientes que desarrollaron hepatitis tóxica con un

IP, pudieron ser tratados satisfactoriamente con otro IP diferente^{37,43}.

En conclusión, la hepatotoxicidad por antirretrovirales es frecuente aunque excepcionalmente grave, afecta a una población que frecuentemente presenta factores concomitantes de riesgo para su desarrollo (Ej. VHC, VHB), puede ser por cualquier antirretroviral y puede condicionar o limitar el uso posterior de otros fármacos aunque no necesariamente siempre existe toxicidad cruzada entre fármacos de una misma familia. Patogénicamente puede ser debido a efecto tóxico acumulativo directo, inmunomediado (Ej. reconstitución inmune) o alérgico, y al suspender el fármaco suele desaparecer la toxicidad^{44,45}.

Bibliografía

- Wnuk A.M. Liver Damage in HIV-Infected Patients. *Med Sci Monit* 2001;7:729-36.
- Reisler R.B, Servoss J, Sherman K *et al*. Incidence of hepatotoxicity and mortality in 21 adult antiretroviral treatment trials. 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires 2001. Abstract 43.
- Dorrucchi, M, Pezzotti P, Grisobio B *et al*. Time to Discontinuation of the First Highly Active Antiretroviral Therapy Regimen: a Comparison Between Protease Inhibitor- and Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor-Containing Regimens. *AIDS* 2001;15:13.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH *et al*. 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.
- Wallace DC. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases. *Science* 1994; 256: 628-32.
- Rodríguez-Rosado R, García-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998;12:1256.
- Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1995;1:417-422.
- McGowan JJ. Overview of the preclinical development of an antiretroviral drug, 2',3'-dideoxyinosine. *Rev Infect Dis* 1990;12:S513-21.
- Prusoff W, Lin T-S, Pivazyán A, Sun AS, Birks E. Empirical and rational approaches for development of inhibitors of the human immunodeficiency virus, HIV-1. *Pharmacol Ther* 1993;60:315-29.
- Richmann DD. The toxicity of AZT in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. *N Engl J Med* 1987;317:192-7.
- Brinkman K, Kakuda TN. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: a looming obstacle for long-term antiretroviral therapy?. *Curr Op Infect Dis* 2000;13:5-11.
- Marcus K, Truffa M, Boxwell D, Toerner J. Recently identified adverse events secondary to NRTI therapy in HIV-infected individuals: cases from the FDA's adverse event reporting system (AERS). 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, WA, 2002. Abstract LB 14.
- Falcó V, Rodríguez D, Ribera E *et al*. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2002;34:838-46.
- Loneragan JT, Behling C, Pfander H, *et al*. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis* 2000;31(1):162-6.
- Carton JA, Maradona JA, Asensi V, Rodríguez M, Martínez A. Lamivudine for chronic hepatitis B and HIV coinfection. *AIDS* 1999;13:1002-3.
- Bessesen M, Ives D, Condreay L, Lawrence S, Sherman K. Chronic active hepatitis B exacerbations in HIV-infected patients following development of resistance to or withdrawal of lamivudine. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1032-5.
- Fouty B, Frerman F, Reves R. Riboflavin to treat nucleoside analogue-induced lactic acidosis. *Lancet* 1998;352:291-2.
- Sha BE, Proia LA, Kessler HA *et al*. Adverse Effects Associated with Use of Nevirapine in HIV Postexposure Prophylaxis for 2 Health Care Workers. *JAMA* 2000; 284:2723
- Bartlett J. Severe Liver toxicity in Patients Receiving two nucleoside analogues and a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 4-8, Chicago, 2001.
- Martínez E, Blanco JL, Arnaiz JA *et al*. Hepatotoxicity in HIV-1 -Infected Patients Receiving Nevirapine-Containing Antiretroviral Therapy. *AIDS* 2001;15: 1261-8.
- Palmon R, Koo BCH, Shoultz DA *et al*. Lack of Hepatotoxicity Associated With Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *JAIDS* 2002;29; 340-5
- Negredo E, Cruz L, Paredes R *et al*. Virological, Immunological, and Clinical Impact of Switching from Protease Inhibitors to Nevirapine or to Efavirenz in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection and Long-Lasting Viral Supresión. *CID* 2002;34; 504-10.
- Casado, JL, Antela A, Perez-Elías MJ *et al*. Long-term follow-up of switching the protease inhibitor for nevirapine or efavirenz: 52-weeks follow-up. 8th

- Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, February 2002.
24. Bonnet JL, Esnault JL, Reliquet V *et al.* Assessment of Hepatic Cytolysis in Patients Switched from a Protease Inhibitor (PI)-Containing Regimen to a Non Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NNRTI)-Containing Regimen. 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, October 22-26, 2000, Glasgow.
 25. Bennett C, Johnson S, Lynch P *et al.* Hepatic and Cutaneous Toxicity Attributed to Nevirapine (NVP). The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment., July 8-11 2001, Buenos Aires. Abstract 45.
 26. Alonso G, Fuertes A, De Dios S *et al.* Dress Síndrome Associated With Nevirapine Therapy. *JAMA* 2001;161: 20.
 27. Johnson S, Baraboutis JG. Adverse Effects Associated With Use of Nevirapine in HIV Postexposure Prophylaxis for 2 Health Care Workers. *JAMA* 2000; 284; 21:2722
 28. González de Requena D, Núñez M, Jiménez-Nacher I *et al.* Liver Toxicity Caused by Nevirapine. *AIDS* 2002; 16:290-1.
 29. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA *et al.* Sex Differences in Nevirapine Rash. *CID* 2001;32:124-9
 30. Dieterich D, Stern J, Robinson P *et al.* Analyses of Four Key Clinical Trials to Assess the Risk of Hepatotoxicity with Nevirapine; Correlation with CD4+ Levels, Hepatitis B & C Seropositivity, and Baseline Liver Functions Tests. The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, July 8-11, 2001, Buenos Aires. Abstract 44.
 31. Wit F, Weberling GJ, Weel J *et al.* Incidence of and Risk Factors for Severe Hepatotoxicity Associated with Antiretroviral Combination Therapy. *JID* 2002;186: 23-31.
 32. Moreno ME, Moreno A, Rivero M *et al.* Hepatotoxicidad Asociada a Terapia Antirretroviral en Pacientes Adultos Infectados por el VIH: Gravedad y Factores Pronósticos. 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. P-207.
 33. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C *et al.* Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infections : recomendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002;16:813-28.
 34. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182-9.
 35. d'Arminio Monforte A, Bugarini R, Pezzotti P, *et al.* Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART. *J Acquir Imm Def Syndr* 2001;28:114-23.
 36. Brau N, Leaf HL, Wiczorek RL, Margolis DM. Severe hepatitis in three AIDS patients treated with indinavir. *Lancet* 1997;349:924-5.
 37. Arribas JR, Ibañez J, Ruiz-Antorán B *et al.* Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998;12:1722-24.
 38. Sension M, Farning C, Pattison R *et al.* Fortovase in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral naïve HIV-1 infected patients. In Program & Abstract: 5th CROI. Chicago 1998;Abstract 369.
 39. Haubrich R, Thompson M, Schooley R *et al.* A phase II safety and efficacy study of amprenavir in combination with zidovudine and lamivudine in HIV-infected patients with limited antiretroviral experience. Amprenavir PROAB2002 Study Team. *AIDS* 1999; 13:2411-20.
 40. Den Brinker M, Wit F, Wertheim-van Dillen P *et al.* Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of HAART in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:2895-902.
 41. John M, Flexman J, French M. Hepatitis C virus associated hepatitis following treatment of HIV-infected patients with HIV protease inhibitors: an immune restoration disease? *AIDS* 1998;12:2289-93.
 42. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M *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.
 43. Vandercam B, Moreau M, Horsmans C, Gala JL. Acute hepatitis in a patient treated with saquinavir and ritonavir: absence of cross-toxicity with indinavir. *Infection* 1998;26:313.
 44. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med* 2003;138:197-207.
 45. Puoti M, Torti, C, Ripamonti D *et al.* Severe hepatotoxicity during combination antiretroviral treatment: Incidence, liver histology and outcome. *JAIDS* 2003;32:259-67.