

Historia natural de la coinfección por VHC y VIH: interacción de ambas coinfecciones y repercusiones de su tratamiento específico

Juan J. Ríos Blanco
Juan González-García
Juan J. Vázquez
Rodríguez

Servicio de
Medicina Interna
Hospital La Paz
Madrid

Resumen

El virus de la hepatitis C (VHC) representa actualmente una importante causa de morbilidad y mortalidad entre los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La infección por el VIH parece influir negativamente en la evolución de la hepatitis C, acelerando en estos pacientes la progresión de la enfermedad hepática. Asimismo, el virus de la hepatitis C parece afectar el curso de la infección por el VIH. Este artículo recoge los conocimientos actuales sobre la historia natural de la coinfección por el VHC y el VIH y su influencia en la práctica clínica.

Palabras clave: Hepatitis C. Virus inmunodeficiencia humana. Historia natural. Coinfección.

Abstract

Hepatitis C virus (HCV) has emerged as an important cause of morbidity and mortality in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV). Infection with HIV appears to adversely affect the outcome of hepatitis C leading to accelerated progression of HVC-related liver disease. In addition, hepatitis C may affect the course of HIV disease. This article reviews the current evidence on the natural history of hepatitis C and HIV co-infection and its impact on clinical management.

Key words: Hepatitis C. Human immunodeficiency virus. Natural history. Coinfection.

Introducción

La aparición a partir de 1996 de nuevos fármacos antirretrovirales (ARV) con mayor potencia para inhibir la replicación del VIH y especialmente, gracias a la estrategia de combinación de éstos, el desarrollo de la denominada terapia ARV de alta eficacia (TARGA), produjo un cambio sustancial en la evolución de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)¹. La terapia TARGA ha permitido detener el deterioro de la función in-

mune, lo que se traduce en una disminución de la incidencia de enfermedades oportunistas y de la mortalidad asociada a la infección. Sin embargo, de forma paralela esta situación ha propiciado el incremento de la morbilidad por enfermedades frecuentes en pacientes con infección por el VIH, no relacionadas directamente con la inmunosupresión y de curso clínico muy prolongado. Las infecciones por virus hepatotropos son el paradigma de este fenómeno.

El virus de la hepatitis C (VHC) y el VIH comparten las mismas vías de transmisión (sanguínea, sexual y vertical) por lo que la coinfección es un escenario muy frecuente². Sin embargo, la eficacia de transmisión por las distintas vías es diferente. La capacidad de infección por el VHC tras la exposición sanguínea percutánea es 10 veces superior a la del VIH³. Por el contrario la transmisión heterosexual es más común en el VIH que en el VHC. En un estudio realizado en parejas femeninas de pacientes hemofílicos coinfectados por ambos virus se detectó infección por el VIH en el 13% de las parejas, mientras que la infección por el VHC afectó sólo al 3% de éstas⁴. Por lo que se refiere a la transmisión materno-fetal, la infección por el VIH se transmite del 20 al 30% de los hijos de madres infectadas que no reciben tratamiento ARV durante la gestación, mientras que la infección por VHC aparece en el 2 al 5% de los niños nacidos de madres infectadas por el VHC. En mujeres coinfectadas por ambos virus, el porcentaje de transmisión vertical del VHC es superior, especialmente en aquellas mujeres que presentan mayores valores plasmáticos de ARN- VHC⁵.

En Estados Unidos entre 150 000 y 300 000 personas están infectadas por el VIH y el VHC, lo que representa el 15 al 30% de todos los pacientes infectados por el VIH y el 5 al 10% de los sujetos infectados por el VHC⁶. La prevalencia de la coinfección está determinada por los distintos factores de riesgo de adquisición de la infección. Así, en las distintas series de la literatura, la prevalencia en

Correspondencia:
Juan J. Ríos Blanco
Servicio de Medicina Interna
Hospital La Paz. Madrid
Pº de la Castellana, 261
28046 Madrid
E-mail: jjrios@movistar.com

los pacientes con historia previa de drogadicción es superior al 80%, mientras que en pacientes homo o bisexuales oscila entre el 2,6 y el 15,2%⁷. En la cohorte EuroSIDA el 33% de la población está coinfectada por el VHC, pero entre los adictos a drogas por vía parenteral la prevalencia es superior al 75%⁸.

En España la prevalencia de la coinfección VHC-VIH es muy elevada, puesto que la infección por ambos virus se encuentra muy asociada a la adicción de drogas por vía parenteral (ADVP). En un reciente estudio multicéntrico español, aproximadamente dos de cada tres pacientes infectados por VIH en seguimiento en consultas especializadas han presentado exposición al VHC (antiVHC+) y un 57% tienen una infección crónica activa por VHC (PCRVC +) (Comunicación personal, estudio GESIDA 29/02, Fipse 12185/01). En pacientes infectados por el VIH con historia de ADVP la coinfección por VHC es superior al 90%. En general, se estima que en España existen entre 60 000 y 80 000 pacientes con coinfección por ambos virus⁹. De ellos, el 52-65% presentan infección por el genotipo 1, el 22-27% por el genotipo 3, el 8-15% por el genotipo 4 y el 2-3% por el genotipo 2 del VHC¹⁰ (Comunicación personal estudio GESIDA 29/02, Fipse 12185/01).

Las elevada prevalencia de coinfección por VHC y VIH en nuestro medio ha aumentado la morbimortalidad por enfermedad hepática en los últimos años, y es de suponer que a pesar de los continuos avances que se están produciendo en el tratamiento de las hepatopatías, el problema continúe aumentando en los próximos años. Por otra parte estamos en una época en que es posible intervenir sobre la evolución natural de ambas infecciones mediante tratamientos específicos. Por todo ello es muy importante conocer las características de la historia natural de ambas infecciones cuando concurren en el mismo paciente, ya que de ello dependerán aspectos tan importantes como el diseño de estrategias para el tratamiento de ambas infecciones o para minimizar su progresión, en un caso hacia la inmunodeficiencia y en otro a la enfermedad hepática terminal, y el desarrollo de complicaciones asociadas (prevención secundaria).

En relación con la historia natural de la coinfección VHC-VIH, cuatro son los aspectos que se revisarán en este trabajo: ¿cómo afecta la infección por el VIH a la historia natural de la hepatitis por VHC?, ¿cómo influye la infección por VHC en la progresión de la enfermedad asociada al VIH?, ¿cómo afecta el tratamiento TARGA a la historia natural del VHC?, y finalmente, ¿cómo influye el tratamiento de la hepatitis C en la progresión de la enfermedad por VIH?

Efecto de la infección por el VIH en la historia natural de la infección por el VHC

En los pacientes no infectados por el VIH la infección aguda por el VHC suele ser asintomática en el 60-70% de los casos, y en los que presentan alguna sintomatología, ésta no es florida, siendo excepcional los casos de hepatitis fulminante por VHC. En la mayoría de los pacientes coinfectados, la infección por VHC precede o es concomitante en el tiempo con la infección por el VIH. Aunque se ha comunicado algún caso de hepatitis fulminante en un paciente que adquirió simultáneamente ambas infecciones¹¹, la mayoría de los trabajos publicados no permiten establecer que en los pacientes con infección previa o concomitante por el VIH, la infección aguda por el VHC curse con diferente expresividad clínica o gravedad que en los pacientes sin infección por el VIH¹².

Entre el 15-25% de los pacientes infectados por el VHC consiguen erradicar el VHC tras la infección aguda, mientras que el 80-85% restante desarrollarán una infección crónica. Para conseguir erradicar la infección del VHC parece ser necesario la elaboración de una respuesta mediada por linfocitos T citotóxicos rápida y vigorosa que evite la replicación del VHC y el desarrollo de cuasiespecies que consigan adaptarse al sistema inmunitario del huésped. En los pacientes infectados por el VIH la respuesta inmune citotóxica sería insuficiente para controlar la infección por el VHC y conduciría a una mayor frecuencia de cronificación. Esta hipótesis justificaría el hallazgo de una menor frecuencia de erradicación de la infección por VHC en pacientes coinfectados respecto a no infectados por el VIH (aproximadamente la mitad) y una tasa de cronificación del 90%, incluso mayor en aquellos pacientes con menores cifras de linfocitos CD4^{13,14}. Sin embargo, la hipótesis de que la infección por VHC tiende a cronificarse con mayor facilidad en pacientes con infección por el VIH no tiene porqué ser cierta, ya que también podría explicarse la mayor prevalencia de infección crónica por VHC en pacientes coinfectados por una mayor frecuencia de reexposición a la infección por VHC, especialmente en el contexto de la ADVP.

En los pacientes con infección crónica por el VHC la probabilidad de desarrollar cirrosis a los 20 años de la infección es del 5-25%. Una vez que se ha establecido la cirrosis, las cifras de progresión anual a insuficiencia hepática son del 2 al 4%, y de evolución anual a carcinoma hepatocelular se sitúan entre el 1 y el 7%¹⁵⁻¹⁷.

En los pacientes coinfectados por VHC y VIH se ha descrito una mayor morbi-mortalidad de causa hepática, mayor viremia por el VHC y una progresión más rápida a cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. Varios estudios realizados con cohortes de hemofílicos (donde es posible determinar con cierta exactitud el momento de adquisición de las infecciones) demuestran que los pacientes coinfectados presentan cifras superiores de ARN-VHC y mayor tasa de mortalidad por muerte hepática^{18,19}. En un trabajo reciente realizado con 1816 pacientes hemofílicos con serología positiva para VHC los autores demuestran que los pacientes coinfectados por el VIH presentan un considerable mayor riesgo de enfermedad terminal hepática (definida como sangrado de varices, encefalopatía, ascitis refractaria o muerte) que los VIH negativos (14% de incidencia acumulada frente al 2%) y que el riesgo de enfermedad hepática terminal por VHC es mayor en aquellos pacientes que además presentaban infección asociada por virus hepatitis B (VHB), cifras menores de linfocitos CD4 y/o edad más avanzada²⁰. En el mismo año se ha publicado un meta-análisis de ocho estudios que evaluaban el riesgo relativo de evolución a cirrosis o a enfermedad hepática descompensada en pacientes infectados por VHC y en pacientes coinfectados por VIH y VHC. Las conclusiones son, al igual que en el anterior estudio, que el riesgo relativo de desarrollar una cirrosis hepática o una descompensación hepática es 2,07 y 6,14 veces mayor respectivamente en los pacientes coinfectados por el VIH²¹. Completando estos datos, se ha descrito que en los pacientes coinfectados el hepatocarcinoma se presenta a edades más precoces que en las personas sin infección por el VIH²².

La progresión a cirrosis depende principalmente del tiempo de duración de la infección por VHC, de la edad en el momento de adquisición de la infección, del sexo (mayor en varones), y de la ingesta de alcohol (consumo superior a 50 g diarios). Alguno de estos factores podría justificar el mayor riesgo de cirrosis en pacientes coinfectados. Sin embargo, en los pacientes con coinfección por el VHC y el VIH se ha comunicado una mayor celeridad en el desarrollo de fibrosis hepática respecto al grupo de pacientes infectados exclusivamente por el VHC independientemente de los cofactores de progresión conocidos. En un estudio realizado con una cohorte de 122 pacientes coinfectados, comparados con 122 pacientes infectados por el VHC y VIH negativos, con un seguimiento medio de 13 años desde la primoinfección por VHC, el porcentaje de pacientes con fibrosis (grados 2, 3 o 4 de la escala METAVIR) fue significativamente superior en los pacientes coinfectados (60%) que en los VIH negativos (47%)²³.

También lo fue el porcentaje de pacientes con fibrosis grado 4 (cirrosis) (15% vs 10%), el grado medio de fibrosis (2 vs 1,6%) y la tasa de progresión a cirrosis (0,18 vs 0,13 unidades de fibrosis/año). Asimismo los índices de actividad necro-inflamatoria fueron superiores en los pacientes coinfectados por el VIH. Con estos datos los autores del trabajo estiman que el tiempo medio para desarrollar cirrosis hepática en pacientes infectados por ambos virus es de 26 años, mientras en pacientes sin infección por VIH es de 34 años. Entre los pacientes coinfectados por ambos virus, la edad en el momento de infección por el VHC (mayor de 25 años), y el consumo de alcohol (más de 50 g/día) junto con la cifra de linfocitos CD4 ($\leq 200/\mu\text{L}$) fueron los factores que se asociaron de forma independiente con un mayor índice de progresión a fibrosis hepática. Así, un paciente infectado por el VIH con 200 o menos CD4/ μL y que beba más de 50 g de alcohol al día puede desarrollar cirrosis en 16 años, mientras que si el paciente tiene más de 200 CD4/ μL y bebe 50 g o menos de alcohol diarios la desarrollará en 36 años. Un estudio más reciente realizado con 80 pacientes coinfectados por el VHC y VIH corrobora estos resultados²⁴, encontrando en este grupo mayores cifras de ARN-VHC, mayor índice de Knodell y peor respuesta sostenida al tratamiento con interferón que en los pacientes no infectados por el VIH. El porcentaje de evolución a cirrosis a los 20 años del inicio estimado de la infección por VHC fue del 37% en el grupo de coinfectados frente al 10% en los pacientes sin coinfección. En resumen, la propia infección VIH y el grado de inmunodeficiencia asociado son cofactores implicados en la progresión de la hepatopatía crónica por VHC.

El grado de viremia pudiera ser uno de los factores que expliquen una mayor tasa de progresión a cirrosis en pacientes coinfectados, ya que es conocido que estos tienen un mayor grado de viremia por VHC que los pacientes no infectados por VIH. Sin embargo, aunque tres estudios demostraron un mayor grado de inflamación hepática en los sujetos con mayor carga viral de VHC^{18,25,26}, no hay estudios que hayan demostrado claramente una relación entre la carga viral y el grado de fibrosis, ni siquiera en pacientes infectados únicamente por el VHC.

En cuanto al genotipo, tampoco son concordantes los datos publicados sobre la influencia del genotipo en los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH. Mientras que algunos trabajos han descrito un mayor grado de fibrosis y una progresión de la enfermedad hasta tres veces más rápida en los pacientes coinfectados con el genotipo 1^{27,28}, otros trabajos no han demostrado ningún efecto del genotipo sobre la

progresión de la enfermedad^{29,30}. Además los pacientes coinfectados por VIH y VHC no tienen una mayor tasa de infecciones por genotipo 1, e incluso en muchas zonas geográficas como la nuestra existe una desviación a favor de genotipos 3 respecto a la población infectada por VHC y no coinfectado por VIH¹⁰ (Comunicación personal estudio GESIDA 29/02, Fipse 12185/01).

A la luz de todos estos datos se puede concluir que los pacientes con infección por VIH tienen un riesgo elevado para el desarrollo de cirrosis, y por tanto, el impacto beneficioso del tratamiento de la infección por VHC puede ser incluso mayor que en los pacientes con hepatitis crónica por VHC sin infección por el VIH. Por otro lado, el tratamiento de la infección VIH pudiera ser un estrategia coadyuvante que modifique de forma favorable la historia natural de la hepatitis C en este grupo de pacientes¹².

Efecto de la infección por VHC en la progresión de la infección por VIH

Actualmente existen suficientes evidencias para afirmar que la infección crónica y la hepatopatía por el VHC aumentan la morbi-mortalidad de los pacientes infectados por el VIH. En diversas series hospitalarias la hepatopatía por VHC es reconocida como una de las principales causas de muerte no asociada a la inmunosupresión^{31,32}. Sin embargo, conocer si la coinfección por el VHC acelera la progresión de la infección del VIH es un tema controvertido y aún no resuelto por la literatura, ya que los trabajos publicados hasta el momento proporcionan resultados contradictorios.

En varios estudios, la infección por el VHC parece tener un efecto significativo en la progresión de la infección VIH a enfermedad definitiva de SIDA y en la mortalidad relacionada con el SIDA³²⁻³⁶.

Piroth y et al.³³ describieron en la etapa previa al TARGA una mayor progresión de la infección por VIH en los sujetos infectados por el VHC, y en un estudio más reciente³⁴, con 89 pacientes coinfectados, observaron una mayor progresión clínica definida como progresión a SIDA, disminución del índice de Karnofsky, pérdida de peso y/o muerte de cualquier causa. Por el contrario, no observaron una mayor progresión inmunológica medida por la disminución de linfocitos CD4. En uno de los estudios más numerosos con 1593 pacientes coinfectados, procedentes de la Cohorte suiza³⁵, la tasa de progresión a enfermedad definitiva de SIDA o muerte en el grupo

de coinfectados fue casi el doble que en el grupo de pacientes infectados únicamente por el VIH (RR 1,7), aunque no se detectó un aumento significativo de hepatopatía terminal en los primeros. Además en los pacientes con infección por VHC la recuperación de CD4 tras el tratamiento ARV fue menor que en los pacientes sin coinfección. Por tanto, el mayor riesgo de muerte en los pacientes coinfectados se asoció a infección por el VHC más que a la presencia de hepatopatía terminal, por lo que los autores argumentan que la pérdida acelerada de linfocitos CD4 podría justificar estos hallazgos. Sin embargo, no se puede descartar que la coinfección por VHC sea más bien un marcador de progresión que un factor causal.

Por otra parte en un estudio con 416 pacientes de los cuales la mitad estaban coinfectados por el VHC, Dorruci *et al.* no encontraron diferencias en la evolución a enfermedad definitiva de SIDA ni a una cifra de linfocitos CD4 inferior a 100 células/ μ L³⁶. En otro estudio muy reciente Sulkowski *et al.* tampoco encuentran, después de tener en cuenta la administración de TARGA y su eficacia, un mayor riesgo de desarrollar enfermedad definitiva de SIDA, muerte o descenso de la cifra de CD4 por debajo de 200/ μ L entre los pacientes coinfectados comparados con los no infectados por el VHC³⁷.

En conclusión, los datos de que disponemos en la actualidad del efecto de la infección por el VHC sobre la evolución de la infección por el VIH son aún controvertidos, y por tanto, son necesarios más estudios a largo plazo con pacientes que estén recibiendo terapia TARGA. Asimismo el mecanismo por el cuál el VHC pudiera afectar la progresión de la infección VIH es especulativo. Se cree que el VHC pudiera tener un efecto sinérgico con el VIH sobre los linfocitos CD4, disminuyendo su producción e induciendo su apoptosis.

Efecto del TARGA en la historia natural de la infección por VHC

La mayoría de trabajos que han estudiado el efecto del TARGA sobre la progresión de la hepatopatía por VHC no han demostrado un efecto directo de éste sobre la replicación del VHC^{38,39}. Alguno de ellos ha sugerido una menor progresión a fibrosis en los pacientes que recibieron TARGA, mientras que otros han descrito un aumento de la viremia VHC y de las transaminasas⁴⁰. Este último fenómeno estaría relacionado en algunos casos con la mejoría de la respuesta inmune que se produce en estos pacientes y

que se correlaciona con el descenso de la carga viral del VIH y el incremento de los linfocitos CD4. Por otra parte la toxicidad hepática asociada al tratamiento ARV es más frecuente en pacientes coinfectados por el VHC o VHB. Se ha descrito un mayor riesgo de toxicidad por inhibidores de la proteasa, especialmente con ritonavir en pacientes coinfectados por VHC⁴¹. La esteatosis hepática es una manifestación relativamente frecuente en pacientes infectados por el genotipo 3 del VHC⁴². También algunos trabajos sugieren un mayor riesgo de hepatotoxicidad por análogos de los nucleósidos en pacientes coinfectados por el genotipo 3 del VHC, lo que podría estar relacionado con una mayor predisposición al desarrollo de esteatohepatitis⁴³.

En conclusión, no existen datos definitivos sobre la influencia del TARGA en la historia natural de la infección por VHC, y aunque la toxicidad del TARGA es superior en los pacientes coinfectados por el VHC, la mayor parte de los pacientes tolerarán bien el tratamiento. Por tanto, no hay evidencias para contraindicar el uso de los ARV utilizados habitualmente en la práctica clínica en los pacientes coinfectados por el VHC, aunque en estos pacientes debe realizarse un seguimiento estrecho de la función hepática.

Efecto del tratamiento del VHC en la evolución de la infección por el VIH

La reciente introducción del tratamiento combinado con interferón y ribavirina y el desarrollo de los interferones pegilados ha aumentado el porcentaje de pacientes que consiguen alcanzar una respuesta sostenida.

En la mayoría de estudios realizados hasta el momento los pacientes coinfectados que recibieron tratamiento con interferón y ribavirina tuvieron una incidencia de efectos secundarios similar a los infectados únicamente por el VHC⁴⁴, aunque la tasa de discontinuación del tratamiento de cualquier causa es mayor en coinfectados⁴⁵. En pacientes coinfectados con cirrosis la tasa de efectos adversos graves e interrupción del tratamiento, especialmente debido a descompensación hepática, es mayor que en pacientes sin infección por VIH⁴⁶.

Por otro lado, se han comunicado casos de toxicidad mitocondrial en pacientes coinfectados tratados con interferón y ribavirina asociados a ARV. Esta toxicidad se cree que es debida a la interacción de la ribavirina con otros análogos de nucleósidos, especialmente con la didanosina⁴⁷.

Respecto a la posible influencia de los fármacos para el tratamiento de la infección por VHC sobre la replicación del VIH en los estudios publicados hasta el momento no se ha descrito una pérdida del control de la replicación viral del VIH tras el inicio del tratamiento frente al VHC en pacientes que ya recibían tratamiento ARV, a pesar de que la ribavirina potencialmente puede interferir con la actividad ARV del AZT y del d4T¹³. Por otro lado se ha descrito que el interferón pegilado tiene una actividad ARV por mecanismo desconocido, lo que podría incluso facilitar el control de la replicación viral del VIH durante el tratamiento de la infección por el VHC⁴⁸.

En conclusión el tratamiento de la hepatopatía por VHC no parece tener efectos negativos *per se* sobre la evolución de la infección por VIH e incluso podría ser beneficioso a largo plazo (mayor tolerancia al tratamiento ARV y menor impacto del VIH sobre la inmunidad).

Agradecimientos

Los autores agradecen a los miembros del Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones sobre las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH coordinado por GESIDA y el PNS porque su trabajo ha sido la base para realizar esta revisión.

Bibliografía

1. Palella FJ Jr, 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. Di Bisceglie A. Hepatitis C. *Lancet* 1998;351:351-5.
3. Updated US. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational exposures to HBV, HCV and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:1-52.
4. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1991;115:764-8.
5. Thomas DL, Villano SA, Riester KA, Hershov 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;177:1480-1488.

6. Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajicic N. Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831-7.
7. Hayashi PH, Flynn N, McCurdy SA, Kuramoto IK, Holland PV, Zeldis JB. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among patients infected with human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 1991;33:177-80.
8. Benfield T. Hepatitis C in the EuroSIDA Cohort European HIV-infected patients: prevalence and prognostic value. Geneva: 12th World AIDS Conference, 1998;July.
9. González-García J, Guerra L. Coinfección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS. In: *Documentos de consenso de GESIDA. Terapia antirretroviral enfermedades asociadas al VIH (2000-2002)*. Madrid: Doyma, 2002:173-225.
10. Pérez-Olmeda M, Ríos P, Nuñez M, García-Samaniego J, Romero M, Soriano V. Virological characteristics of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals with chronic hepatitis C: implications for treatment. *AIDS* 2002;16:493-5.
11. Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, Ginsberg MB, Robertson BJ, Luo CC et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *N Engl J Med* 1997; 336:919-22.
12. Quereda C, Gozález J. Infección por el virus de la hepatitis C y su problemática en personas infectadas por VIH. In: González J, Moreno S, Rubio R. *Infección por VIH 2000*. Madrid: Doyma, 2001:165-222.
13. Mohsen AH, Easterbrook P, Taylor CB, Norris S. Hepatitis C and HIV-1 coinfection. *Gut* 2002;51:601-8.
14. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, Anania FA, Schaeffer M, Galai N, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA* 2000;284:450-6.
15. Tong MJ, el Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332:1463-6.
16. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:1228-33.
17. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
18. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C virus RNA levels in hemophiliacs: relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Blood* 1994;84:1020-3.
19. Eyster ME, Diamondstone LS, Lien JM, Ehmann WC, Quan S, Goedert JJ. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: effect of coinfection with human immunodeficiency virus. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6:602-10.
20. Goedert JJ, Eyster ME, Lederman MM, Mandalaki T, De Moerloose P, White GC et al. End-stage liver disease in persons with hemophilia and transfusion-associated infections. *Blood* 2002;100:1584-9.
21. 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.
22. Garcia-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbo J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):179-83.
23. Benhamou Y, Bochet M, Di M, 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.
24. Di M, V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001;34:1193-9.
25. Yokozaki S, Takamatsu J, Nakano I, Katano Y, Toyoda H, Hayashi K, et al. Immunologic dynamics in hemophiliac patients infected with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: influence of antiretroviral therapy. *Blood* 2000;96:4293-9.
26. Daar ES, Lynn H, Donfield S, Gomperts E, Hilgartner MW, Hoots WK, et al. Relation between HIV-1 and hepatitis C viral load in patients with hemophilia. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;26:466-72.
27. Yee TT, Griffioen A, Sabin CA, Dusheiko G, Lee CA. The natural history of HCV in a cohort of haemophilic patients infected between 1961 and 1985. *Gut* 2000;47: 845-51.
28. Garcia-Samaniego J, Soriano V, Castilla J, Bravo R, Moreno A, Carbo J, et al. Influence of hepatitis C virus genotypes and HIV infection on histological severity of chronic hepatitis C. The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1130-4.
29. Pol S, Fontaine H, Carnot F, Zylberberg H, Berthelot P, Brechot C et al. Predictive factors for development of cirrhosis in parenterally acquired chronic hepatitis C: a comparison between immunocompetent and immunocompromised patients. *J Hepatol* 1998;29:12-19.
30. Puoti M, Bonacini M, Spinetti A, Putzolu V, Govindarajan S, Zaltron S, et al. Liver fibrosis progression is related to CD4 cell 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. 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.
 33. Piroth L, Duong M, Quantin C, Abrahamowicz M, Michardiere R, Aho LS, *et al.* Does hepatitis C virus co-infection accelerate clinical and immunological evolution of HIV-infected patients? *AIDS* 1998;12:381-8.
 34. Piroth L, Grappin M, Cuzin L, Mouton Y, Bouchard O, Raffi F, *et al.* Hepatitis C virus co-infection is a negative prognostic factor for clinical evolution in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Viral Hepat* 2000;7:302-8.
 35. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, *et al.* Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;356:1800-5.
 36. Dorrucchi M, Pezzotti P, Phillips AN, Lepri AC, Rezza G. Coinfection of hepatitis C virus with human immunodeficiency virus and progression to AIDS. Italian Seroconversion Study. *J Infect Dis* 1995;172:1503-8.
 37. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002;288:199-206.
 38. Zylberberg H, Chaix ML, Rabian C, Rouzioux C, Aulong B, Brechot C, *et al.* Tritherapy for human immunodeficiency virus infection does not modify replication of hepatitis C virus in coinfecting subjects. *Clin Infect Dis* 1998;26:1104-6.
 39. 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-co-infected haemophiliacs. *AIDS* 1998;12:829-30.
 40. Vento S, Garofano T, Renzini C, Casali F, Ferraro T, Concia E. Enhancement of hepatitis C virus replication and liver damage in HIV-coinfected patients on antiretroviral combination therapy. *AIDS* 1998;12:116-7.
 41. Arribas JR, Ibañez C, Ruiz-Antorán B, Peña JM, Esteban-Calvo C, Frías J, *et al.* Acute hepatitis in HIV-infected patients during ritonavir treatment. *AIDS* 1998; 12:1722-4.
 42. Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Male PJ, Mentha G, *et al.* Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000; 33:106-15.
 43. Nuñez M, Ríos P, Martín-Carbonero L, Pérez-Olmeda M, González-Lahoz J, Soriano V. Role of hepatitis C virus genotype in the development of severe transaminase elevation after the introduction of antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:65-8.
 44. Zylberberg H, Benhamou Y, Lagneaux JL, Landau A, Chaix ML, Fontaine H, *et al.* Safety and efficacy of interferon-ribavirin combination therapy in HCV-HIV coinfecting subjects: an early report. *Gut* 2000;47: 694-7.
 45. Landau A, Batisse D, Van Huyen JP, Piketty C, Bloch F, Pialoux G, *et al.* Efficacy and safety of combination therapy with interferon-alpha2b and ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2000;14: 839-44.
 46. Mauss S, Larrey D, Valenti W. Risk factors for hepatic decompensation in cirrhotic patients with HIV-HCV coinfection treated with PEG interferon and interferon and ribavirin or placebo. 6th International Congress on Drug therapy in HIV Infection. Glasgow: Abstract PL 12.4, 2002:Nov.
 47. Kakuda TN, Brinkman K. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001;357(9270):1802-3.
 48. Schugt I, Kreuter A, Schlottmann R, Bader A, Altemeyer P, Brockmeyer N. Pegylated interferon alfa-2b: a new therapeutic option in the treatment of early stage HIV infection. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston: Abstract 59, 2003.