

# Coinfección por VIH/VHC y hepatotoxicidad: Perfil hepático de los no análogos de nucleósidos

Fernando Lozano

Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

E-mail: fernandolozano@telefonica.net

## Resumen

La coinfección por el VHC es un importante factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad inducida por los antirretrovirales, la cual constituye uno de los efectos adversos más comunes y uno de los principales motivos para la suspensión de éstos. Aunque casi todos los fármacos de este grupo terapéutico pueden resultar lesivos para el hígado, ritonavir (a dosis plenas) y nevirapina son los que con mayor frecuencia se asocian con esta circunstancia. Así, entre los no-análogos de nucleósidos en concreto, diversos estudios han puesto de manifiesto una menor incidencia de hepatotoxicidad con efavirenz que con nevirapina, hecho que también se ha objetivado en el subgrupo de pacientes que han desarrollado cirrosis hepática. Respecto al impacto de los antirretrovirales sobre la progresión de la fibrosis hepática inducida por el VHC, sin duda otro aspecto muy importante de la coinfección por VIH/VHC, se ha observado que los inhibidores de la proteasa ejercen un efecto protector ante la misma, el cual, aunque de menor intensidad, presenta también efavirenz, pero no nevirapina.

**Palabras clave:** Infección por VIH. Coinfección por VHC. Tratamiento antirretroviral. Efavirenz. Nevirapina. Hepatotoxicidad. Fibrosis hepática.

## Summary

HCV coinfection is an important risk factor for antiretroviral-associated hepatotoxicity, which is one of the most common adverse events of antiretroviral therapy and one of the main causes for its discontinuation. Although almost all drugs of this therapeutic group could be harmful for the liver, ritonavir (in therapeutic doses) and nevirapine are those which most frequently are associated with hepatotoxicity. Specifically, among non-nucleoside analogues, several studies have revealed a smaller hepatotoxicity incidence with efavirenz rather than with nevirapine. This fact has been also observed in patients who developed hepatic cirrhosis. Regarding antiretroviral's impact over progression of HCV-induced hepatic fibrosis, another very important aspect of HIV/HCV coinfection, it has been reported that protease inhibitors have a protector effect over that progression. Efavirenz also presents this positive effect, but this one is not so intense. However, nevirapine doesn't have it.

**Key words:** HIV/HCV coinfection. Antiretroviral therapy. Efavirenz. Nevirapine. Hepatotoxicity. Hepatic fibrosis.

## Consecuencias de la coinfección VIH/VHC

Puesto que el virus de la hepatitis C (VHC) se transmite principalmente por vía parenteral y que ésta es también una importante ruta para la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la infección simultánea por ambos virus resulta muy común, especialmente en áreas geográficas donde la prevalencia de usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) es muy alta. En nuestro país, en el que durante las dos últimas décadas del pasado siglo ocurrió esta circunstancia y los UDVP constituyeron el principal colectivo de riesgo para la adquisición de la infección por el VIH, la frecuencia de la mencionada coinfección es muy elevada. Así, un estudio multicéntrico efectuado hace pocos años en una amplia cohorte de pacientes VIH positivos de diversas regiones españolas reveló que el 69,2% de tales pacientes estaba coinfectado por el VHC<sup>1</sup>, porcentaje muy superior al referido para Europa y EE UU (33% y 15-30%, respectivamente)<sup>2,3</sup>. Dado que cada una de dichas infecciones influye negativamente en la otra, la coexistencia de ambas puede tener importantes consecuencias clínicas. A este respecto, la infección por el VIH acelera la progresión a cirrosis hepática<sup>4,5</sup>, aumenta la mortalidad debida a enfermedad hepática avanzada<sup>6</sup> y reduce considerablemente la supervivencia de los pacientes que están en esta última situación<sup>7,8</sup>, mientras que, a su vez, la hepatitis crónica por el VHC limita la respuesta al tratamiento antirretroviral (TAR)<sup>9-11</sup> y favorece la hepatotoxicidad de éste<sup>12,26</sup>. De todo ello puede colegirse que la coinfección por VIH/VHC tiene un gran impacto clínico y sanitario en nuestro entorno.

## Hepatotoxicidad de los antirretrovirales

La toxicidad hepática del TAR no sólo es importante por su potencial gravedad, sino también por constituir una de las principales causas de interrupción del mismo<sup>27,28</sup> y, por tanto, un serio impedimento para mantener suprimida la replicación del VIH. Además de la coinfección por el VHC o por el virus de la hepatitis B (VHB)<sup>12-14,17-19,21,25</sup>, también pueden favorecer la hepatotoxicidad del TAR otros factores tales como: genotipo 3 del VHC<sup>29,30</sup>, existencia previa de cifras elevadas de ALT<sup>16,17,19,25,26</sup>, mayor repoblación de linfocitos CD4<sup>12,21,30</sup>, edad más avanzada<sup>15</sup>, sexo femenino<sup>9,23</sup>, consumo excesivo de alcohol<sup>15</sup>, y existencia de cirrosis hepática<sup>31</sup>.

Todos los antirretrovirales (ARV) pueden ocasionar toxicidad hepática, aunque la incidencia y los mecanismos patogénicos de ésta difieren entre las distintas familias de dichos fármacos y entre los distintos componentes de cada una de ellas. Los estudios destinados a establecer cuál es el riesgo real de este fenómeno suelen generar resultados muy dispares. Ello se debe, sin duda, a la heterogeneidad metodológica de tales estudios, pues a menudo difieren en diseño, criterios definitorios de hepatotoxicidad, proporción de pacientes coinfectados por VHC y/o VHB, duración del periodo de seguimiento, etc. Así pues, cuando se manejan datos de hepatotoxicidad de estudios diferentes debe tenerse en cuenta esta importante limitación.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) han sido involucrados con menor frecuencia que sus homónimos no-análogos (ITINN) y que los inhibidores de la proteasa (IP) en la génesis de hepatotoxicidad, la cual casi siempre ocurre a largo plazo y como consecuencia de la disfunción mitocondrial resultante de la inhibición de la  $\gamma$ -ADN polimerasa por dichos fármacos. Por tanto, los componentes de esta clase de ARV más a menudo asociados con la aparición de alteraciones hepáticas son los que también con mayor frecuencia producen toxicidad mitocondrial (estavudina, zidovudina y didanosina), mientras que, por el contrario, lamivudina, emtricitabina y tenofovir muy rara vez son hepatotóxicos<sup>13,15</sup>. En el caso de abacavir la hepatotoxicidad suele ser una manifestación más de una reacción de hipersensibilidad.

Eventualmente, todos los IP pueden resultar tóxicos para el hígado, pero la frecuencia con que ocurre tal circunstancia es distinta para cada uno de ellos. Así, en los primeros estudios de cohortes la prevalencia de hepatotoxicidad de grado 3-4 según los criterios del ACTG (aumento de las cifras de ALT y AST  $\geq 3,5$  veces por encima de los valores normales en los pacientes cuyas cifras iniciales están dentro de la normalidad y  $\geq 5$  veces en quienes las tienen previamente elevadas)<sup>32</sup> fue muy superior para ritonavir a dosis plenas (11,7%-30%) que para los demás IP<sup>12,18</sup>, hecho corroborado por otros autores<sup>16,19</sup>. Por fortuna, las pequeñas dosis de ritonavir utilizadas para potenciar las concentraciones plasmáticas de los demás IP no parecen aumentar el riesgo de éstos sin potenciar<sup>33</sup>. La incidencia de toxicidad hepática de grado 3-4 de otros IP ha resultado

ser sensiblemente inferior a la de ritonavir, pese a la amplia variabilidad observada: 1,3-13% para indinavir<sup>12,18,24</sup>; 0-11% para nelfinavir<sup>12,18,24</sup>; 3,7-5,9% para saquinavir<sup>12,18</sup>; 0,6-9% para lopinavir-ritonavir<sup>24-26</sup>; 1,1% para atazanavir<sup>34</sup> y 9,9% para tipranavir<sup>35</sup>, aunque en la de este último fármaco puede influir la alta dosis de ritonavir (400 mg/día) que se usa para su potenciación.

Habitualmente se identifica a los ITINN como los ARV más hepatotóxicos. A ello ha contribuido sin duda la elevada incidencia de hipertransaminasemia de grado 3-4 asociada en diversos estudios a nevirapina (NVP)<sup>20-23,36</sup>, a la notificación de algunos casos de hepatitis fulminante relacionada con este fármaco en mujeres gestantes<sup>37</sup>, personal sanitario que lo tomaban como profilaxis post-exposición<sup>37</sup> y pacientes de un ensayo clínico sudafricano<sup>36</sup>, pero, sobre todo, a la recomendación de no comenzar el TAR con NVP en mujeres con >250 CD4<sup>+</sup>/μL ni en varones con >400 CD4<sup>+</sup>/μL debido a la constatación en tales pacientes de un riesgo 12 y 5 veces superior, respectivamente, de desarrollar una hepatitis sintomática tras iniciar el TAR con un régimen que incluya dicho ITINN<sup>38</sup>. No obstante, la incidencia de hepatotoxicidad y el impacto sobre la fibrosis hepática de los pacientes coinfectados por VIH/VHC es diferente para efavirenz (EFV) y NVP.

## Perfil hepático de los ITINN

### Hepatotoxicidad

La toxicidad hepática de los ITINN puede ser consecuencia de una reacción inmuno-alérgica o de una toxicidad farmacológica directa. La primera aparece durante las semanas siguientes al inicio de la toma del fármaco y en el contexto de una reacción de hipersensibilidad (más común con NVP), tiene una predisposición genética y no depende de la dosis administrada. En contraposición, la originada por toxicidad directa puede ocurrir en cualquier momento, es dosis-dependiente y no se acompaña de síntomas sistémicos.

El riesgo de hepatotoxicidad de los ITINN ha sido investigado tanto en estudios de cohorte como en ensayos clínicos aleatorizados. Entre los primeros, Martínez, *et al.*, analizando de forma prospectiva a 610 pacientes que iniciaron un régimen con NVP (13,4% *naïve* y 46,2% coinfectados por el VHC), observaron hipertransaminasemia de grado 3-4

y hepatitis sintomática en el 12,5% (13,1 por 100 personas-años) y en el 1%, respectivamente, de los mismos, así como una correlación directa entre la aparición de hepatotoxicidad y el tiempo de exposición a NVP<sup>20</sup>. Sulkowski, *et al.*, en una cohorte de 568 pacientes (tanto *naïve* como pre-tratados) que habían recibido ITINN, constataron la existencia de hepatotoxicidad de grado 3-4 en 15,6% de los tratados con NVP y 8% de los que tomaron EFV<sup>21</sup>. Si bien los pacientes del grupo de NVP tenían una mayor incidencia de coinfección por VHC y un mayor uso concomitante de IP que los del de EFV (52% vs. 42% y 72,5% vs. 52,8%, respectivamente), el riesgo de hepatotoxicidad de NVP siguió siendo casi el doble que el de EFV después de hacer un ajuste por ambos factores<sup>21</sup>. En un estudio español similar a éste (análisis retrospectivo de 298 pacientes tratados con ITINN tanto en primera como en sucesivas líneas de TAR, el 45% de los cuales estaba infectado por el VHC) se constató también una mayor incidencia de hepatotoxicidad de grado 3-4 asociada a NVP (12%) que a EFV (4%)<sup>23</sup>. Utilizando un criterio más laxo de hepatotoxicidad (incremento de ALT  $\geq 2$  veces de los valores normales), Manfredi, *et al.* observaron asimismo un mayor riesgo con NVP que con EFV, independientemente de la coinfección por virus hepatotropos o del tratamiento concomitante con metadona, aunque, obviamente, a consecuencia de la definición utilizada, las cifras de hepatotoxicidad fueron mucho más altas que las de los trabajos anteriormente citados (51,9% y 17,7%, respectivamente)<sup>39</sup>. No obstante, otros dos estudios de cohortes mostraron resultados contrapuestos a éstos. Palmon, *et al.*, en un grupo de pacientes mayoritariamente homosexuales masculinos, de raza blanca y con una tasa muy baja de coinfección por el VHC, hallaron una hepatotoxicidad de grado 3-4 muy escasa y sin diferencias entre NVP y EFV (1,4% y 1,1%, respectivamente)<sup>40</sup>. Estos datos son prácticamente superponibles (2% para cada uno de ambos fármacos) a los de un estudio alemán multicéntrico y prospectivo<sup>41</sup>.

Respecto a los ensayos clínicos aleatorizados, cabe señalar dos. El primero (Estudio 2NN) comparó la eficacia y la seguridad de NVP administrada una vez al día, NVP dos veces al día y EFV, todos ellos junto a estavudina y lamivudina, en 1216 pacientes de diversos países de los cinco continentes que previamente no habían realizado TAR

y cuya tasa global de coinfección por el VHC era muy baja (9,1%). Este ensayo abierto reveló que la proporción de pacientes con hipertransaminasemia de grado 3-4 fue significativamente superior en el brazo de NVP una vez al día (13,6%), que en el de NVP dos veces al día (8,3%) y en el de EFV (4,5%)<sup>42</sup>. Asimismo, la incidencia de hepatitis sintomática (1,8%, 1,6% y 0,3%, respectivamente) fue también mayor para NVP que para EFV<sup>42</sup>. El segundo estudio, un meta-análisis de ocho ensayos clínicos efectuados en Tailandia, reveló una mayor incidencia de hepatotoxicidad entre los pacientes tratados con NVP (18,6/100 personas-año) que con EFV (2,4/100 personas-año)<sup>22</sup>. En la Tabla 1 se resumen todos estos resultados.

### Impacto de los ITINN sobre la fibrosis hepática

Como se ha comentado anteriormente, la infección por el VIH acelera la progresión de la fibrosis hepática inducida por el VHC<sup>4,5</sup>. Esta influencia deletérea es debida a la inmunodepresión resultante de aquélla, pues el grado de la fibrosis es inversamente proporcional a la cifra de CD4<sup>5</sup> y el TARGA retrasa dicha progresión<sup>43-45</sup>. A este respecto, aunque resulta muy difícil de estimar el impacto individual de cada fármaco, entre otras razones por la dificultad de hacer biopsias hepáticas de modo secuencial y porque los ARV siempre se administran en combinación<sup>46</sup>, parece ser que no todos los ARV influyen de igual modo sobre la fibrosis hepática. En este sentido, un estudio transversal efectuado por nuestro grupo con 152 pacientes a quienes se había realizado una biopsia hepática reveló que una menor proporción de los que habían recibido IP respecto a los no tratados con dichos ARV tenían una fibrosis hepática avanzada (31% vs. 49%; P = 0,008) o una elevada tasa de progresión de la fibrosis (TPF) (19% vs. 50%; P < 0,001). EFV mostró una tendencia similar a la de los IP (25% de fibrosis hepática avanzada y 15% de TPF en los pacientes tratados con él frente a 42% y 37%, respectivamente, en los que no lo habían tomado), aunque tales diferencias no alcanzaron significación estadística. Por el contrario, los pacientes tratados con NVP presentaron una mayor proporción de fibrosis hepática avanzada y una

Tabla 1.

Autor (cita)	Tipo de estudio	N	VHC (%)	HTX	HTX de NVP	HTX de EFV
Martínez <sup>20</sup>	CP	610	46,2	G 3-4	12,5%	---
Sulkowski <sup>21</sup>	CP	568	46	G 3-4	15,6%	8%
Martín-Carbonero <sup>23</sup>	CR	298	45	G 3-4	12%	4%
Manfredi <sup>38</sup>	CP	545	23,4-34,9	$\geq 2VN$	51,9%	17,7%
Palmon <sup>39</sup>	CR	272	12	G 3-4	1,4%	1,1%
Hartmann <sup>40</sup>	CP	662	?	G 3-4	2%	2%
Van Leth <sup>41</sup>	ECA	1216	9,1	G 3-4	13,6%* 8,3%#	4,5%
Law <sup>22</sup>	MA-ECA	692	7,2	G 3-4	18,6/ 100 p-a	2,4/ 100 p-a

CP: de cohortes prospectivo. CR: de cohortes retrospectivo. ECA: ensayo clínico comparativo aleatorizado. MA-ECA: meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados. VHC coinfección por el VHC. HTX: hepatotoxicidad. NVP: nevirapina. EFV: efavirenz. (\*): administrada una sola vez al día. (#): administrada dos veces al día.

mayor TPF que los no tratados con este fármaco [56% vs. 36% (P = 0,04) y 44% vs. 32% (P <0,001)]<sup>47</sup>. Una ampliación de dicho estudio a 683 pacientes de diversos centros andaluces ha revelado que al igual que en el primero, el tratamiento con IP se asocia a una reducción significativa de la TPF, hecho que en menor medida ocurre también con EFV, y que el citado efecto de los IP

sobre la TPF se mantiene cuando éstos son sustituidos por EFV. Sin embargo, NVP se asoció con una mayor TPF, la cual fue similar a la de los pacientes que nunca habían recibido TAR<sup>48</sup>.

Por último, otros autores españoles han señalado la existencia de una mayor incidencia de hepatotoxicidad en los pacientes con cirrosis

hepática respecto a los no-cirróticos [25% vs. 11% (P = 0,06), respectivamente], habiendo observado también que dicha incidencia es mayor en los pacientes tratados con NVP que en los que recibían IP o EFV (12 vs. 4,12 vs. 2,75 episodios/100 pacientes-año, respectivamente; P <0,01)<sup>49</sup>. Ello aboga por la elección de ARV con un menor potencial hepatotóxico así como por una

monitorización más estrecha de las transaminasas en los pacientes que tengan una fibrosis hepática avanzada. En este sentido, en lo que respecta a los ITINN, EFV se asocia con una menor incidencia de hepatotoxicidad y tiene un impacto más favorable sobre la fibrosis hepática que NVP.

## Bibliografía

- Roca B, Suárez I, González J, Garrido M, de la Fuente B, Teira R, et al. Hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfection in Spain. *J Infect* 2003;47:117-24.
- Rockstroh JK, Mocroft A, Soriano V, Tural C, Losso MH, Horban A, et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2005;192:992-1002.
- Sherman KE, Rouster SD, Chung RT, Rajcic N. Hepatitis C virus prevalence among patients infected with HIV: a cross-sectional analysis of the US Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2002;34:831-7.
- Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengochea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
- Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, et al. Progresión de chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003;36:491-8.
- Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, Mc Gowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis* 2001;32:492-7.
- Merchante N, Girón-González JA, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS* 2006;20:49-57.
- Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:779-89.
- Greub G, Lederberger 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.
- 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 Hepatol* 2000;7:302-8.
- Antonucci G, Girardi E, Cozzi-Leprì A, Capobianchi MR, De Luca A, Puoti M, et al. Role of hepatitis C virus (HCV) viremia and HCV genotype in the immune recovery from highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve HIV-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2005;40:e101-9.
- Sulkowski M, Thomas D, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
- Saves M, Raffi F, Clevenbergh P, Marchou B, Waldner-Combernoux A, Morlat P, et al. Hepatitis B or hepatitis C virus infection is a risk factor for severe hepatic cytolysis after initiation of a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen in HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3451-5.
- Den Brinker M, Wit F, Wertheim-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 highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000;14:2895-902.
- Núñez M, Lana R, Mendoza J, Martín-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury following the introduction of HAART. *J Acquir Immune Def Syndr* 2001;27:426-31.
- Bonfanti P, Landonio S, Ricci E, Martinelli C, Fortuna P, Faggion I, et al. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Def Syndr* 2001;27:316-8.
- Monforte A A, Bugariini R, Pezzotti P, De Luca A, Antinori A, Mussini C, et al. Low frequency of severe hepatotoxicity and association with HCV coinfection in HIV-positive patients treated with HAART. *J Acquir Immune Def Syndr* 2001;28:114-23.
- Aceti A, Pasquazzi C, Zechini B, De Bac C, and The LIVERHAART Group. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV. The role of hepatitis B and C virus infection. *J Acquir Immune Def Syndr* 2002;29:41-8.
- Wit F, Weverling G, Weel J, Jurriaans S, Lange J. Incidence and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002;186:23-31.
- Martínez E, Blanco J, Arnaiz J, Pérez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1261-8.
- Sulkowski M, Thomas D, Mehta S, Chaisson R, Moore R. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182-9.
- Law WP, Dore GJ, Duncombe CJ, Mahanontharit A, Boyd M, Ruxrungtham K, et al. Risk of severe hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in the HIV-NAT Cohort, Thailand, 1996-2001. *AIDS* 2003;17:2191-9.
- Martín-Carbonero L, Núñez M, Soriano V, González-Lahoz J. Hepatotoxicity of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors-containing regimens: nevirapine versus efavirenz. *HIV Clin Trials* 2003;4:115-20.
- Sulkowski MS, Metha SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore D. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004;18:2277-84.
- Meraviglia P, Schiavini M, Castagna A, Vignani P, Bini T, Landonio S, et al. Lopinavir/ritonavir treatment in HIV antiretroviral experienced patients: evaluation of risk factors for liver enzyme elevation. *HIV Med* 2004;5:334-43.
- Aguilar I, Vergara S, Palacios R, Mira JA, Márquez M, Lozano F, et al. Mínima hepatotoxicidad de lopinavir/ritonavir en pacientes con infección por el VIH coinfectados por virus hepatotropos. VII Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; Jaén, 24-26 de noviembre de 2005, C-25. *Avances en Enfermedades Infecciosas* 2005;6(Supl.1):32.
- Reisler RB, Han C, Burman WJ, Tedaldi EM, Neaton JD. Grade 4 events as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:379-86.
- Mocroft A, Phillips AN, Soriano V, Rockstroh J, Blaxhult A, Katlama C, et al. Reasons for stopping antiretrovirals used in an initial highly active antiretroviral regimen: increased incidence of stopping due to toxicity or patient/physician choice in patients with hepatitis C coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:527-36.
- Núñez 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 Def Syndr* 2002;30:65-8.
- Torti C, Lapadula G, Puoti M, Casari S, Uccelli MC, Cristini G, et al. Influence of genotype 3 hepatitis C coinfection on liver enzyme elevation in HIV-1-positive patients after commencement of a new highly active antiretroviral regimen. Results from the EPOKA-MASTER Cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;41:180-5.
- Casado J, Aranzabal L, Moya J, Quereda C, Moreno A, Antela A, et al. HAART-associated hepatotoxicity in HIV/HCV co-infected patients with cirrhosis. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, Colorado, February 5-8, 2006. Abstract 889.
- AIDS Clinical Trials Group. Table of grading severity of adult severe experiences. Rockville: Division of AIDS, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 1996.
- Cooper C, Parbhakar M, Angel J. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing dual versus single protease inhibitors in individuals coinfecting with hepatitis C virus and HIV. *Clin Infect Dis* 2002;34:1259-63.
- Pineda JA, Palacios R, Rivero A, Abdellkader L, Márquez M, Mira JA, et al. Low incidence of severe liver toxicity in patients receiving antiretroviral combinations including atazanavir. *J Antimicrob Chemother* (en prensa).
- Cahn P, Hicks C. RESIST-1 and RESIST-2: 48 weeks meta-analyses demonstrate superiority of protease inhibitor (PI) tipranavir + ritonavir over an optimized PI regimen in antiretroviral experienced patients. Program and abstracts of the 10th European AIDS Conference. November 17-20, 2005; Dublin, Ireland; Abstract LBPS3/8.
- Sanne I, Mommeja-Marín H, Hinkle J, Barlett JA, Lederman MM, Maartens G, et al. Severe hepatotoxicity associated with nevirapine use in HIV-infected subjects. *J Infect Dis* 2005;191:825-9.
- Dieterich DT, Robinson PA, Love J, Stern JO. Drug-induced liver injury associated with the use of nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl.2):S80-S89.
- Dear Health Care Professional Letter. Clarification of risk factors for severe life-threatening and fatal hepatotoxicity with Viramune (nevirapine). Boehringer Ingelheim, February 2004.
- Manfredi R, Calza L, Chiodo F. Efavirenz versus nevirapine in current clinical practice: a prospective, open-label observational study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:492-502.

40. Palmon R, Koo BCA, Shoultz DA, Dieterich DT. Lack of hepatotoxicity associated with nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29:340-5.
41. Hartmann M, Witte S, Brust J, Schuster D, Mosthaf F, Procaccianti M, *et al.* Comparison of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients (NEEF Cohort). *Int J STD AIDS* 2005;16:404-9.
42. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, *et al.* Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN study. *Lancet* 2004;363:1253-63.
43. Benhamou Y, Martino V, Brochet M, Colombet G, Thibault V, Liou A, *et al.* Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus (HCV) co-infected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001;34:283-7.
44. Braü N, Salvatore M, Ríos-Bedoya CF, Fernández-Carbia A, Paronetto F, Rodríguez-Orengo JF, *et al.* Slower fibrosis progression in HIV/HCV-coinfected patients with successful HIV suppression using antiretroviral therapy. *J Hepatol* 2006;44:47-55.
45. Verma S, Wang CH, Govindarajan S, Kanel G, Squires K, Bonacini M. Do type and duration of antiretroviral therapy attenuate liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients? *Clin Infect Dis* 2006;42:262-70.
46. Pineda JA, Macias J. Progression of liver fibrosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus undergoing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:417-9.
47. Macias J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, *et al.* Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004;18:767-74.
48. Macias J, Trastoy M, Santos I, *et al.* HAART based on protease inhibitors is associated with slower liver fibrosis progression among HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Program and abstracts of the 10th European AIDS Conference*. November 17-20, 2005; Dublin, Ireland; Abstract PS7/5.
49. Aranzabal L, Casado JL, Moya J, Quereda C, Diz S, Moreno A, *et al.* Influence of liver fibrosis on highly active antiretroviral therapy-associated hepatotoxicity in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis* 2005;40:588-93.