

## Capítulo 17

### MANEJO DE LAS HEPATITIS AGUDAS Y CRÓNICAS EN EL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH

*José Hernández Quero, Eugenio Pérez Guzmán, Federico García García, Miguel Ángel López Ruz y Grupo de Consenso de SAEI\**

#### COINFECCIÓN VIH-VHC

El virus de la hepatitis C (VHC) presenta bastantes similitudes desde el punto de vista microbiológico con el VIH y comparte también con éste los mecanismos de transmisión, especialmente el parenteral. Por ello, en nuestro país en el que la mayoría de los pacientes infectados por el VIH adquirieron la enfermedad por compartir material de inyección en prácticas de drogadicción por vía parenteral (ADVP), es muy frecuente la coinfección VIH-VHC, con una prevalencia estimada del 41.9% y 33.6%, en los años 2000 y 2001 respectivamente, entre pacientes en categoría clínica A de la infección VIH (Encuesta hospitalaria de pacientes VIH/SIDA. Análisis de la evolución 1995-2001, del Ministerio de Sanidad y Consumo). En Andalucía, en la Encuesta de Prevalencia de SAEI correspondiente a los años 1999-2001, se comprueba que el 44.4% de los encuestados tenían hepatopatía crónica y en el 88% de estos la causa era el VHC, lo que permite afirmar que 38.7% de la población encuestada tenían hepatitis crónica por VHC (Figura 1). Este porcentaje es aún mas alto en todas las series de hemofílicos, en los que se aproxima al 100%. En pacientes VIH infectados por vía sexual se encuentran cifras de prevalencia de hasta el 10% en algunas series (1), muy superior al 1-2% de la población general, lo que puede relacionarse con una mayor carga viral C en los coinfectados, con presencia del mismo en la secreciones genitales.

La coinfección VIH-VHC ha adquirido una especial relevancia a partir del año 1997 con la generalización del TARGA y el consiguiente aumento de la supervivencia de los pacientes con infección VIH, pues hasta entonces fallecían de SIDA antes de que se presentaran las complicaciones propias de la enfermedad hepática terminal, a pesar de que la coinfección acelera la historia natural de la hepatitis, con progresión a cirrosis en el tercera parte del tiempo que en los pacientes mono infectados por VHC (2). Todo esto determina que en muchas series sea una de las principales causas de muerte de los pacientes con infección VIH, superando con mucho otras infecciones oportunistas.

En sentido inverso, aunque no existen datos unánimes al respecto, la infección por VHC puede modificar la evolución de la infección VIH, aumentando la probabilidad de muerte por evento SIDA (3), lo que podría explicarse porque la infección por VHC produce una permanente inmunoadactivación, que aumenta la transcripción del VIH y

consiguientemente la destrucción de los linfocitos CD4+ (4). De otra parte, los pacientes con hepatopatía crónica presentan frecuentemente hepatotoxicidad a los antirretrovirales y esto podría ser causa indirecta de una peor evolución de la infección VIH (5).

## 1.- Diagnóstico de coinfección por VHC.

Dada la elevada prevalencia de coinfección, en todos los pacientes con infección VIH debe investigarse infección por VHC y aquellos ADVP, con prácticas activas de alto riesgo para contraer la infección por VHC, que sean negativos deben revisarse anualmente. (6)

### 1.1.-Técnicas de diagnóstico

Se pueden clasificar en serológicas (indirectas) y moleculares (directas). Recientemente se ha incorporado la detección de antígeno de VHC (diagnóstico directo) que se hace mediante métodos serológicos.

1.1.1.- Las técnicas serológicas se basan en la capacidad del enzimo-inmunoensayo (EIA) para detectar anticuerpos ó antígenos. Los EIA que se utilizan para el diagnóstico de anti-VHC son en general de segunda ó tercera generación; y en el paciente VIH muestran una sensibilidad y especificidad superiores al 99%. Además de los EIA se pueden utilizar, como técnicas suplementarias, los ensayos de Inmunoblot, aunque la excelente especificidad de los EIA en el paciente coinfectado con VIH no justifica en la actualidad el empleo de estos ensayos, que deben reservarse para la confirmación de la infección por VHC en poblaciones de bajo riesgo (7,8).

1.1.2.- Las técnicas moleculares detectan el genoma (ARN) de VHC. Lo que puede hacerse mediante ensayos en los que se amplifica la diana (Reacción en Cadena de la Polimerasa -PCR- y mediante Amplificación Mediada por la Transcripción-TMA-) o ensayos en los que se amplifica la señal (ADN ramificado, "Branched DNA", -bDNA-). Además, pueden ser **cuantitativos o cualitativos**. Los resultados cuantitativos se expresan en UI/ml y proporcionan una idea de la cantidad de virus existente -el factor de conversión de UI/ml a copias/ml, es diferente para cada ensayo comercializado- En el diagnóstico molecular de la infección por VHC se mantienen las técnicas cualitativas que superan en sensibilidad a las cuantitativas.

Mediante técnicas moleculares se puede identificar también el genotipo (1 a 6) y el subtipo (más de 100) que infecta al paciente; los ensayos comerciales disponibles discriminan correctamente el genotipo y con menor exactitud el subtipo. Finalmente, los métodos moleculares permiten una aproximación, todavía en fase de investigación, al estudio de la influencia de los factores virológicos en la sensibilidad al interferón (secuenciación de la Región Determinante de la Sensibilidad a Interferón -ISDR-) y a la ribavirina (estudio de cuasiespecies virales para conocer la cinética e inducción de la catástrofe de error por parte del fármaco).

## 1.2.- Aplicación clínica de las técnicas de diagnóstico y seguimiento.

1.2.1.- *En el diagnóstico:* El cribado inicial debe realizarse utilizando EIAs aprobados por la FDA (Food and Drug Administration, EEUU) para la determinación de anti-VHC en sangre. Los resultados positivos se deben estudiar posteriormente, en la población VIH, mediante una técnica molecular "sensible" (cualitativa) para determinar ARN-VHC. Un resultado positivo indica infección activa por el VHC y uno negativo la excluye. Todo paciente VIH con signos de lesión o daño hepático debe ser sometido a la determinación de ARN-VHC, incluso en ausencia de anti-VHC; de este modo se podrá diagnosticar en algunos casos hepatitis C aguda (documentando posteriormente la seroconversión) o la hepatitis crónica C seronegativa (para lo cual deben existir al menos dos determinaciones positivas con más de seis meses de diferencia). Las dos últimas situaciones son extremadamente infrecuentes.

Ni la viremia ni el genotipo están relacionados con la gravedad de la lesión hepática ni con la fibrosis.

1.2.2.- *En el tratamiento:* En pacientes con viremia demostrada y criterios de tratamiento se debe determinar el genotipo y la carga viral antes de iniciar éste. Pues la eficacia y la duración del mismo, así como las dosis de ribavirina (RBV), como se comentará en el apartado correspondiente, está relacionada con ambas determinaciones. En el curso del tratamiento se harán determinaciones cualitativas a las 24, 48 y 72 semanas, como se explica en el apartado del tratamiento (9).

## 2.- Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis crónica por VHC son absolutamente inespecíficas, hasta que existe un deterioro muy importante de la función hepática y aparecen las complicaciones típicas de la enfermedad hepática terminal o cirrosis (10).

## 3.- Diagnóstico bioquímico.

La cifra de la transaminasa ALT/GPT es el parámetro más barato y no invasivo de actividad de enfermedad hepática, pero es muy poco sensible. En la mayoría de los estudios existe una mínima relación entre el valor de esta enzima y la severidad de los hallazgos histopatológicos en la biopsia hepática (11).

## 4.- Lesión hepática.

La lesión hepática se caracteriza por la presencia de infiltrado inflamatorio linfocítico, necrosis hepatocelular de intensidad variable y fibrosis que es determinante del pronóstico, habiéndose propuesto diferentes sistemas de clasificación de la intensidad de estas alteraciones. El más utilizado es el **METAVIR**, que valora la actividad inflamatoria con una escala que va desde A0, cuando es nula, a A4 cuando es muy importante; en lo que respecta a la fibrosis, su ausencia se puntúa como F0 y la presencia de cirrosis como F4 (12).

En los pacientes coinfectados, la fibrosis, en general, es más grave y el riesgo de cirrosis se incrementa 2.2 veces con respecto a los no coinfectados (13).

La biopsia hepática es la única prueba diagnóstica que permite conocer el grado de fibrosis. Cuando es superior a F1, está indicado el tratamiento anti-VHC, mientras que los que están aún en fases más precoces se podría posponer, pero habría que repetirla cada 2-3 años, dado que la progresión es más rápida en los coinfectados, como se dijo. No existe, sin embargo, un criterio unánime en relación con la necesidad de hacer biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento, que en cualquier caso no debe ser un requisito imprescindible para ofertar éste (B-III) (5).

## 5.- Tratamiento.

Los datos actualmente disponibles muestran que la respuesta al tratamiento con interferón convencional (INF) más Ribavirina (RBV) es inferior a la observada en individuos no infectados por VIH, sin embargo las tasas de respuesta se incrementan considerablemente con las nuevas formulaciones de interferón pegilado (INF-PEG), como se desprende del análisis interino de estudios actualmente en marcha (14-19), aunque en una serie relativamente corta, recientemente publicada, la respuesta se sitúa solamente en el 28%. (20). En cualquier caso, actualmente existe suficiente evidencia como para recomendar únicamente (INF-PEG) + (RBV) en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC (A I) (20-23).

Deben ser considerados candidatos a tratamiento todos los pacientes coinfectados con un recuento de linfocitos CD4+ superior a 350 cel/ $\mu$ L, en tanto que la respuesta del VHC es dependiente de la cifra de estos. (6). Un recuento de linfocitos CD4+ entre 200 y 350 cel/ $\mu$ L la decisión debe tomarse en función de otros factores, tales como la gravedad de la enfermedad hepática, duración de la misma y control de la infección VIH con el tratamiento antirretroviral. Si los linfocitos CD4+ están por debajo de 200 cel/ $\mu$ L existe un riesgo aumentado de infecciones oportunistas que se agravarían con el INF, con el que cabe esperar una mayor reducción de los linfocitos CD4+. El control de la carga viral VIH debe ser prioritario y debe diferirse el inicio del tratamiento de la hepatitis hasta que esto ocurra (A II) (5).

Los actuales fármacos aprobados para el tratamiento de la hepatitis crónica por VHC solo están indicados en pacientes con ALT elevada.

Las dosis y duración del tratamiento se presentan en la tabla 1.

Tanto el INF-PEG, como la RBV tienen numerosos efectos adversos que limitan su cumplimentación, con altas tasas de abandonos y, en el mejor de los casos, precisan reducciones de la dosis. La hemólisis es el efecto adverso más frecuente asociado a la RBV, mientras que con el INF los más frecuentes son: síntomas gripales, astenia, alteraciones psiquiátricas, cefalea, alteraciones dermatológicas y depresión de la médula ósea.

Adicionalmente, existen múltiples interacciones de los fármacos antirretrovirales con RVB. El uso concomitante de ésta, que es un análogo de la guanósina, con otros análogos de nucleósidos que forman parte del tratamiento antirretroviral, puede ocasionar importantes efectos adversos, como resultado de las interacciones farmacológicas existentes entre ellos, o de la suma de sus efectos tóxicos individuales. A esta última circunstancia se debe que la asociación de RBV y zidovudina produzca anemia más frecuentemente que cada uno de ambos fármacos por separado. Por ello se aconseja,

siempre que sea posible, no usar zidovudina en combinación con ribavirina. No obstante, la zidovudina no está absolutamente contraindicada, pues en el caso de que sea estrictamente necesario administrarla y aparezca anemia, ésta puede ser controlada reduciendo la dosis de ribavirina o administrando eritropoyetina (24). En cualquier caso, si hay que usar zidovudina siempre debe hacerse bajo un estrecho control hematológico.

La ribavirina favorece la fosforilización de la didanosina, circunstancia que incrementa las concentraciones intracelulares de dicho fármaco y aumenta su toxicidad. A este respecto se han comunicado más de una treintena de casos, muchos de ellos graves, de pancreatitis, acidosis láctica y otras manifestaciones de daño mitocondrial, en pacientes que estaban siendo tratados simultáneamente con ribavirina y didanosina (25-28). Así pues, también se recomienda, pero de forma más tajante que en el caso anterior, no usar didanosina junto a la ribavirina. Esta recomendación incluye tanto a la didanosina administrada a dosis convencionales como si se hace a dosis más reducidas por combinarla con tenofovir. Asimismo, se han descrito algunos casos de acidosis láctica en pacientes tratados simultáneamente con ribavirina y estavudina (27), pero no se sabe si la incidencia de dicha complicación es mayor con los dos fármacos juntos que con estavudina sola. No obstante, dado el potencial de toxicidad mitocondrial que tiene la estavudina, se aconseja estrechar la vigilancia respecto a la aparición de acidosis láctica en caso de que se use conjuntamente con ribavirina. Por ello debe realizarse una determinación de lactato en plasma siempre que existan síntomas sugestivos de hiperlactatemia/acidosis láctica.

Al contrario de lo que ocurre cuando se combina con didanosina, la ribavirina inhibe *in vitro* la fosforilización intracelular de zidovudina, estavudina y zalcitabina, aunque esta circunstancia no tiene repercusión clínica al no disminuir la actividad antirretrovírica de dichos fármacos *in vivo*. No se conoce ninguna interacción farmacológica ni efecto aditivo de toxicidad de la ribavirina con los restantes antirretrovíricos, por lo que puede usarse conjuntamente con todos ellos.

Aunque, teóricamente, la combinación de interferón y efavirenz puede incrementar el riesgo de depresión, no existen evidencias acerca de una mayor incidencia de esta complicación en la práctica clínica. No obstante, se debe estar alerta al respecto si se usan ambos fármacos, especialmente en pacientes con antecedentes psiquiátricos (24).

Por otra parte, la hepatotoxicidad asociada al TAR es más frecuente en pacientes coinfectados por VHC, como se explica en el capítulo correspondiente de este mismo libro.

## VIRUS DE LA HEPATITIS A (VHA)

La incidencia de la infección por el virus de la hepatitis A depende del desarrollo socioeconómico de la población. En España la prevalencia de anticuerpos frente a dicho virus en los mayores de 40 años es superior al 40%.

En los pacientes VIH existe mayor riesgo de adquirir la infección por VHA, especialmente en homosexuales. Es importante conocer el estado serológico y en aquellos que

son IgG negativos debe procederse a la vacunación (E III), pues es probable que exista más riesgo de hepatitis fulminante en los pacientes VIH, que sean a su vez portadores de una hepatopatía crónica de otro origen y adquieran una infección aguda por VHA. La vacunación con menos de 200 linfocitos CD4+ se sigue de escasa respuesta. (29)

La hepatitis aguda por VHA no se cronifica y tampoco tiene tratamiento específico, solo de soporte, requiriendo excepcionalmente otras medidas.

## VIRUS DE LA HEPATITIS B (VHB)

El 80% de la población VIH tiene positivo algún marcador de infección actual o pasada para VHB y de éstos, entre el 8-11% son HBsAg positivos. La mayor prevalencia de infección activa o pasada por VHB se presenta en pacientes adictos a drogas por vía parenteral y en aquellos con prácticas de riesgo para transmisión sexual, aunque tiene una clara tendencia a ir disminuyendo debido a los cambios en la epidemiología del VIH y a la vacunación de las poblaciones de riesgo. El genotipo más frecuente es el A como corresponde a nuestra área geográfica.

La tasa de cronificación de la Hepatitis B en pacientes coinfectados por VIH es mayor, lo que se asocia a un aumento de los niveles del DNA-VHB y reducida tasa de seroconversión espontánea (30). Se calcula que en España existen entre 5.000 y 10.000 pacientes con hepatitis crónica B e infección VIH.

Los coinfectados tienen una menor actividad necro-inflamatoria en la biopsia hepática, ya que ésta depende de la inmunidad celular (31). Sin embargo, el aumento de los niveles de DNA-VHB puede ser responsable del mayor daño hepático, aún con ALT solo moderadamente elevadas. Esto conduce a un incremento del riesgo de fibrosis y a mayor progresión a cirrosis.

No parece que el VHB influya negativamente en la evolución del VIH, aunque la hepatopatía originada por el VHB puede estar implicada en una mayor toxicidad de los antirretrovirales en estos pacientes (32).

Los pacientes con hepatitis crónica por VHB (HbsAg y DNA-VHB) deben ser considerados candidatos a tratamiento. Si el paciente precisa tratamiento antirretroviral, Lamivudina (3TC) y Tenofovir (TNF) deben incluirse, junto con un tercer antirretroviral de alta barrera genética. Con 3TC se seleccionan precozmente mutantes de VHB resistentes, cosa que no ocurre con TNF que además es más potente. En aquellos pacientes que no precisan TARGA por su situación viro-inmunológica, debe iniciarse tratamiento con INF, aunque la tasa de respuesta es baja. Adefovir es otro fármaco que puede considerarse en el tratamiento de pacientes sin TARGA que fracasan con INF, con el inconveniente de que su utilización selecciona la mutación K65R del VIH (33).

Los pacientes sin marcadores de VHB deben ser vacunados, una respuesta eficaz (Hbs-Ac > 10 U.l) no se obtiene en todos los casos, aún haciendo repetidas vacunaciones. En todo caso un factor determinante, es el estado inmunológico del paciente cuando se administra la vacuna.

Figura 1. Encuesta SAEI

ENCUESTA DE PREVALENCIA HOSPITALARIA VIH/SIDA 1999-2001  
HEPATOPATÍA CRÓNICA SINTOMÁTICA  
44,4% encuestados (n=1.348)

- 58,6 HEMO, 59,3% UDVP, 44,4% HOUD, 19,7% HTSX, 13,8% HOBI.
- 69% > 200 CD4/ $\mu$ L (mediana 322), 47,5% carga viral indetectable

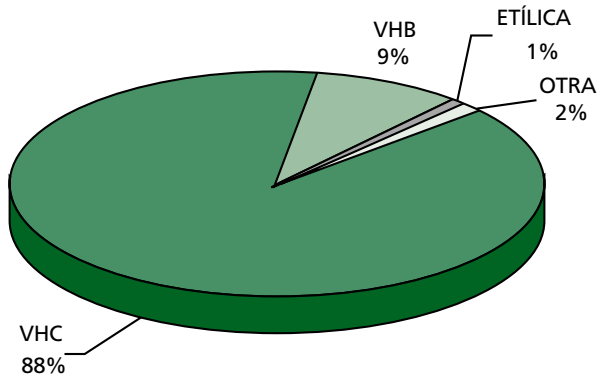


Tabla 1.

**Tratamiento:** <sup>1,2,3</sup>

- Interferón pegilado (PEG-INF 12 Kd (1,5 mg/Kg)/ PEG-INF 40 Kd (180 mg.)) / vía s.c. semanalmente
- RBV: 1000/1200 mg/día. Genotipo 1/4 (A I).
- RBV: 800 mg/día. Genotipo 2/3 (A I).

**Seguimiento:** <sup>3,5</sup>

- ARN-VHC negativo 24 semanas  
Genotipo 2,3: Final de tratamiento (A-I)  
Genotipo 1,4: Continuar a 48 semanas. (A I)
- ARN-VHC 24 semanas postratamiento: RVS (A I)
- ARN-VHC positivo 24 semanas.  
Suspender tratamiento. (A I)

**Duración del tratamiento:** <sup>3</sup>

- Genotipo 1/4: 48 semanas. (A I)
- Genotipo 2,3: 24 semanas. (A I)

\* En este capítulo se han incluido apartados y opiniones expresadas en una Reunión de Consenso sobre Hepatitis crónica C y VIH, que se celebró en Antequera el día 8 de Abril, auspiciada por la SAEI, que generó una GUÍA DE PRACTICA CLÍNICA sobre el manejo de la hepatitis crónica.

Participaron en la misma:

- Arizcorreta Yarza, Ana. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
- García García, Federico. Hospital Clínico San Cecilio. Granada
- Girón González, José Antonio. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
- Hernández Quero, José. Hospital Clínico San Cecilio. Granada
- Jiménez Mejías, M. Enrique. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío. Sevilla
- Lozano de León-Naranjo, Fernando. Hospital Universitario de Valme. Sevilla
- Merino Muñoz, Dolores. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva
- Pérez Guzmán, Eugenio. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
- Prada Pardal, José Luis. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga)
- Rivero Román, Antonio. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
- Santos González, Jesús. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga
- Segador, Aureliana. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
- Torre Cisneros, Julián. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

## Bibliografía

1. Filippini P, Coppola N, Scolastico C, et al. Does HIV infection favor the sexual transmission of hepatitis C? *Sex Transm Inf* 2001; 28: 725-729.
2. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, 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.
3. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, 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: 1800-1805
4. Daar E, Lynn H, Donfield S, et al. HCV load is associated with HIV-1 disease progression in hemophiliacs. *J Infect Dis* 2001; 183: 589-595.
5. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002; 16: 813-828.
6. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among HIV-Infected Persons. *Annals of Internal Medicine.* 2002, 137: 454-455.
7. Pawlotsky, JM. Use and Interpretation of Virological tests for Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 65-73.
8. Thomas DL. Hepatitis C and Human Immunodeficiency Virus Infection. *Hepatology* 2002; 36: 201-209.

9. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Management of Hepatitis C. 2002.
10. Seeff. LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 35-46.
11. Marcellin P, Sselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002;36: 47-56.
12. Bedossa P, Poynard T. The METAVIR cooperative study group. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;24:289–93.
13. Pol S, Lamorthe B, Thi NT, et al. Retrospective analysis of the impact of HIV infection and alcohol use on chronic hepatitis C in a large cohort of drug users. *J.Hepatol.* 1998; 28:945-950.
14. Goelz J, Klausen G, Moll A, et al. Efficacy and tolerance of therapy with IFN-alpha/RBV and pegIFN-alpha/RBV in HIV/HCV-coinfected IVDUs. XIV World AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain [abstract MoPeB3258].
15. Perrone C, Carrat F, Bani S, et al. RIBAVIC trial (ANRS HCo2): a controlled randomized trial of pegylated-interferon alfa-2b plus ribavirin versus interferon alfa2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients: preliminary results. XIV World AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain [abstract LbOr16].
16. Rockstroh J, Schulz C, Mauss S, et al. Pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for hepatitis C in HIV-coinfected patients: 24 weeks results. XIV World AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain [abstract WePeB6025].
17. Hopkins S, Lyons F, Brannigan E, Mulcahy F, Bergin C. Tolerability of pegylated interferon and ribavirin in the HIV/HCV co-infected population. XIV World AIDS Conference; July 7-12, 2002; Barcelona, Spain [abstract ThPeC7531].
18. Chung R, Andersen J, Alston B, et al. A randomized, controlled trial of pegylated interferon alpha 2a with RBV vs interferon alpha 2a with RBV for the treatment of chronic hepatitis C in HIV coinfection. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, February 2002 [abstract LB15].
19. Quereda C, Moreno L, Moreno A, et al. Early prediction of response to pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in patients coinfecting with HIV and HCV. 42nd ICAAC, San Diego, Sept 2002 [abstract H-1724].
20. Perez-Olmeda M, Nuñez M, Romero M, et al. Pegylated IFN-alfa 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003, 17:1023–1028.
21. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon S, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared to interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomized trial. *Lancet* 2001; 358:958-965.
22. Fried MW, Shiffman ML, Reddy RK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82.
23. Hazdziyannis SJ, Cheinquer J, Morgan T, et al. Peginterferon alfa 2a (40 Kd) in combination with ribavirin (RBV) : efficacy and safety results from a fase III, randomized, double blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose. *J Hepatol.* 2002: 36:3.
24. García-Samaniego J, Soriano V, Miró JM, et al. Management of chronic viral hepatitis in HIV-infected patients: spanish consensus conference. *HIV Clin Trials* 2002; 3:99-114.
25. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357:280-281.

26. Salmon-Céron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, et al. Mitochondrial toxic effects and ribavirin. *Lancet* 2001; 357:1803-1804.
27. Montes Ramírez ML, Rodríguez Zapata M. A propósito de tres casos de hiperlactacidemia/acidosis láctica tras el tratamiento de la hepatitis C con interferón pegilado y ribavirina en pacientes coinfectados por VIH. *Rev Clin Esp* 2002; 202:543-545.
28. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. (FDA Adverse Event Reporting System). Evidence suggesting mitochondrial toxicity in HIV/HCV co-infected patients receiving ribavirin and didanosine. 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 10-14, 2003 (Abstract 763).
29. Confección por VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS. Mayo 2002.
30. Hadler S, Judson F, O'Malley P, et al. Outcome of hepatitis B virus infection in homosexual men and its relation to prior HIV infection. *J Infect Dis* 1991; 163: 454-459.
31. Rector W, Govindarajan S, Horsburgh C, et al. Hepatic inflammation, hepatitis B replication, and cellular immune function in homosexual males with chronic hepatitis B and antibody to HIV. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 262-266.
32. Puoti M, Airoidi M, Brunno R, et al. Hepatitis B co-infection in human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS reviews*. 2002; 4: 27-36.
33. Delaugerre C, Marcellin A, Thibault V, et al. HIV-1 reverse transcriptase resistance mutations in HBV/HBV coinfecting patients treated for HBV chronic infection once daily with 10 mg of adefovir dipivoxil combined with lamivudine. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1586-1588.