

Tratamiento antirretroviral en pacientes coinfectados por VIH/VHC

Recibido: 03/03/2012

Aceptado: 15/04/2012

Natalia Laufer*

Resumen *La hepatotoxicidad asociada al tratamiento antirretroviral complica el manejo de los pacientes coinfectados por VIH y VHC. Existen diferentes patrones de toxicidad hepática asociadas a las drogas antirretrovirales que deben ser reconocidos por los médicos tratantes, como así también las interacciones con las drogas utilizadas para el tratamiento de la infección por VHC. En la presente revisión se describen la toxicidad hepática de las drogas antirretrovirales, incluyendo las incorporadas recientemente, y las indicaciones de tratamiento y esquemas más convenientes para esta población de personas viviendo con VIH/sida.*

Palabras clave: VIH, VHC, antirretroviral.

Introducción

La coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) en personas viviendo con VIH/sida es un hallazgo frecuente en virtud de las similares vías de transmisión que estos agentes presentan (sexual, parenteral y vertical). En Argentina la tasa de coinfección por HCV es de alrededor del 21% (1).

En la era previa al uso del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), las consecuencias de la enfermedad crónica por VHC estaban ocultas por la alta mortalidad secundaria a enfermedades oportunistas. Desde que se introdujo el TARGA se evidenció una marcada disminución en la morbi-mortalidad de los pacientes VIH positivos, los que ante la prolongación de su supervivencia, empezaron a presentar las complicaciones crónicas de la infección por VHC (2). La enfermedad hepática se ha convertido, en los países desarrollados, en una de las primeras causas de morbi-mortalidad entre las personas viviendo con VIH/sida (3,4). En el Hospital Juan A. Fernández de la Ciudad de Buenos Aires se evaluaron las causas de mortalidad entre los pacientes adultos VIH positivos durante los años 2004 y 2007, identificándose a la enfermedad hepáti-

ca terminal junto con el compromiso del sistema nervioso central, la infecciones diseminadas por micobacterias atípicas y la presencia de más de una enfermedad oportunista como variables asociadas a mayor mortalidad (5).

El 20 a 30% de los individuos con infección crónica por VHC desarrollan cirrosis hepática en un lapso de 10 a 20 años tras el contagio (6). La coinfección con VIH ha sido asociada a un incremento entre 2 a 8 veces en la viremia del VHC, disminución de la tasa de eliminación del virus (6), progresión más rápida de la enfermedad hepática y mayor incidencia de cirrosis (7). Siendo estos

*Médica, doctora de la UBA, Área Medicina Interna. Becaria Post-doctoral CONICET.

Centro Nacional de Referencia para el SIDA. Departamento de Microbiología, Parasitología e Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA

DRA. NATALIA LAUFER.

Paraguay 2155. Piso 11. C1121ABG. CABA. Argentina.

Tel: 54 11 4508-3689/3671 int 110. Fax: 54 11 4508-3705.

e-mail: nlaufer@fmed.uba.ar

efectos negativos aún más evidentes en aquellos individuos que adquieren la infección por vía parenteral (8).

La potencial influencia del VHC en la historia natural de la infección por VIH es objeto de controversias. La mayoría de los estudios no han demostrado una alteración en el curso natural y la evolución a sida (9). Existen datos que muestran una menor recuperación del nivel de LT CD4+ en los pacientes VIH positivos coinfectados con VHC luego del inicio del TARGA (10). Sin embargo este efecto no ha sido observado en otras cohortes (11,12).

¿Cuándo iniciar el tratamiento antirretroviral en los pacientes coinfectados por VIH/VHC?

Las guías actuales de tratamiento recomiendan iniciar o considerar el inicio de TARGA más tempranamente en los pacientes coinfectados por VHC independientemente de la cifra de linfocitos T CD4+, individualizando la decisión en función de variables virológicas, histológicas y de motivación del paciente (13-15).

Dichas recomendaciones se basan en la evidencia de un mejor pronóstico general del paciente, menor velocidad de progresión de la enfermedad hepática y menor riesgo de complicaciones y muerte por causa hepática en pacientes coinfectados por VIH y VHC que se encuentran en recibiendo TARGA, presentando mejor estatus inmunológico y control de la replicación del VIH (16-19). Por otro lado se ha reportado que el VIH puede infectar células estrelladas hepáticas y promover su activación con incremento de la síntesis de colágeno, lo cual podría contribuir directamente al mayor desarrollo de la fibrosis hepática en pacientes coinfectados (20).

Sin embargo a pesar de estos potenciales efectos beneficios del tratamiento antirretroviral sobre el curso de la enfermedad hepática, también existe la posibilidad de desarrollo de hepatotoxicidad que puede llevar a consecuencias negativas en el hígado.

Daño hepático inducido por antirretrovirales

En los estudios clínicos randomizados 2 a 18% de los pacientes coinfectados que reciben terapia antirretroviral combinada presenta elevaciones grado 3-4 de las enzimas hepáticas (>5 y >10 veces sobre el valor nor-

mal respectivamente) (21). La incidencia de hepatotoxicidad en dichos estudios no refleja la generada por el antirretroviral en estudio ya que se usan combinaciones de drogas, sumado a las comorbilidades de los pacientes y sus diferentes características clínicas. Sin embargo en los estudios donde mayores tasas y niveles de elevaciones de transaminasas se han observado es en aquellos que incluían en el esquema nevirapina, ritonavir a dosis plena (600 mg cada 12 horas) o tipranavir (potenciado con ritonavir a bajas dosis) (22,23) (Tabla 1).

La patogenia del daño hepático inducido por antirretrovirales es heterogénea, dependiendo de la droga involucrada y las características de los sujetos. Los mecanismos potenciales de dicho daño incluyen la toxicidad mitocondrial, la reconstitución inmune, las reacciones de hipersensibilidad y la toxicidad directa inducida por la droga o sus metabolitos (24).

Toxicidad mitocondrial

La inhibición de la polimerasa de ADN mitocondrial es el evento principal que genera el espectro de toxicidades asociadas a la exposición a inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR), incluyendo la depleción mitocondrial y el desarrollo de esteatosis microvesicular en los hepatocitos (25). Existe además una forma infrecuente de hepatotoxicidad severa asociada a los INTR, definida clínicamente por acidosis láctica y esteatosis hepática, que evoluciona a falla hepática aguda y acarrea una alta mortalidad. In vitro se ha evaluado la capacidad de los diferentes INTR de inhibir la síntesis de ADN mitocondrial y se ha establecido el siguiente orden de mayor a menos: zalcitabina, didanosina, estavudina, zidovudina, lamivudina = emtricitabina = abacavir = tenofovir (26).

Reconstitución inmune

El termino reconstitución inmune describe una serie de desordenes inflamatorios asociados a una reacción paradójica frente a un proceso infeccioso preexistente en el contexto del TARGA. En la relación a la hepatitis de origen viral se dispone de evidencia del desarrollo de este síndrome en relación al virus de la hepatitis B cuando no se incluye dentro del esquema antirretroviral drogas de acción dual para VIH/VHB, presentándose con aumento de las transaminasas y en raros casos falla hepática aguda (27). En el caso de la hepatitis C se dispone de menos datos, describiéndose generalmente cuadros de aumento de las transaminasas en el contexto de una caída brusca de carga viral de VIH y aumento del recuento de linfocitos T CD4, resolviendo es-

Tabla 1. Mecanismos de toxicidad hepática por drogas antirretrovirales.

Familia de antirretrovirales	Reacciones de hipersensibilidad	Toxicidad mitocondrial	Daño hepático directo	Reconstitución inmune
INTR	Abacavir	Zidovudina /Estavudina /Didanosina	--	
INNTR	Nevirapina / Efavirenz / Etravirina	--	Nevirapina / Efavirenz	
IP	Fosamprenavir / Darunavir	--	Potencialmente todos Ritonavir a altas dosis Tipranavir	Todos
Inhibidores de la fusión	--	--	--	
Inhibidor del CCR5	Maraviroc	--	--	
Inhibidor de la integrasa	--	--	--	

INTR: inhibidores nucleos(t)ídicos de la transcriptasa reversa. INNTR: inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa. IP: inhibidores de la proteasa.

pontáneamente en la mayor parte de los casos (28,29). Se ha descrito el aumento en suero de IgG específica para VHC y de la actividad de la dipeptidil peptidasa IV soluble (CD26) en pacientes coinfectados ue presentaban cuadros compatibles con reconstitución inmune (30). Sin embargo este cuadro clínico no debe ser sobrediagnosticado y debe ser diferenciado de la toxicidad directa por drogas.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son respuestas idiosincráticas del huésped no relacionadas a la dosis de la droga, y están mediadas inmunológicamente (31). Comprenden la formación de neoantígenos contra proteínas hepáticas relacionadas conformacionalmente con metabolitos de las drogas. Generalmente ocurren dentro de las primeras 4-6 semanas del tratamiento. Han sido descritas y han llevado a ser incluidas como alertas en la información de la droga en tres casos: abacavir, nevirapina y maraviroc. Su frecuencia es de alrededor del 1-5%(24). Una vez diagnosticado la droga deber ser discontinuada y no debe ser reintroducida posteriormente.

Toxicidad directa inducida por drogas

La toxicidad directa por las drogas es dosis dependiente y parece ser el mecanismo más importante de daño hepático en los pacientes coinfectados por VIH/VHC. Se describirán dichas toxicidades dentro de cada grupo de familias de antirretrovirales pero han sido asociadas hasta el momento con los INTR, los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa (INNTR) y los inhibidores de proteasa (IP) (32).

Drogas antirretrovirales

Inhibidores nucleosídicos/nucleotídicos de la transcriptasa reversa

Didanosina y estavudina

La didanosina (ddl) es un análogo de la adenosina, que actúa como inhibidor de la transcriptasa inversa luego de su fosforilación intracelular a su derivado 5'-trifosfato. La estavudina (d4T) es un análogo timidínico; es fosforilado por cinasas intracelulares a la forma trifosfato activa. Esta inhibe a la transcriptasa inversa del VIH compitiendo por su sustrato natural, el trifosfato de timidina.

Ambas drogas han sido relacionadas con el desarrollo de acidosis láctica, esteatosis hepática microvesicular y macrovesicular, aumento de los niveles de **transaminasas séricas**, disfunción hepática de leve a severa, y muerte (33). Se ha reportado que la coadministración de ambas drogas se asocia a un riesgo relativo mayor de desarrollo de acidosis láctica (26) por lo que su combinación está contraindicada. Asimismo el riesgo relativo es aún mayor en mujeres embarazadas que fueron tratadas concomitantemente con d4T y ddl, y en mujeres obesas (33).

Por otra parte el uso de ddl, especialmente cuando el mismo ha sido prolongado, se ha correlacionado con el desarrollo de hipertensión portal e hiperplasia nodular regenerativa (34,35). Se ha postulado que la infección por VIH y el uso de ddl podrían contribuir a la producción de trombos intrahepáticos que llevarían al daño hepático y la hipertensión portal (36).

Finalmente el uso de ddl en forma concomitante con ribavirina está contraindicado por el mayor riesgo de

desarrollo de acidosis láctica y pancreatitis al potenciar la ribavirina los niveles intracelulares de ddl (37,38).

Si bien no se ha demostrado hasta el momento un aumento de la toxicidad mitocondrial por asociación de d4T y ribavirina, su uso combinado debería ser evitado si existen otras opciones terapéuticas, dado el potencial riesgo incrementado de acidosis láctica, lipomatofia y pérdida de peso (38).

Por todo lo expuesto tanto ddl como d4T no deberían estar incluidos en el TARGA de pacientes coinfectados por VIH/VHC y estarían contraindicados en el caso que dichos pacientes recibiesen también tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

Zidovudina (ZDV)

La ZDV fue la primera droga aprobada para el tratamiento del VIH/sida. Es un análogo timidínico de la transcriptasa inversa que al igual que los demás integrantes de esta familia debe ser fosforilado intracelularmente para que sea activo. Actúa como un inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa; su inclusión en las cadenas de ADN viral conduce a la terminación precoz de la síntesis de éstas.

Como se mencionó previamente, es una de las drogas que potencialmente pueden desarrollar toxicidad mitocondrial con la consecuente aparición de los cuadros descritos para ddl y d4T. Sin embargo los estudios *in vitro* y la evidencia clínica lo ubican en una frecuencia mucho menor de desarrollo de estos efectos adversos por lo que su uso en pacientes coinfectados no está contraindicado pero se sugiere que de existir otras opciones se evite su uso.

En el contexto del tratamiento específico del VHC, tampoco se recomienda incluirlo dentro del TARGA dada la posibilidad de potenciar la anemia producida tanto por la RBV como por el PEG-INF dada la mielosupresión que puede producir AZT (39).

Abacavir (ABC)

El ABC es un análogo nucleosídico de la guanosina que es fosforilado por la enzima adenosina fosfotransferasa, pasando a abacavir monofosfato, el cual a su vez se convierte en carbovir monofosfato mediante una enzima citosólica y, finalmente, en carbovir trifosfato (mediante cinasas intracelulares), el fármaco activo. En términos generales es un fármaco bien tolerado, con una muy baja capacidad de generar toxicidad mitocondrial. Sin embargo, puede desencadenar un síndrome de hipersensibilidad en 5-8% (40), no relacionado con la do-

sis, que aparece entre la 1ª y la 4ª semanas de iniciado el tratamiento, consistente en rash cutáneo generalizado, fiebre, malestar, aumento de GOT/GPT y más frecuentemente hipotensión y fallo respiratorio. La reintroducción del fármaco puede producir un cuadro muy grave, potencialmente mortal, por lo que se desaconseja volver a administrarlo una vez retirado. La portación del antígeno humano leucocitario (HLA)-B*5701 se ha identificado como la predisposición genética para el desarrollo del síndrome de hipersensibilidad al ABC (41), el estudio previo al inicio de la droga, de la presencia de dicho antígeno en los pacientes ha permitido reducir la frecuencia de este cuadro.

En mayo de 2007, el grupo francés RIBAVIC describió una asociación entre los esquemas antirretrovirales que contenían ABC y la falta de respuesta viral temprana (42). Desde entonces, se han presentado varios reportes con resultados discordantes (43-46). Se postula que esta interacción se produciría por un mecanismo de tipo competitivo a nivel de las cinasas celulares. Sin embargo cuando se utilizan dosis adecuadas al peso de RBV, este mecanismo competitivo no parece disminuir la actividad de la RBV y no disminuye la tasa de respuesta al tratamiento específico del VHC (46,47).

Lamivudina-emtricitabina-tenofovir

Como el ABC estas tres drogas presentan un potencial muy bajo de desarrollo de toxicidad mitocondrial y no hay descritos casos de hepatotoxicidad por esta u otras causas. Tampoco se han reportado interacciones con el interferón pegilado y la ribavirina por lo que su uso está recomendado en los pacientes coinfectados por VIH/VHC.

Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa

Los inhibidores no **nucleosídicos** de la transcriptasa reversa (INNTR) son la clase con mayor riesgo de toxicidad directa por droga o sus metabolitos. La mayor parte de los datos reportados son de efavirenz y nevirapina (23,48,49). Cuando se considera únicamente la toxicidad mediada por droga y no las reacciones de hipersensibilidad, la hepatotoxicidad de la nevirapina es mayor que la del efavirenz, pero particularmente cuando la misma se administra una vez por día (50). Asimismo la toxicidad directa por droga generalmente ocurre tempranamente luego del inicio del tratamiento, sin embargo puede verse más allá de los 3 meses y cuanto más tardía mayor incidencia acumulada ha sido reportada con NVP (50).

El riesgo de que se produzca un cuadro severo de toxicidad hepática por hipersensibilidad a la nevirapina, que en algunas ocasiones presenta un desenlace fatal, es mayor en los pacientes *naïves* de tratamiento antirretroviral y en aquellos que presentan mayores niveles de LT CD4 (>250 células/ μ L para mujeres y 400 células/ μ L para hombres), pero puede ocurrir con cualquier valor de LT CD4 (51). Se presenta dentro de las primeras 6 semanas del inicio del tratamiento. Los factores independientes asociados a su aparición son el bajo peso corporal, la presencia del HLA-DRB1*0101 y >25% de LT CD4 (52). Existe evidencia de que este tipo de eventos no ocurre en pacientes que han recibido previamente otros tratamientos antirretrovirales y en quienes la NVP es iniciada con valores de carga viral de VIH indetectables (53,54). Eventos de hepatotoxicidad asociada a NVP fueron reportados en sujetos con serología negativa para VIH que recibían dicha droga como profilaxis postexposición, lo cual llevo a que se contraindique su uso para dicho fin (55).

Los niveles plasmáticos de EFV aumentan en pacientes cirróticos (56-58) por lo que, debería hacerse con monitorización de niveles de fármaco, para evitar la sobrexposición al mismo o, al menos, una vigilancia estrecha de efectos adversos.

La etravirina ha demostrado un perfil de seguridad similar al placebo en el subgrupo de pacientes coinfectados por VIH/VHC en los estudios DUET(59).

Los INNTR no se encuentran contraindicados para el tratamiento de los pacientes coinfectados por VIH/VHC, sin embargo su uso debe ser individualizado y se debe desaconsejar en aquellos con elevación moderada a severa de las transaminasas a nivel basal.

No hay evidencia en la actualidad de interacciones medicamentosas entre la RBV y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa

La terapia con interferón alfa y su formulación pegilada se ha asociado con altas tasas de efectos adversos a nivel de sistema nervioso central. Generalmente los pacientes presentan síntomas que se superponen con los que se observan en la depresión mayor, como anhedonia, fatiga, anorexia, dificultad para la concentración, y trastornos del sueño (60).

Se ha mencionado en estudios clínicos la posibilidad de potenciación de los efectos neuropsiquiátricos del efavirenz y del interferón en caso de su administración conjunta (61). No obstante, el uso conjunto de interferón y efavirenz no está contraindicado, debiendo realizar un seguimiento estricto de los pacientes para detectar tempranamente la aparición de síntomas neuropsiquiátricos.

Inhibidores de la proteasa

Los inhibidores de la proteasa pueden llevar a elevación de las transaminasas y daño hepático tanto por toxicidad directa de drogas como por cuadros de hipersensibilidad (24). La frecuencia de elevaciones grado 3-4 de las transaminasas para las diferentes drogas de esta familia es del 1 al 11% (24).

Dentro de esta familia, el tipranavir y el ritonavir a altas dosis son las drogas que han sido asociadas a una mayor incidencia de toxicidad hepática directa (62-64). Cabe destacar que la dosis de ritonavir que se asocia a mayor toxicidad es la de 400 mg/día, mientras que la seguridad hepática de dosis de 200 mg/día es comparable a la de otros inhibidores de proteasa no potenciados con ritonavir (63).

Los pacientes que reciben indinavir o atazanavir pueden experimentar un aumento de más de 2,5 veces en el nivel de bilirrubina total, que representa una hiperbilirrubinemia no conjugada o indirecta. Sin embargo esta hiperbilirrubinemia no refleja toxicidad hepática sino la inhibición mediada por droga de la actividad de la enzima glucuroniltransferasa.

Se describió el desarrollo de *rash* cutáneo y elevación severa de las transaminasas en individuos con serología VIH negativa que recibían fosamprenavir potenciado con ritonavir como régimen de profilaxis post-exposición (65). Asimismo se han presentado casos de elevación de las transaminasas junto con rash cutáneo en pacientes que recibían darunavir (66).

No se han reportado hasta la fecha interacciones entre los inhibidores de la proteasa del VIH el interferón tanto de la formulación estándar como de la pegilada ni con la ribavirina.

Inhibidores de la fusión

Se ha reportado con enfuvirtide una frecuencia del 5.3-6.2% de elevaciones severas de las transaminasas, la cual no aumenta en presencia de la coinfección por VHC(67, 68). No requiere ajuste de dosis en presencia de insuficiencia hepática y puede usarse aún en casos de disfunción severa(24, 69).

Tampoco se ha demostrado ningún tipo de interacción con el interferón pegilado y la ribavirina.

Inhibidores de la integrasa

El raltegravir, es una droga que ha demostrado buena tolerabilidad y eficacia en pacientes *naïve* y experimentados. Presenta una frecuencia de aumento severo (grado 3-4) de las transaminasas del 4% (24). Su uso en pacientes coinfectados por VIH/VHC no ha sido evaluado en estudios prospectivos, sin embargo en los ensayos clínicos BENCHMRK y STARTMRK se observó que la incidencia de elevación de las transaminasas grado 3-4 fue mayor que en pacientes mono infectados pero similar a la que presentaron los pacientes que recibieron otros esquemas antirretrovirales (70). No requiere ajuste de dosis en presencia de disfunción hepática.

No hay descriptas interacciones con el interferón ni con la ribavirina.

Inhibidores del CCR5

Se ha reportado una frecuencia de 2.4% de elevación grado 3-4 de las transaminasas con maraviroc. Debido a la notificación de un caso de hepatitis fulminante secundaria a un cuadro compatible con una reacción de hipersensibilidad en un voluntario sano que recibía maraviroc, se incluyó una advertencia en el inserto de la droga sobre la posibilidad de toxicidad hepática severa (71).

No hay recomendaciones sobre su dosificación en caso de deterioro de la función hepática, se sugiere administrar con cautela en presencia del mismo (71).

Un estudio piloto realizado en Italia que incluyó solamente 44 pacientes coinfectados por VIH/VHC, los cuales fueron randomizados a continuar su tratamiento con tenofovir, emtricitabina y atazanavir/ritonavir o al agregado de maraviroc a dicho esquema antirretroviral, evaluó, mediante elastografía, la dureza hepática en ambos grupos. Los investigadores reportaron que luego de 24 semanas del inicio de maraviroc se evidenció una disminución la fibrosis hepática (72).

Interacciones inhibidores de la proteasa del VHC y drogas antirretrovirales

La metabolización de los inhibidores de la proteasa del VHC se realiza por la vía del citocromo P-450. Debido a ello, pueden interactuar tanto con los ITNN como con los IP/r. El efavirenz reduce las concentraciones plasmáticas de telaprevir, pero aumentando la dosis de éste último se consiguen concentraciones adecuadas. El telaprevir reduce de forma significativa los niveles plasmáticos de darunavir, fosamprenavir y lopinavir potenciados con ritonavir y tanto darunavir como fosamprenavir disminuyen los niveles de telaprevir. No se han demostrado interacciones en los niveles plasmáticos cuando se combinan tenofovir, raltegravir y atazanavir potenciado con ritonavir junto con telaprevir (73,74).

Se dispone en menor información acerca de las interacciones entre los antirretrovirales y boceprevir. No hay interacción con el tenofovir. El ritonavir no aumenta los niveles de boceprevir, mientras que el efavirenz reduce los niveles del inhibidor de la proteasa y boceprevir juntos, se produce una reducción de los niveles valle de este último que podría comprometer su eficacia.

Conclusiones

En los pacientes coinfectados por VIH/VHC se debería considerar el inicio del tratamiento antirretroviral independientemente del nivel de LTCD4, individualizando la decisión según las características de cada sujeto. Se debería evitar el uso de didanosina, estavudina, tipranavir y ritonavir a dosis plena. En caso de utilizar nevirapina deberá realizarse una observación muy cercana pero no está contraindicada.

Se deberá suspender el antirretroviral en caso de hepatitis sintomática, reacciones de hipersensibilidad o hipertransaminasemia grado 4.

Referencias

1. Laufer N, Quarleri J, Bouzas MB, Juncos G, Cabrini M, Moretti F, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and HIV coinfection among people living with HIV/AIDS in Buenos Aires, Argentina. *Sex Transm Dis* 2010,37:342-343.
2. 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* 1998,338:853-860.
3. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, Snydman DR. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001,32:492-497.
4. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002,347:284-287.
5. Ricart J CP, Ameri D, Alderete V, Laufer N, Fink V, H. Pérez, P. Cahn FACTORS ASSOCIATED WITH INHOSPITAL MORTALITY IN HIV POSITIVE PATIENTS IN ARGENTINA. In: XVII International AIDS Conference. Mexico DF; 2008.
6. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol* 2006,44:S28-34.
7. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino 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* 1999,30:1054-1058.
8. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengochea M, Hernandez-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.
9. Bonacini M, Puoti M. Hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus infection: diagnosis, natural history, meta-analysis of sexual and vertical transmission, and therapeutic issues. *Arch Intern Med* 2000,160:3365-3373.
10. Rauch A, Gaudieri S, Evison J, Nolan D, Cavassini M, Weber R, et al. Low current and nadir CD4+ T-cell counts are associated with higher hepatitis C virus RNA levels in the Swiss HIV cohort study. *Antivir Ther* 2008,13:455-460.
11. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *Jama* 2002,288:199-206.
12. Chung RT, Evans SR, Yang Y, Theodore D, Valdez H, Clark R, et al. Immune recovery is associated with persistent rise in hepatitis C virus RNA, infrequent liver test flares, and is not impaired by hepatitis C virus in co-infected subjects. *Aids* 2002,16:1915-1923.
13. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. In; Enero 2012.
14. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. October 14, 2011; 1-167. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/Content-Files/AdultandAdolescentGL.pdf>.
15. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de sida y ETS. Manejo de los pacientes adultos con infección por VIH; 2011. http://www.msal.gov.ar/sida/pdf/info-equipos-salud/manejo-pacientes-adultos.pdf_In.
16. Macias J, Mira JA, Lopez-Cortes LF, Santos I, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, et al. Antiretroviral therapy based on protease inhibitors as a protective factor against liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Antivir Ther* 2006,11:839-846.
17. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, Garcia-Garcia 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.
18. Qurishi N, Kreuzberg C, Luchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003,362:1708-1713.
19. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, Rios-Villegas MJ, Ruiz-Morales J, Rivero A, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology* 2007,46:622-630.
20. Tuyama A. HIV Entry and Replication in Stellate Cells Promotes Cellular Activation and Fibrogenesis: Implications for Hepatic Fibrosis in HIV/HCV Coinfection. In: 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; 2008.
21. Nunez MJ, Martin-Carbonero L, Moreno V, Valencia E, Garcia-Samaniego J, Castillo JG, et al. Impact of antiretroviral treatment-related toxicities on hospital admissions in HIV-infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2006,22:825-829.
22. Wit FW, Weverling GJ, Weel J, Jurriaans S, Lange JM. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *J Infect Dis* 2002,186:23-31.
23. 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* 2002,35:182-189.
24. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology* 2010,52:1143-1155.
25. Montessori V, Harris M, Montaner JS. Hepatotoxicity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003,23:167-172.
26. Risk factors for lactic acidosis and severe hyperlactataemia in HIV-1-infected adults exposed to antiretroviral therapy. *Aids* 2007,21:2455-2464.
27. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clin Infect Dis* 2004,39:129-132.
28. Otokun I, Smithson SE, Lu C, Easley KA, Lennox JL. Liver enzymes elevation and immune reconstitution among treatment-naive HIV-infected patients instituting antiretroviral therapy. *Am J Med Sci* 2007,334:334-341.
29. French MA, Lenzo N, John M, Mallal SA, McKinnon EJ, James IR, et al. Immune restoration disease after the treatment of immunodeficient HIV-infected patients with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2000,1:107-115.
30. Stone SF, Lee S, Keane NM, Price P, French MA. Association of increased hepatitis C virus (HCV)-specific IgG and soluble CD26 dipeptidyl peptidase IV enzyme activity with hepatotoxicity after highly

- active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-HCV-coinfected patients. *J Infect Dis* 2002,186:1498-1502.
31. Bissell DM, Gores GJ, Laskin DL, Hoofnagle JH. Drug-induced liver injury: mechanisms and test systems. *Hepatology* 2001,33:1009-1013.
 32. Jones M, Nunez M. HIV and hepatitis C co-infection: the role of HAART in HIV/hepatitis C virus management. *Curr Opin HIV AIDS* 2011,6:546-552.
 33. Arenas-Pinto A, Grant AD, Edwards S, Weller IV. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. *Sex Transm Infect* 2003,79:340-343.
 34. Maida I, Garcia-Gasco P, Sotgiu G, Rios MJ, Vispo ME, Martin-Carbonero L, et al. Antiretroviral-associated portal hypertension: a new clinical condition? Prevalence, predictors and outcome. *Antivir Ther* 2008,13:103-107.
 35. Maida I, Nunez M, Rios MJ, Martin-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,42:177-182.
 36. Mallet V, Blanchard P, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, Lascoux-Combe C, Pol S. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *Aids* 2007,21:187-192.
 37. Balzarini J, Lee CK, Herdewijn P, De Clercq E. Mechanism of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2',3'-dideoxyinosine against human immunodeficiency virus. *J Biol Chem* 1991,266:21509-21514.
 38. Laguno M, Milinkovic A, de Lazzari E, Murillas J, Martinez E, Blanco JL, et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2005,10:423-429.
 39. Kowdley KV. Hematologic side effects of interferon and ribavirin therapy. *J Clin Gastroenterol* 2005,39:S3-8.
 40. Bannister WP, Friis-Moller N, Mocroft A, Viard JP, van Lunzen J, Kirk O, et al. Incidence of abacavir hypersensitivity reactions in euroSIDA. *Antivir Ther* 2008,13:687-696.
 41. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008,358:568-579.
 42. Bani-Sadr F, Denoed L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007,45:123-125.
 43. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martin-Carbonero L, et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008,13:429-437.
 44. Pineda JA, Mira JA, Gil Ide L, Valera-Bestard B, Rivero A, Merino D, et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients. *J Antimicrob Chemother* 2007,60:1347-1354.
 45. Amorosa VK, Slim J, Mounzer K, Bruno C, Hoffman-Terry M, Dorey-Stein Z, et al. The influence of abacavir and other antiretroviral agents on virological response to HCV therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2010,15:91-99.
 46. Laufer N, Laguno M, Perez I, Cifuentes C, Murillas J, Vidal F, et al. Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther* 2008,13:953-957.
 47. Amorosa VK, Slim J, Mounzer K, Bruno C, Hoffman-Terry M, Dorey-Stein Z, et al. The influence of abacavir and other antiretroviral agents on virological response to HCV therapy among antiretroviral-treated HIV-infected patients. *Antivir Ther*,15:91-99.
 48. Martin-Carbonero L, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Incidence of liver injury after beginning antiretroviral therapy with efavirenz or nevirapine. *HIV Clin Trials* 2003,4:115-120.
 49. 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* 2004,363:1253-1263.
 50. Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Perez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *Aids* 2001,15:1261-1268.
 51. Stern JO, Robinson PA, Love J, Lanes S, Imperiale MS, Mayers DL. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003,34 Suppl 1:S21-33.
 52. Martin AM, Nolan D, James I, Cameron P, Keller J, Moore C, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *Aids* 2005,19:97-99.
 53. Kesselring AM, Wit FW, Sabin CA, Lundgren JD, Gill MJ, Gatell JM, et al. Risk factors for treatment-limiting toxicities in patients starting nevirapine-containing antiretroviral therapy. *Aids* 2009,23:1689-1699.
 54. De Lazzari E, Leon A, Arnaiz JA, Martinez E, Knobel H, Negredo E, et al. Hepatotoxicity of nevirapine in virologically suppressed patients according to gender and CD4 cell counts. *HIV Med* 2008,9:221-226.
 55. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures--worldwide, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001,49:1153-1156.
 56. Barreiro P, Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Ruiz A, Jimenez-Nacher I, Martin-Carbonero L, et al. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of antiretroviral drugs in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis* 2007,195:973-979.
 57. Arends JE, Stuart JC, Baak LC, van der Ende ME, van Erpecum KJ, Simons CP, et al. Plasma HCV-RNA decline in the first 48 h identifies hepatitis C virus mono-infected but not HCV/HIV-coinfected patients with an undetectable HCV viral load at week 4 of peginterferon-alfa-2a/ribavirin therapy. *J Viral Hepat* 2009,16:867-875.
 58. Meynard JL, Lacombe K, Poirier JM, Legrand J, Morand-Joubert L, Girard PM. Influence of liver fibrosis stage on plasma levels of efavirenz in HIV-infected patients with chronic hepatitis B or C. *J Antimicrob Chemother* 2009,63:579-584.
 59. Portilla J. (Safety and tolerability of etravirine). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009,27 Suppl 2:21-26.
 60. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry* 2000,157:867-876.
 61. Laguno M, Sanchez-Tapias JM, Murillas J, Forn X, Blanco JL, Martinez E, et al. (Advances in the diagnosis and treatment of hepatitis C virus infection in patients

- with and without HIV infection). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005,23:32-40.
62. Sulkowski MS. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. *Semin Liver Dis* 2003,23:183-194.
63. Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL, Moore RD. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *Aids* 2004,18:2277-2284.
64. Gathe JC, Jr., Pierone G, Piliero P, Arasteh K, Rubio R, Lalonde RG, et al. Efficacy and safety of three doses of tipranavir boosted with ritonavir in treatment-experienced HIV type-1 infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007,23:216-223.
65. Pavel S, Burty C, Alcaraz I, de la Tribonniere X, Baclet V, Ajana F, et al. Severe liver toxicity in postexposure prophylaxis for HIV infection with a zidovudine, lamivudine and fosamprenavir/ritonavir regimen. *Aids* 2007,21:268-269.
66. Liver toxicity warning for darunavir. *AIDS Patient Care STDS* 2008,22:346.
67. Hardy H, Skolnik PR. Enfuvirtide, a new fusion inhibitor for therapy of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2004,24:198-211.
68. Poveda E, Briz V, Soriano V. Enfuvirtide, the first fusion inhibitor to treat HIV infection. *AIDS Rev* 2005,7:139-147.
69. Teicher E, Abbara C, Duclos-Vallee JC, Antonini T, Bonhomme-Faivre L, Desbois D, et al. Enfuvirtide: a safe and effective antiretroviral agent for human immunodeficiency virus-infected patients shortly after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009,15:1336-1342.
70. Rockstroh J, Teppler H, Zhao J, Sklar P, Harvey C, Strohmaier K, et al. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. *HIV Med* 2012,13:127-131.
71. Maraviroc full prescribing information. New York: Pfizer Labs, August 2007. Available at http://media.pfizer.com/files/products/uspi_maraviroc.pdf. Accessed January 7th, 2010. In.
72. Nasta P. Maraviroc to Prevent HCV-Related Liver Fibrosis in HIV Coinfection. In: 6th IAS. Rome, Italy; 2011.
73. van Heeswijk R, Vandevoorde A, Boogaerts G, Vangeneugden T, De Paepe E, Polo R et al. Pharmacokinetic interactions between ARV agents and the investigational HCV protease inhibitor TVR in healthy volunteers. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston, MA, February 27-March 2, 2011 Abstract 119. In.
74. van Heeswijk R, Garg V, Boogaerts G, Vandebosch A, Luo D, Witek J et al. The pharmacokinetic interaction between telaprevir and raltegravir in healthy volunteers. 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Chicago, September 17-20, 2011 Abstract A1-1738a. In.

Antiretroviral treatment for HIV/HCV co-infected patients

Summary Antiretroviral therapy-related hepatotoxicity complicates the management of HIV/HCV co-infected patients. There are different patterns of antiretroviral associated liver toxicity, which should be recognized by the physicians. Updated information regarding antiretroviral related hepatotoxicity (including the most recently licensed), treatment indication and the most convenient drugs combination for HIV/HCV patients are presented in this review.

Key words: HIV, HCV, antiretroviral