



Hepatitis C crónica en pacientes con infección por el VIH

EPIDEMIOLOGÍA *pág.1* HISTORIA NATURAL *pág.5* TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C *pág.9*

Puntos clave

● La infección por VIH ha dejado de ser una contraindicación para el trasplante de órgano sólido en general y para el trasplante hepático en particular, y es una opción que considerar en la población infectada por VIH con una enfermedad hepática avanzada.

● Se recomienda efectuar una evaluación pretrasplante hepático precoz en los pacientes cirróticos infectados por el VIH después de su primera descompensación hepática, ya que su supervivencia es corta.

● Para optimizar el manejo antes y después del trasplante de los pacientes infectados por el VIH, es necesario un enfoque multidisciplinario. Los equipos que evalúan a estos pacientes deberían estar integrados por representantes del equipo de trasplante, especialistas en enfermedades infecciosas expertos en pacientes trasplantados y en VIH/sida, psicólogos/psiquiatras, expertos en alcoholismo y drogodependencias y trabajadores sociales.

● La supervivencia a 5 años del trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH está afectada por la recurrencia de la infección por VHC y, por lo tanto, la curación de la reinfección por el VHC es vital para mejorar el pronóstico. Cuando el trasplante hepático se debe a una enfermedad hepática distinta del VHC, el pronóstico es similar al de la población general.

Trasplante hepático en pacientes coinfectados por el VHC y el VIH-1

JOSÉ M. MIRÓ^a, FERNANDO AGÜERO^b, MONTSERRAT LAGUNO^a, MONTSERRAT TUSET^c, CHRISTIAN MANZARDO^a, CARLOS CERVERA^a, ASUNCIÓN MORENO^a, JUAN CARLOS GARCÍA VALDECASAS^d, ANTONIO RIMOLA^e Y EL GRUPO DE TRABAJO DE TOH-VIH DEL HOSPITAL CLÍNICO DE BARCELONA

^aServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

^bUnidad Docente de Salud Pública y Medicina Preventiva. Instituto Municipal de Asistencia Sanitaria. Universidad Pompeu Fabra. Agencia de Salud Pública de Barcelona. Barcelona. España.

^cDepartamento de Farmacia. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

^dUnidad de Trasplante Hepático. CIBERehd. Unidad de Trasplante Hepático Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

^eServicio de Hepatología. CIBERehd. Unidad de Trasplante Hepático Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Grupo de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH del Hospital Clínic de Barcelona: J.M. Miró, A. Rimola, A. Moreno, M. Laguno, C. Manzano, A. Forner, L. Rafael-Valdivia, M. Larrousse, J.L. Blanco, J. Mallolas, C. Cervera, M. Tuset, M. Monras, N. Freixa, J. Blanch, C. Lanasa, E. de Lazzari, M. Brunet, D. Paredes, C. Fondevila, J. Fuster, J.C. García-Valdecasas y J.M. Gatell (Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona, Barcelona); C. Tural y D. Fuster (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España), y J. Murillas y E. Moitinho (Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca, España).

La enfermedad hepática es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por VIH. La infección por VIH ha dejado de ser una contraindicación para el trasplante de órganos sólidos. Se han realizado más de 500 trasplantes hepáticos en esta población y la supervivencia a corto plazo (1-2 años) es similar a la de la población VIH negativa. Los principales problemas en el periodo postrasplante son, entre otros, las interacciones farmacocinéticas entre antirretrovirales e inmunosupresores y la reinfección por VHC. Se espera que los resultados de estudios con mayor número de pacientes permitan mejorar el manejo de estos pacientes.

Antecedentes

A partir del año 1996, tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), se ha observado una marcada disminución de la mortalidad por sida. Este hecho ha

condicionado que la hepatopatía por VHC tenga tiempo suficiente para desarrollar su historia natural y progresar hasta cuadros de cirrosis e insuficiencia hepática terminal en los pacientes no tratados. Por otra parte, algunos fenómenos propios de los pacientes VIH contribuyen a aumentar la morbilidad hepática: progresión más rápida a cirrosis en la población coinfectada por el VIH y el VHC¹, menor respuesta al tratamiento de la infección por VHC en los pacientes coinfectados²; menor supervivencia después de la primera descompensación hepática entre los pacientes coinfectados VIH/VHC comparada con la de los pacientes sin infección por VIH^{3,4}, y rápida evolución del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con infección por VIH^{5,6}. Por todo lo expuesto, las enfermedades hepáticas, principalmente causadas por VHC, son una de las causas de muerte más frecuentes en pacientes infectados por VIH en los países desarrollados⁷⁻⁹.

Hasta hace unos años, la infección por el VIH era una contraindicación absoluta para la reali-

Lectura rápida



Las enfermedades hepáticas, principalmente causadas por VHC, son una de las causas de muerte más frecuentes en pacientes infectados por VIH en los países desarrollados.

El trasplante hepático es un procedimiento seguro que se requiere con una frecuencia en aumento en la población infectada por VIH con una enfermedad hepática avanzada.

En la era previa al TARGA la mortalidad de los pacientes trasplantados hepáticos con infección por el VIH era mayor que la de los pacientes VIH negativos.

La mejora espectacular del pronóstico de los pacientes VIH tras la introducción del TARGA ha motivado que la infección por VIH deje de ser una contraindicación formal para el trasplante hepático.

zación de cualquier tipo de trasplante de órgano sólido (TOS)¹⁰. Sin embargo, actualmente el trasplante hepático (TOH) es una opción que considerar cada vez con mayor frecuencia en la población infectada por VIH con una enfermedad hepática avanzada.

En la era previa al TARGA, la mortalidad de los pacientes trasplantados hepáticos con infección por el VIH era mayor que la de los pacientes VIH negativos. Tomados en conjunto los resultados publicados en las tres series más importantes, la supervivencia a 1, 2 y 3 años del trasplante fue de alrededor del 70, el 55 y el 45%, respectivamente¹¹⁻¹³. El hecho de que la infección por VIH fuera poco controlable, especialmente en el contexto de la inmunosupresión necesaria tras el trasplante, contribuyó a que se la considerara una contraindicación absoluta para cualquier tipo de trasplante. Sin embargo, la mejora espectacular del pronóstico de los pacientes VIH tras la introducción del TARGA ha motivado que se volviera a plantear la indicación de TOS, especialmente hepático, en estos pacientes. Actualmente la infección por VIH ha dejado de ser una contraindicación formal para el TOS y no sería ético no evaluar a esta población de pacientes¹⁴.

Criterios de la infección por el VIH en evaluación pretrasplante

En España, en 2005 se consensuaron los criterios de inclusión de pacientes infectados por

VIH para TOH¹⁵. Otros países también han definido tres tipos de criterios de inclusión en lista de espera para pacientes infectados por el VIH: relacionados con la enfermedad hepática, con la infección por VIH y otros¹⁶⁻¹⁸.

A. En relación con la afección hepática que motiva el trasplante. Los criterios para la indicación o contraindicación del trasplante son los mismos que los utilizados para pacientes VIH negativos.

B. En relación con la infección por VIH. La mayoría de los grupos de TOH de Europa y Estados Unidos utilizan criterios similares¹⁵⁻¹⁸ (tabla 1). Estos criterios son los siguientes:

B1. Criterios clínicos. Ausencia de sida o eventos C (a excepción de tuberculosis, candidiasis y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*). Recientemente se han actualizado los criterios relacionados con enfermedades oportunistas y sólo se mantienen como criterios de exclusión para TOH las enfermedades para las cuales aún no existe tratamiento efectivo (leucoencefalopatía multifocal progresiva, criptosporidiosis crónica, infecciones fúngicas sistémicas multirresistentes, linfoma cerebral primario y sarcoma de Kaposi visceral)¹⁹.

B2. Criterios inmunológicos. En general, se ha acordado que la cifra de linfocitos CD4+ ha de ser > 100 células/ μ l. En España y Estados Unidos, los pacientes con enfermedades oportunistas previas deben tener una cifra de linfocitos CD4+ > 200 células/ μ l^{15,18}.

B3. Criterios virológicos. El criterio esencial para TOH es que el paciente debe tener posibilidad de recibir un régimen de TARGA efectivo, seguro y de larga duración en el período postrasplante^{15,18}.

Tabla 1. Criterios para trasplante hepático de pacientes con infección por VIH en algunos países de Europa y Estados Unidos

	España ¹⁵	Italia ¹⁷	Reino Unido ¹⁶	Estados Unidos ¹⁸
Eventos C previos				
Infecciones oportunistas	Algunas ^a	Ninguna en el año previo	Ninguna tras la reconstitución inmunológica inducida por TARGA	Algunas ^b
Neoplasias	No	No		No
Células CD4/ μ l	> 100 ^c	> 200 o > 100 si cirrosis descompensada	> 200 o > 100 si hipertensión portal	> 100 ^c
ARN viral VIH-1 en plasma indetectable bajo ^d	Sí	Sí	Sí	Sí

^aEn España, pacientes con tuberculosis previa, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o candidiasis esofágica pueden ser evaluados para trasplante hepático.

^bEn Estados Unidos, PCP y candidiasis esofágica no son criterios de exclusión.

^cPacientes con infecciones oportunistas previas deberían tener > 200 CD4/ μ l.

^dSi la carga viral plasmática del VIH es detectable, la supresión con TARGA tras el trasplante hepático es deseable en todos los pacientes.



C. Otros criterios:

C1. En relación con aspectos psicológicos. Al igual que con los pacientes sin infección por VIH, los candidatos para TOH con infección por el VIH deben tener una evaluación psicológica favorable: no presentar problemas psiquiátricos o psicopatológicos importantes y cumplir con un periodo de abstinencia de tóxicos.

C2. En relación con la toxicomanía. Se recomienda un periodo libre de consumo de 2 años para heroína y cocaína y de 6 meses para otras drogas (cannabis, benzodiazepinas, drogas de diseño y alcohol)¹⁵. El hecho de estar incluido en programas de mantenimiento con metadona de forma estable no es un criterio de exclusión para el trasplante.

C3. En relación con el entorno sociofamiliar. Este debe ser adecuado. Debe ser prioritario solucionar posibles problemas de marginalidad o de abandono familiar, que dificultan o imposibilitan el seguimiento de los cuidados mínimos necesarios en el periodo postrasplante.

Mortalidad en lista de espera

Otro aspecto que tener presente es que la mortalidad en lista de espera para TOH de los pacientes con infección por VIH y enfermedad hepática terminal es muy elevada^{3,20-23}. Maida et al²⁰ observaron un 25% de mortalidad por enfermedad hepática terminal durante el periodo de evaluación pretrasplante. Prieto et al²¹, por su parte, analizaron a 18 pacientes aceptados para TOH y colocados en lista de espera. De ellos, 8 (44%) recibieron un trasplante, 8 (44%) murieron en lista de espera y 2 (2%) continuaban en lista de espera al terminar el estudio. Muriillas⁵ observó que 10 (67%) de los 15 pacientes incluidos en lista de espera fallecieron tras una mediana de seguimiento de 5 meses, mientras que los 5 restantes (33%) fueron trasplantados. Existen dos estudios de casos y controles que analizaron el mismo fenómeno^{22,23}. En uno de ellos la tasa de mortalidad durante la evaluación previa al trasplante fue del 36% en pacientes infectados por el VIH (n = 58) y de sólo el 15% en pacientes sin infección por VIH (n = 1.359) (p < 0,001)²². Sin embargo, estos datos no se han comprobado en el otro estudio. La mortalidad en lista de espera fue del 14% en los pacientes infectados por el VIH (n = 167) y del 11% en los controles (n = 792) (p = 0,3). En el análisis multivariable, el MELD > 25 fue la única variable que se relacionó con la muerte en lista de espera²³.

En cualquier caso, se recomienda un enfoque multidisciplinario y un seguimiento prospectivo de los pacientes cirróticos infectados por VIH. Estos pacientes deben ser remitidos de forma precoz para su evaluación pretrasplante a las unidades de TOH después de la primera des-

compensación hepática. El mismo criterio debe utilizarse para pacientes cirróticos con CHC asociado. Por otro lado, la prevención y el tratamiento efectivo de las complicaciones podrían mejorar la probabilidad de supervivencia de estos pacientes hasta el TOH²⁴.

Con respecto al TARGA, estos pacientes deben seguir las recomendaciones generales^{25,26} y la función hepática debe controlarse estrechamente para detectar signos precoces de hepatotoxicidad. Algunos medicamentos podrían estar contraindicados en pacientes cirróticos (p. ej., didanosina, nevirapina, ritonavir a dosis plenas) y su dosis debe ser administrada de acuerdo con el grado de función hepática.

La evaluación pretrasplante del donante y del receptor debería seguir los mismos criterios utilizados para la población general. La mayoría de los donantes de órganos sólidos utilizados para la población con infección por VIH proceden de cadáver. Como consecuencia de la escasez de donantes, se han realizado algunos trasplantes de donante vivo, aunque los beneficios de dicha técnica están aún por demostrarse en los individuos con infección por VIH.

Experiencia con el TOH en el paciente infectado por el VIH en la era del TARGA (1996-2010)

Desde la introducción del TARGA se han realizado varios centenares de TOH en esta población. La tabla 2 recoge los resultados de las series con más de 10 casos²⁷⁻³⁵. De estos estudios, se pueden analizar distintos aspectos del trasplante en la población infectada por el VIH.

Supervivencia

En la mayor parte de las series de casos de TOH en personas con infección por VIH (tabla 2), la supervivencia a corto plazo (1 año) fue similar a la de los pacientes sin infección por VIH²⁷⁻³⁵.

En la población coinfectada por VIH/VHC, la recidiva de la infección viral es prácticamente universal y, en la mayoría de los casos, se acompaña de hepatitis en el injerto. Hay datos que indican que la progresión postrasplante de la recidiva por el VHC es más rápida en pacientes coinfectados VIH/VHC que en pacientes mono-infectados VHC. Se ha observado una mayor tasa de cirrosis a los 5 años en la población trasplantada coinfectada con respecto a la mono-infectada por el VHC (el 59 frente al 24%; p = 0,03)³³. Por otra parte, un estudio³⁶ observó que la progresión a fibrosis igual o mayor de F2

Lectura rápida



Existen criterios consensuados de evaluación pretrasplante de los pacientes con infección por el VIH con una enfermedad hepática avanzada.

En relación con la afección hepática que motiva el trasplante, los criterios para la indicación o contraindicación del trasplante son los mismos que los utilizados para pacientes VIH negativos.

Con respecto al TARGA, estos pacientes deben seguir las recomendaciones generales, y la función hepática debe controlarse estrechamente para detectar signos precoces de hepatotoxicidad.

La evaluación pretrasplante del donante y del receptor debería seguir los mismos criterios utilizados para la población general.



Lectura rápida



La recidiva de la infección por VHC es prácticamente universal y la progresión postrasplante es más rápida en pacientes coinfectados VIH/VHC que en pacientes mono infectados VHC, por lo que su supervivencia a 5 años es menor.

Por el contrario, los pacientes trasplantados infectados por el VIH sin coinfección por el VHC tienen buena evolución.

Los pacientes trasplantados hepáticos con infección por VIH no tienen a medio plazo (5 años) un riesgo más elevado de complicaciones posquirúrgicas, infecciones oportunistas o tumores asociados que los trasplantados VIH negativos.

fue significativamente más alta en el grupo de coinfectados ($p < 0,0001$).

Investigadores norteamericanos³³ compararon la evolución de 27 pacientes coinfectados VIH/VHC con 54 pacientes mono infectados por VHC que recibieron TOH. Los autores encontraron que los pacientes VIH positivos tuvieron mayor riesgo de desarrollar cirrosis o morir de una complicación relacionada con el VHC que los pacientes VIH negativos (riesgo relativo [RR] = 2,6; $p = 0,03$). Las tasas de supervivencia acumulada a 1, 3 y 5 años para pacientes coinfectados VIH/VHC y mono infectados por el VHC fueron del 67 frente al 76%, el 56 frente al 72% y el 33 frente al 72%, respectivamente ($p = 0,07$).

En un estudio retrospectivo³⁷ que incluyó a 138 pacientes VIH positivos trasplantados en la era TARGA (1996-2006), la tasa de supervivencia a los 2 y 3 años fue significativamente menor en los pacientes con infección por VIH (el 70 y el 60%) que en la población general ($n = 30.520$) (el 81 y el 77%), aunque esta diferencia se observó en el grupo de coinfectados VIH/VHC exclusivamente. Un hallazgo interesante fue que no falleció ninguno de los 24 pacientes trasplantados infectados por el VIH sin coinfección por virus hepatotropos³⁷. Por lo tanto, el TOH en los pacientes infectados por el VIH no tiene más morbilidad y mortalidad a corto plazo (1-2 años). Sin embargo, el manejo de la reinfección por el VHC es lo que puede comprometer la supervivencia a medio (3-5 años) y largo plazo (> 5 años).

Un estudio francés³⁶ analizó los datos de 35 pacientes coinfectados VIH/VHC y los comparó con 44 pacientes mono infectados por el VHC. Las tasas de supervivencia a los 2 y 5 años fueron del 73 y el 51% y del 91 y el 81% en pacientes coinfectados VIH/VHC y mono infectados por el VHC, respectivamente ($p = 0,004$).

Según datos de un estudio multicéntrico español de casos y controles, financiado por FIPSE³⁸, la tasa de supervivencia a 1 año de pacientes con coinfección VIH/VHC trasplantados hepáticos ($n = 84$) fue similar a la de pacientes mono infectados por VHC ($n = 252$), el 88 frente al 89% (no significativo), aunque fue significativamente menor a 3 y 5 años, el 62 frente al 77% y el 48 frente al 75%, respectivamente ($p < 0,01$). En el análisis multivariable, las variables que se asociaron a mortalidad fueron la infección por VHC genotipo 1, la causa de muerte no traumática del donante, el número de unidades de sangre transfundidas durante el acto quirúrgico y el desarrollo de una infección fúngica invasiva tras el trasplante.

El papel de la infección por VHC queda bien demostrado en otro estudio de casos y controles³⁹. Se incluyó a 33 pacientes con infección por VIH (16 coinfectados VIH/VHC), 847 mono infectados por VHC y 5.435 pacientes sin infección por VIH. Las tasas de supervivencia a 1 y 5 años fueron significativamente diferentes en el grupo de los coinfectados por VIH/VHC cuando se los comparó con los otros dos grupos (el 73 y el 53% [coinfectados VIH/VHC] frente al 100 y el 100% [mono infectados VIH]

Tabla 2. Trasplante hepático en pacientes con infección por VIH en la época de TARGA (2002-2010) (series > 10 casos)

Autor	Año	País	Casos, n	Virus	Seguimiento (meses)	Supervivencia
Roland ²⁷	2002	Internacional	19	Mayoría VHC	10	15 (79%)
Ragni ²⁸	2003	Internacional	24	VHC, 62% VHB, 29%	17	18 (75%)
Neff ²⁹	2003	Estados Unidos	16	VHC o VHB	12	14 (87%)
Fung ³⁰	2004	Estados Unidos	29	VHC, 90%	18	20 (69%)
Norris ³¹	2004	Reino Unido	14	VHC, 50% VHB/OH, 50%	12 19	2 (29%) 7 (100%)
Duclos-Vallée ³²	2006	Francia	41	VHC, 88% VHB, 12%	18	29 (81%) 5 (100%)
De Vera ³³	2006	Estados Unidos	27	VHC, 100%	27	13 (48%)
Schreibman ³⁴	2007	Estados Unidos	15	VHC, 40% VHB, 33%	74	10 (67%)
Grossi ³⁵	2008	Italia	60	VHC, 65% VHB, 12%	12	41 (58,3%)
Estudio FIPSE*	2010	España	202	VHC, 96%	35	58 (71,5%)

*Datos no publicados.



frente al 87 y el 69% [VHC]; $p = 0,04$). Cuando se comparó a los pacientes con y sin infección por VIH, no se observaron diferencias en la supervivencia a 1 y 5 años (el 86,5 y el 74% frente al 87,1 y el 78%).

De cualquier manera, es necesario implementar estudios multicéntricos con un mayor número de casos de trasplantados hepáticos con coinfección VIH/VHC que permitan examinar los diferentes factores que podrían tener influencia en el pronóstico de este procedimiento a largo plazo y permitan explicar estas diferencias. En la actualidad el National Institutes of Health (NIH) está patrocinando un estudio multicéntrico y prospectivo con 150 trasplantes renales y 125 trasplantes hepáticos en pacientes con infección VIH bajo un protocolo común. El objetivo es poder definir la evolución de estos trasplantes en pacientes infectados por VIH y comparar su supervivencia y la del injerto con la de pacientes VIH negativos. Asimismo FIPSE está financiando la cohorte española que habrá incluido unos 250 trasplantes hepáticos desde 2002 hasta 2011 y que tiene unos objetivos similares al estudio del NIH.

Por el contrario, cuando la indicación del TOH en los pacientes infectados por el VIH se debe al VHB o a una enfermedad hepática no relacionada con las hepatitis virales, aunque el número de casos trasplantados es mucho menor, los datos de supervivencia a medio plazo (3-5 años) muestran resultados totalmente superponibles a los de la población VIH negativa con TOH.

Complicaciones posquirúrgicas e infecciones oportunistas

Hay evidencia sólida de que los pacientes trasplantados hepáticos con infección por VIH no tienen un riesgo más elevado de complicaciones posquirúrgicas o de infecciones oportunistas o tumores asociados que los trasplantados VIH negativos^{40,41}. En cuanto a las infecciones posttrasplante, Blumberg et al⁴² han observado que la infección por VHC es un factor asociado a un aumento de riesgo de infección bacteriana.

Un reciente estudio español⁴³ que incluyó a 84 pacientes coinfectados VIH/VHC trasplantados hepáticos, observó infección bacteriana en 39 pacientes (46%), infección por CMV en 21 (25%), infección por *Herpesvirus* en 13 (15%) e infecciones fúngicas en 14 (17%), de las que 5 eran invasivas. La infección fúngica se asoció con muerte ($p = 0,01$).

Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas entre los medicamentos que componen el TARGA y los inmunosupresores pueden ser muy importantes. Los inhibidores de la proteasa producen una fuerte inhibición del citocromo P450 que puede

causar un fuerte incremento de la concentración de los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina A) y de los inhibidores del complejo TOR (sirolimus), que requiere una disminución muy importante de la dosificación de estos inmunosupresores y un control estricto de sus concentraciones terapéuticas. Por el contrario, el efavirenz actúa predominantemente como un inductor del citocromo P450 y ocasiona el efecto opuesto en la dosificación de tacrolimus, ciclosporina A y sirolimus, lo que hace necesario un aumento de las dosis de estos medicamentos inmunosupresores. Como la inducción del citocromo P450 producida por el efavirenz es menos importante que el efecto inhibitorio producido por los inhibidores de la proteasa, cuando estos fármacos se usan conjuntamente, la dosificación de los inmunosupresores podría ser similar a la que se usa cuando el TARGA se basa en los inhibidores de la proteasa^{44,45}.

La introducción de nuevas familias de antirretrovirales con perfiles de interacciones más seguros podría ser muy útil en un futuro. Un ejemplo de ello podría ser el raltegravir, un inhibidor de la integrasa del VIH que no comparte vías de metabolización con ninguno de los fármacos inmunosupresores utilizados en la actualidad, por lo que no sería necesario modificar sus dosis. Se necesita más información para poder avalar un uso más amplio en estos pacientes.

Inmunosupresión y rechazo

Si bien se desconoce cuál es el régimen inmunosupresor óptimo en la población VIH positiva con TOH, se suele utilizar los mismos esquemas inmunosupresores prescritos en la población VIH negativa. En general, la pauta más empleada combina un inhibidor de la calcineurina con corticoides. Un dato interesante es que los pacientes infectados por VIH no presentan tasas más bajas de rechazo en comparación con la población VIH negativa a pesar de su posible inmunodeficiencia de base³⁴. Algunos estudios han mostrado incluso incidencias de rechazo más elevadas en los pacientes con infección por VIH, sin que sus autores hayan hallado ninguna explicación clara para este fenómeno⁴¹. Un estudio de casos y controles reciente⁴⁶ observó que los pacientes coinfectados VIH/VHC duplicaban la proporción de rechazo agudo respecto a los mono infectados VHC (el 35 frente al 18%; $p = 0,001$). Sería deseable identificar los factores de riesgo de rechazo, por lo cual se hace necesario continuar desarrollando estudios en este campo.

Manejo de la recidiva de la infección por VHC

Dado que la supervivencia a medio y largo plazo está influida por la recurrencia de la in-

Lectura rápida



Las interacciones farmacocinéticas entre los fármacos antirretrovirales y los inmunosupresores pueden ser muy importantes.

La introducción de nuevas familias de antirretrovirales con perfiles de interacciones más seguros podría ser muy útil en un futuro.

Se desconoce el régimen inmunosupresor óptimo en la población VIH positiva con trasplante hepático, aunque se suele utilizar los mismos esquemas inmunosupresores prescritos a la población VIH negativa. En general, se utiliza un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) con corticoides.



Lectura rápida



Si bien no hay demasiada información sobre la seguridad y la eficacia del tratamiento contra el VHC en pacientes trasplantados con coinfección VIH/VHC, la tasa de respuesta viral sostenida ha sido muy baja.

El hepatocarcinoma (CHC) no es una contraindicación de trasplante hepático en la población coinfectada VIH/VHC o VHB, aunque aún hay escasa información sobre esta indicación de trasplante.

Los estudios de cohorte (p. ej., cohorte FIPSE de TOH-VIH en España) permitirán reunir un número suficiente de pacientes con un seguimiento prolongado y facilitarán la obtención de la información necesaria para dar respuesta a las preguntas aún sin responder.

fección por VHC, es muy importante obtener la curación de la reinfección por el VHC. Sin embargo, hasta ahora no hay demasiada información sobre la seguridad y la eficacia del tratamiento contra el VHC en pacientes trasplantados con coinfección VIH/VHC. Un artículo de revisión⁴⁷ resumió los resultados de diferentes estudios que evaluaron la efectividad del tratamiento de la reinfección por VHC en este escenario. De 90 pacientes tratados, sólo 17 (19%) alcanzaron respuesta virológica sostenida (tabla 3), que fue mayor en los genotipos 2/3 (de casi el 50%) que en los genotipos 1/4 (10-15%). De esto se desprende que son necesarias nuevas estrategias que aborden este escenario clínico con mejores resultados. En este sentido, un estudio alemán demostró que 6 de 7 pacientes tratados precozmente, durante los primeros 3 meses del TOH, se curaron⁴⁸.

Existen descripciones de pacientes coinfectados VIH/VHC que han negativizado el ARN sérico del VHC de forma espontánea después del TOH, si bien este fenómeno es anecdótico y se desconocen sus mecanismos patogénicos.

Finalmente, estudios recientes han identificado un polimorfismo del gen *IL28B* que se ha asociado con la negativización espontánea del VHC en pacientes sin infección por VIH, así como con una mayor tasa de respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en pacientes mono infectados con el VHC. Según un estudio suizo, este efecto antiviral fue mayor en pacientes con infección por VHC genotipos 1 y 4⁴⁹. Recientemente se han comunicado resultados similares en pacientes coinfectados VIH/VHC⁵⁰. Se desconoce el papel del polimorfismo del *IL28B* de los donantes y su impacto en la historia natural de la recurrencia del VHC, así como en la respuesta al tratamiento

antiviral en la población de las personas trasplantadas hepáticas.

Experiencia con el carcinoma hepatocelular (CHC)

Si bien no hay abundante bibliografía sobre este apartado específico, los datos de que se dispone son alentadores. Investigadores italianos observaron buenos resultados en 7 pacientes con infección por VIH-1 y CHC que recibieron un THO. Este grupo observó una supervivencia global de paciente e injerto del 86% con una media de seguimiento de 8 meses⁵¹. El mismo grupo no observó recurrencias de CHC en 7 pacientes trasplantados tras una media de 13 meses de seguimiento y recomienda que se trasplante a estos pacientes en estadios tempranos del CHC⁵².

Investigadores franceses⁵³ compararon las características histológicas de los CHC en los hígados explantados de 21 pacientes con coinfección VIH/VHC y 53 pacientes con infección por VHC que fueron trasplantados por CHC. No se observaron diferencias significativas entre pacientes con y sin infección por VIH en el número de nódulos (2 frente a 3,1; $p = 0,23$), el diámetro máximo de los nódulos (30 frente a 29 mm; $p = 0,88$), la suma del diámetro de los nódulos (45 frente a 54 mm; $p = 0,46$), la presencia de nódulos satélites (8/15 frente a 24/53; $p = 0,69$), la invasión microvascular (7/15 frente a 22/53; $p = 0,3$), la media de necrosis del tumor (el 35 frente al 42%; $p = 0,5$) y el grado de Edmonson (2,9 frente a 2,8; $p = 0,56$). El mismo grupo de investigadores⁵⁴ comparó características de pacientes con CHC con y sin infección por VIH. Observaron que la proporción de pacientes que excedían los criterios de Milan fueron similares (2/20 [19%] frente a 11/61

Tabla 3. Resumen de los estudios que evaluaron la eficacia del tratamiento de la reinfección por VHC con interferón (IFN) pegilado y ribavirina en pacientes trasplantados hepáticos

Autor (año)	Pacientes coinfectados VIH/VHC		Pacientes mono infectados VHC (grupo control)	
	Casos, n	RVS, n (%)	Casos, n	RVS, n (%)
Fung (2004)	12	2 (17)	—	—
Duclos-Vallee (2006)	13	2 (15)	—	—
De Vera (2006) ^a	15	4 (27)	27	7 (28) ^b
Vennarecci (2006) ^c	9	0	—	—
Castells (2007) ^d	5	1 (20)	9	1 (11)
Estudio español (2009)	41	9 (22)	—	—
Total	90	17 (19)	—	—

RVS: respuesta virológica sostenida.

^aMayoría de casos genotipo 1; 3 pacientes fueron tratados con IFN convencional más ribavirina.

^bRVS no especificada. Los datos muestran la tasa de respuesta virológica (negativización de ARN viral en suero).

^cNo se especifica el tipo de IFN utilizado.

^dEstos pacientes fueron incluidos en el estudio español y no se los considera para la tasa de respuesta global.

Modificado de Miro et al⁴⁷.

[18%]). El tiempo en lista de espera fue similar (7 frente a 4 meses). Se trasplantó a 13 pacientes con infección por VIH-1 y 55 sin infección por VIH-1. Tras una media de seguimiento de 16 y 24 meses ($p = 0,11$), se observó recurrencia en 4/13 (30%) frente a 2/49 (4%) trasplantados hepáticos respectivamente. Este es el único estudio que ha observado una tasa de recurrencia de CHC tan alta. Son necesarios estudios con una muestra mayor y un seguimiento más amplio para conocer la efectividad del trasplante hepático en este subgrupo de pacientes.

Conclusiones

El trasplante hepático es una necesidad cada vez mayor en los pacientes coinfectados por VIH/VHC con una enfermedad hepática avanzada. En esta población, la recurrencia de la infección por VHC puede afectar tanto a la supervivencia a medio y largo plazo del injerto como a la del paciente. Por otra parte, no se dispone de suficiente experiencia relacionada con el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en esta población. La cohorte FIPSE, junto con otras cohortes internacionales, permitirá reunir un número suficiente de pacientes con un seguimiento prolongado que facilitará la obtención de la información necesaria que permita dar respuesta a estas preguntas.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■ Epidemiología

- Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:562-9.
- Laguno M, Murillas J, Blanco JL, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004;18:F27-36.
- Murillas J, Rimola A, Laguno M, et al. The model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study. *Liver Transpl*. 2009;15:1133-41.
- Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:779-89.
- Puoti M, Bruno R, Soriano V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*. 2004;18:2285-93.
- Bräu N, Faou RK, Xiao P, Marks K, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol*. 2007;47:447-50.
- Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, Rey D, Bentata M, et al; GERMIVIC Joint Study Group. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat*. 2007;14:183-8.
- The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs Study group. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus, The D:A:D Study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1632-41.
- Martinez E, Milinkovic A, Buiria E, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med*. 2007;8:251-8.
- Rubin RH, Tolkooff-Rubin NE. The problem of human immunodeficiency virus (HIV) infection and transplantation. *Transplant Int*. 1988;1:36-42.
- Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, et al. Transplantation in HIV + patients. *Transplantation*. 1990;49:354-8.
- Bouscarat F, Samuel D, Simon F, et al. An observational study of 11 French liver transplant recipients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis*. 1994;19:854-9.
- Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA, Lee CA. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with haemophilia. *Gut*. 1998;42:744-9.
- Roland ME, Bernard L, Braff J, et al. Key clinical, ethical, and policy issues in the evaluation of the safety and effectiveness of solid organ transplantation in HIV-infected patients. *Arch Intern Med*. 2003;163:1773-8.
- Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:353-62.
- O'Grady J, Taylor C, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection (2005). *HIV Med*. 2005;6 Suppl 2:149-53.
- Grossi PA, Tumietto F, Costigliola P, et al. Liver transplantation in HIV-infected individuals: Results of the Italian National Program. *Transplant Int*. 2005;18 Suppl 1:11.
- Solid organ transplantation in the HIV-infected patient. *Am J Transplant*. 2004;4 Suppl 10:83-8.
- Roland M, Stock PG. Liver transplantation in HIV-infected recipients. *Semin Liver Dis*. 2006;26:273-84.
- Maida I, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Liver transplantation in HIV-HCV coinfecting candidates: what is the most appropriate time for evaluation? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21:599-601.
- Prieto J, Laguno M, Agüero F, et al. Evaluation of cirrhotic patients with HIV infection (HIV+) as candidates for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14:S223.
- Ragni MV, Eghtesad B, Schlesinger KW, Dvorchik I, Fung JJ. Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2005;11:1425-30.
- Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, et al. MELD score is an important predictor of pretransplantation mortality in HIV-infected liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2010;138:159-64.
- Agüero F, Laguno M, Moreno A, et al. Management of end-stage liver disease in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV/AIDS*. 2007;2:474-81.
- GESIDA/PNS Panel of Experts 2009, Panel de expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización febrero de 2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:222-35.
- Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Bethesda: Department of Health and Human Services; 2009. p. 1-161 [citado 20 Mar 2010]. Disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Content-Files/AdultandAdolescentGL.pdf>
- Roland M, Carlson L, Ragni M, et al. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients: 47 cases in the HAART era. Barcelona: XIV International AIDS Conference; 2002. Abstract MoOrB1060.
- Ragni MV, Belle SH, Im K, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis*. 2003;188:1412-20.
- Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2003;9:239-47.
- Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, et al. Liver transplantation in patients with HIV infection. *Liver Transpl*. 2004;10:S39-53.

Bibliografía recomendada

Murillas J, Rimola A, Laguno M, et al. The model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: a prospective cohort study. *Liver Transpl*. 2009;15:1133-41.

Este estudio español incluyó a 104 pacientes con infección por VIH tras su primera descompensación hepática. La escala de MELD y la incapacidad para conseguir una carga viral de VIH indetectable en plasma fueron las únicas dos variables que se asociaron con riesgo de muerte. Por otra parte, se observó una alta mortalidad en lista de espera (10/15, 67%).

Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:353-62.

El consenso español aborda los aspectos más importantes relacionados con el TOS en la población con infección por VIH.

De Vera ME, Dvorchik I, Tom K, et al. Survival of liver transplant patients coinfecting with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent Hepatitis C. *Am J Transplant*. 2006;6:2983-93.

Este estudio unicéntrico de casos y controles analizó el impacto negativo que tiene la recurrencia de la infección por VHC en los pacientes coinfectados. La supervivencia a 5 años fue menor en la población coinfectada (33%) que en la población mono infectada (72%); de 27 pacientes coinfectados, fallecieron 14.

Bibliografía recomendada

Miro JM, Agüero F, Laguno M, et al. Liver transplantation in HIV/hepatitis coinfection. *J HIV Ther.* 2007;12:24-35.

Una revisión amplia que recoge la información disponible sobre TOH en la población con infección por VIH. Aborda con minuciosidad los periodos antes y después del trasplante y destaca los aspectos álgidos y los desafíos del manejo clínico de estos pacientes.

Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transplantation.* 2008;85:359-68.

Este estudio incluyó a 138 pacientes con infección por VIH que recibieron trasplante hepático. Se observó una supervivencia inferior en los pacientes coinfectados por VIH y virus hepatotropos, pero el 100% de los 24 pacientes mono infectados por VIH (sin infección por VHC/VHB) continuaban vivos al término del estudio.

31. Norris S, Taylor C, Muesan P, et al. Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: the impact of HCV and HBV infection. *Liver Transpl.* 2004;10:1271-8.
32. Duclos-Vallee JC, Teicher E, Feray C, et al. Liver transplantation of HIV-HCV and HIV-HBV coinfecting patients: A large experience in a single centre. *Liver Transpl.* 2006;12:C-103.
33. ● De Vera ME, Dvorchik I, Tom K, et al. Survival of liver transplant patients coinfecting with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent Hepatitis C. *Am J Transplant.* 2006;6:2983-93.
34. Schreiber I, Gaynor J, Jayaweera D, et al. Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients. *Transplantation.* 2007;84:697-705.
35. Grossi P, Gabbrilli F, De Cillia C, et al. The Italian Experience of Liver Transplantation in HIV-Infected Individuals. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 2:S49.
36. Duclos-Vallée JC, Féray C, Sebah C, et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology.* 2008;47:407-17.
37. ● Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transplantation.* 2008;85:359-68.
38. Miró JM, Montejó M, Castells L, et al. 5-year survival of HCV-HIV coinfecting liver transplant recipients (OLT): a case control study. Montreal: 16th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (CROI); 2009. Abstract H-124.
39. Joshi D, Aluvihare V, Belgaumkar A, O'Grady J, Suddle A, Heneghan M, et al. Liver transplantation for HIV: Long term outcome from the UK. New York: ILTS; 2009. Abstract 0-11.
40. ● Samuel D, Weber R, Stock P, et al. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation? *J Hepatol.* 2008;48:697-707.
41. Stock PG, Roland M. Evolving clinical strategies for transplantation in the HIV-positive recipient. *Transplantation.* 2007;84:563-71.
42. Blumberg E, Barin B, Olthoff K, et al. Bacterial infections in HIV positive transplant recipients. Toronto: American Transplant Congress; 2008. Abstract# 17.
43. Moreno A, Fortun J, Blanes M, et al. Epidemiology and outcome of infections in 84 Spanish HCV/HIV-coinfecting liver transplant recipients: A FIPSE/GESIDA Prospective Cohort Study. San Francisco: ICAAC; 2009. Abstract K-974.
44. Back D, Gibbons S. The University of Liverpool HIV drug interactions website [citado 20 Mar 2010]. Disponible en: http://www.hiv-druginteractions.org/frames.asp?pharmacology/pharma_main.asp
45. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J, Ed. Guía de interacciones en HIV [citado 20 Mar 2010]. Disponible en: <http://www.interaccionesHIV.com>
46. Terrault N, Barin B, Schiano T, et al. Survival and risk of severe hepatitis C virus (HCV) recurrence in liver transplant (LT) recipients coinfecting with human immunodeficiency virus (HIV) and HCV. Boston: 60th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2009); 2009. Abstract 195.
47. ● Miro JM, Agüero F, Laguno M, et al. Liver transplantation in HIV/Hepatitis coinfection. *J HIV Ther.* 2007;12:24-35.
48. Emmelkamp J, Guaraldi G, Cocchi S, et al. Antiviral therapy for HCV-recurrence after liver transplantation in HIV/HCV-infected individuals. Madrid: 11th European AIDS Conference/EACS; 2007.
49. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, et al. Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a Genome-wide Association Study. *Gastroenterology.* 2010;138:1338-45.
50. Rallon N, Naggie S, Benito J, et al. Strong association of a single nucleotide polymorphism located near Interleukin-28b gene with response to Hepatitis C therapy in HIV/HCV coinfecting patients. San Francisco: 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009. Abstract 165LB.
51. Di Benedetto F, De Ruvo N, Berretta M, et al. Don't deny liver transplantation to HIV patients with hepatocellular carcinoma in the highly active antiretroviral therapy era. *J Clin Oncol.* 2006;24:e26-7.
52. Di Benedetto F, De Ruvo N, Berretta N, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV patients treated by liver transplantation. *EJSO.* 2008;34:422-7.
53. Vibert E, Ghigna M, Adam R, Azoulay D, Castaing D, Samuel D. Pathological description of native liver in HIV-HCV coinfecting patients transplanted for hepatocellular carcinoma: a comparative study with HCV mono infected patients. *Liver Transpl.* 2009;15 Suppl:S196.
54. Vibert E, Adam R, Tralhao J, Azoulay D, Castaing D, Samuel D. Evolution after listing and results of liver transplantation for hepatocellular carcinoma in HIV/HCV and HIV/HBV coinfecting patients. *Liver Transpl.* 2008;14 Suppl:S220-1.