

Actualizaciones en sida

Staff

Comité de Redacción

Director

Pedro CAHN

Director Adjunto

Héctor PEREZ

Editor Area Clínica

Carlos ZALA

Editores Area Ciencias Básicas y Diagnósticas

María B. BOUZAS,
Sara KAUFMAN
Horacio SALOMON

Editor Area Epidemiológica

Claudio BLOCH

Editores Area Etico-Jurídica

Ignacio AGUIRRE
Ignacio MAGLIO

Editores Area Psicosocial

Raquel CAHN
Kurt FRIEDER
Francisco MAGLIO

Director de Edición

Guillermo PRADO

Edición, Comercialización y Coordinación General

Estudio Arkhetipo
Remedios 3066 - "2"
C1406HCH Ciudad de
Buenos Aires
República Argentina
TE: 4613-8872
15.5016-0405
Fax: (54.11) 4613-8872
E-mail
gprado@huesped.org.ar

Comité Asesor Local

Laura ASTARLOA
Jorge BENETUCCI
Rosa BOLOGNA
Isabel CASSETTI
Jorge CORRAL
Oscar FAY
Manuel GOMEZ CARRILLO
Héctor LAPLUME
Sergio LUPO
Carlos MESTRE
Graciela REBOREDO
Mónica SARACCO
Daniel STAMBOULIAN
Guillermo WEISBURD

María M. AVILA
Remo BERGOGLIO
Raúl BORTOLOZZI
Emilio CECCHINI
Juan C. CHA TOREA
Jorge GALINDEZ
Silvia GONZALEZ AYALA
María LASALA
Ana MARTINEZ
Ricardo NEGRONI
Guillermo REY KELLY
Andrés SCHMILOVICH
Miguel TRENAGHI
Silvana WELLER

Marcelo BELTRAN
Mabel BIANCO
María B. BOUZAS
Patricia COLL
Daniel DAVID
Vera GIRAUDI
Ernesto JACOB
Marcelo LOSSO
Liliana MARTINEZ PERALTA
Gastón PICCHIO
Eduardo RODRIGUEZ
Luisa SEN
Carlos VARSKY

Comité Asesor Internacional

Donald ABRAMS (EE.UU.)
Kenneth CASTRO (EE.UU.)
Carlos DEL RIO (Mex/EE.UU.)
José María GATELL (España)
Eduardo GOTUZZO (Perú)
Jens LUNDGREN (Dinamarca)
Robert MURPHY (EE.UU.)
Samuel PONCE DE LEON (México)
Celso RAMOS (Brasil)
Abraham SUDILOVSKY (EE.UU.)
Paul VOLBERDING (EE.UU.)
Marcelo WOLFF (Chile)

Guillermo ACUÑA (Chile)
Bonaventura CLOTET (España)
José ESPARZA (WHO)
Brian GAZZARD (Gran Bretaña)
Christine KATLAMA (Francia)
Kenneth MAYER (EE.UU.)
Hugo PEZZARAZZI (Guatemala)
William POWDERLY (EE.UU.)
Willy ROZEMBAUM (Francia)
Stefano VELLA (Italia)
Mark WAINBERG (Canadá)
Fernando ZACARIAS (OMS/OPS)

Roberto BADARÓ (Brasil)
Hoosen COOVADIA (Sudáfrica)
Gerald FRIEDLAND (EE.UU.)
Julio GONZALEZ M. (Arg/Can)
David LEWI (Brasil)
Jorge MURILLO (Venezuela)
Daniel PODZAMCZER (España)
Guillermo PRADA T. (Colombia)
Jorge SANCHEZ (Perú)
André VILLELA L. (Brasil)
Mercedes WEISENBACHER (OPS)

Editor Responsable

FUNDACIÓN HUESPED

Pje. Peluffo 3932 (Alt. Medrano al 100) - 1202 Ciudad de Buenos Aires - República Argentina
TE: 4981-1828/2071 - Fax: (54.11) 4981-1855 - E-mail: fhuesped@huesped.org.ar

Los artículos firmados expresan la opinión de sus autores y no necesariamente la de Fundación Húésped
R.N.P.I. 924462 - D.N.P.I. 1967797 - I.S.S.N. 0327-9227

Presentación de manuscritos: Remitirlos a Estudio Arkhetipo, Remedios 3066-"2". C1406HCH Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. La Editorial tiene a disposición de los interesados el "Reglamento de Publicaciones" copia del cual también puede encontrarse en cada edición.

Información editorial: Esta publicación se rige por las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (WAME), particularmente en lo atinente a los requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas, derechos de autor, la protección del derecho de privacidad de los pacientes, las descripciones de los métodos y otras materias.

La publicación acepta avisos y publica suplementos a solicitud de entidades académicas o empresas comerciales. Una tirada suplementaria de los artículos puede ser requerida por los autores, cuyo costo debe ser consultado en la editorial. De igual forma una mayor cantidad de reprints pueden ser requeridos por las empresas.

Suscripciones anuales: Argentina: \$ 60; países limítrofes: us\$ 70; resto: us\$ 80. Las suscripciones pueden efectuarse mediante cheque o giro postal (desde el exterior a través de Western Union) a la orden de Guillermo PRADO.

Una publicación de
**Fundación
Húésped**

Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes HIV-reactivos al momento de su diagnóstico. Comparación del período anterior y posterior a la adopción de la terapéutica antirretroviral de alta eficacia. 1992-2002.

Beltrán M*, Gil R, Nassif V, Sanga N.

Resumen

Objetivos: evaluar las características clínicas y epidemiológicas de los nuevos pacientes infectados por el HIV-1. Determinar el porcentaje en que dicha consulta era tardía y, si ocurrieron variaciones en los períodos pre-TARV y TARV. Materiales y métodos: revisión de fichas clínicas del Servicio de todos los nuevos diagnósticos entre el 01/01/92 y el 31/12/2002. Resultados: 565 casos en el período pre-TARV. 442 en el período TARV. 43,8 % correspondieron al segundo. Sexo masculino 67,5%. Promedio de edad 30,14 años. D.S.:8,67. 364 (36,1%) eran ADIV, 459 (45,6%) por transmisión heterosexual, 144 (14,3%) por transmisión HSH, 3 (0,3%) transfusionales y en 37 (3,6%) desconocido. En 1004 pacientes estaba consignado el estadio inicial. 473 pacientes (47,1%) estaba en estadio A, 210 (20,9%) en estadio B y 321 (32,0%) en estadio C. Conclusiones: los pacientes en estadio A o B tuvieron menos edad, mayor preponderancia del sexo femenino y menor componente de ADIV. Observamos menor edad y menor incidencia de ADIV en las mujeres. Las mujeres consultaron en mejor estadio clínico. Al comparar los dos períodos del estudio hubo menor frecuencia de ADIV y mayor de transmisión sexual del HIV-1. La edad aumentó de 28,6 a 32 años y aumentó el número de mujeres.

Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes HIV-reactivos al momento de su diagnóstico. Comparación de los períodos anterior y posterior a la adopción de la terapéutica antirretroviral de alta eficacia. 1992-2002.

En la República Argentina la información disponible sobre la evolución de la epidemia procede sobre todo de los registros de los casos notificados de sida (1). Estos, siendo de gran utilidad, nos hablan de infecciones ocurridas hace años, especialmente desde la adopción de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARV) que prolonga la evolución de la infección. No aportan la información necesaria para intentar conocer la transmisión reciente del HIV-1. La notificación obligatoria de infectados comienza a partir del 1/06/2001 y todavía no se tienen datos significativos (1).

Los infectados por el HIV-1 en un importante porcentaje consultan tardíamente, con un avanzado cuadro de inmunodepresión (2). Este hecho además, no se habría modificado después de la aparición del TARV.

Los objetivos del presente estudio fueron los de evaluar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes infectados por el HIV-1 en el momento de su primera consulta al Servicio. Se buscó determinar el porcentaje en que dicha consulta era tardía y, qué características de los pacientes eran más frecuentes en esos casos. Otro punto a determinar es si ocurrieron variaciones antes y después de la generalización del acceso de los pacientes al TARV.

Materiales y métodos

Se estudió en forma retrospectiva, por revisión de las fichas clínicas del archivo interno del Servicio, la información de todos los nuevos diagnósticos de infección por el HIV-1 que consultaron al Servicio de Medicina Preventiva y Social del Hospital Municipal de San Isidro desde el 1º de enero de 1992 al 31 de diciembre de 2002. Los datos epidemiológicos fueron obtenidos por el equipo interdisciplinario de Medicina Preventiva. El Hospital está situado en un municipio de 300000 habitantes del conurbano norte de la Provincia de Buenos Aires. Se atiende a pacientes HIV-1-sida por demanda espontánea y por derivación desde 1987. Se efectúa la entrevista médica y psicosocial, se asegura la confidencialidad de los datos y se obtiene el consentimiento informado. La serología inicial se hace con el test de ELISA y la confirmación por la prueba de *Western Blot* para HIV-1. Los pacientes son clasificados según la definición de casos de sida de los CDC de 1993. Se considera al paciente en estadio A si estaba asintomático, en estadio B si tenía síntomas menores de inmunodeficiencia (*muguet oral, herpes zóster, etc.*) y, en estadio C si presentaba o había

presentado alguna de las enfermedades marcadoras de sida.

Se analizaron la edad, el sexo, la conducta de riesgo de infección HIV-1, el estadio clínico el año de la consulta al Servicio y, cuando estaba disponible el valor de linfocitos CD4+. Se determinaron las diferencias entre los pacientes que consultaron tardíamente al Servicio, ya en estadio C y los que consultaron en estadio A o B. Se estudiaron las diferencias entre los consultantes según el sexo. Se compararon además dos períodos de tiempo antes (pre-TARV) y después del acceso universal al TARV (período TARV). Los dos períodos fueron determinados entre enero de 1992 y diciembre de 1995, definido como período pre-TARV y, de enero de 1996 a diciembre de 2002, definido como período TARV.

Los valores obtenidos del análisis de datos se presentan en tablas y figuras. Se hicieron las comparaciones globales de las correspondientes distribuciones de frecuencias mediante el test de Chi cuadrado. Las variables continuas se analizaron con el test de Student.

Resultados

En el período pre-TARV se diagnosticaron 565 nuevos casos de infección por el HIV-1. En el período TARV el número de nuevos casos fue de 442 pacientes (Fig. 1). El 43,8% de los 1007 casos correspondieron al período TARV. El 67,5% correspondieron al sexo masculino. El promedio de edad fue de 30,14 años con un D.S.:8,67 años. 364 (36,1%) pacientes eran ADIV, 459 (45,6%) casos de transmisión heterosexual, 144 (14,3%) de transmisión HSH, 3 (0,3%) transfusionales y en 37 (3,6%) no se especificaba en la historia clínica (Tabla 1).

En 1004 pacientes donde estaba consignado el estadio inicial 473 pacientes (47,1%) estaba en estadio A, 210 (20,9%) en estadio B y 321 (32,0%) en estadio C. En

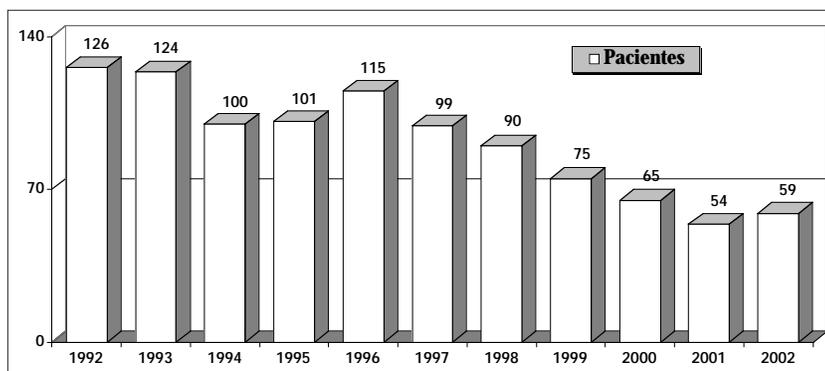


Figura 1. Número de nuevos pacientes diagnosticados por año.

544 pacientes estaba disponible el valor de linfocitos CD4+ del momento diagnóstico. Esto correspondió al 53,9% de los 1007 pacientes. El promedio de linfocitos CD4+ fue de 278,7/mm³ y el D.S.: 205,3/mm³. Debido a que solamente el 53,9% de los pacientes tenía disponible el valor de linfocitos CD4+, estos datos fueron excluidos en el análisis ulterior.

La Tabla N° 2 que compara los pacientes que consultaron en estadio C con los que lo hicieron en estadio A o B muestra que la edad fue mayor en los pacientes que consultaron en estadio C, donde además hay menos mujeres, más ADIV y menos heterosexuales e igual número de HSH.

Se diagnosticaron más mujeres heterosexuales y más ADIV hombres (se excluyen en esta comparación los

HSH), la edad fue menor en las mujeres que en los varones, las mujeres consultaron en mejor estadio clínico que los hombres (Tabla N° 3). Estos resultados se mantuvieron al excluir a las embarazadas cuyo diagnóstico se hizo por la serología solicitada por el mismo embarazo. El estadio no cambió para hombres ni mujeres en los dos períodos de estudio, como se demuestra en el último capítulo del estudio.

Al comparar los dos períodos (Tabla N° 4), período pre-TARV y período TARV, vemos que en el primer período hay menos mujeres, más ADIV y menos heterosexuales y se mantienen sin cambios los HSH. Los pacientes eran más jóvenes en el período pre-TARV. No hubo variación en el estadio C vs. AB al diagnóstico. El porcentaje de consultas tardías se mantuvo sin cambios para varones y mujeres en los dos períodos de estudio.

Tabla N°1 : Características de los nuevos pacientes al consultar al Servicio

Período pre-TARV	565 (56,2%)
Período TARV	442 (43,8%)
Sexo masc.	680 (67,5%)
Edad	30,14 (D.S.: 8,67)
ADIV	364 (36,1%)
Heterosexuales	459 (45,6%)
HSH	144 (14,3%)
Transfusionales	3 (0,3%)
Desconocido	37 (3,6%)
Estadio A	473 (47,1%)
Estadio B	210 (20,9%)
Estadio C	321 (32,0%)
Promedio CD4+	278,7 (D.S.: 205,3)

Tabla N° 2: Comparación de pacientes en estadio C vs. AB.

Características de los pacientes	Estadio C	Estadio AB	Observaciones
Edad	31,9 D.S.: 9,5	29,2 D.S.: 8,1	p<0,001 (*)
ADIV	142 (44,2%)	222 (32,4%)	p<0,001 O.R.:1,66 (1,25-2,20)
Heterosexual	118 (36,8%)	341 (49,7%)	p=0,0001 O.R.:0,59 (0,44-0,78)
HSH	41 (12,8%)	103 (15,0%)	p= 0,34
Sexo femenino	63 (19,6%)	265 (38,6%)	p<0,0001 O.R.:0,39 (0,28-0,54)

(*) test de Student. O.R. significa odds ratio con el intervalo de confianza del 95% entre paréntesis.

Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes HIV-reactivos al momento de su diagnóstico. Comparación de los períodos anterior y posterior a la adopción de la terapéutica antirretroviral de alta eficacia. 1992-2002.

Tabla Nº 3: Comparación entre pacientes de sexo masculino y femenino

Características de los pacientes	Sexo masculino	Sexo femenino	Observaciones
Edad	30,8 D.S.: 8,8	28,6 D.S.: 8,1	p<0,01 (*)
ADIV	317 (46,6%)	47 (14,4%)	p<0,000001 O.R.:5,49 (3,86-7,85)
Heterosexuales	186 (27,4%)	273 (83,5%)	p<0,000001
Estadío C	258 (38,1%)	63 (19,3%)	p<0,000001 O.R.:2,56 (1,85-3,56)
Estadío C (excluidas embarazadas)	258 (38,1%)	59 (21,2%)	p<0,000005 O.R.:2,28 (1,62-3,20)

(*) test de Student. O.R. significa odds ratio con el intervalo de confianza del 95% entre paréntesis.

Tabla Nº 4: Comparación entre los pacientes en período pre-TARV y período TARV

Características de los pacientes	Período pre-TARV	Período TARV	Observaciones
Edad	28,6 D.S.: 8,5	32,0 D.S.: 8,4	p<0,001 (*)
Sexo femenino	162 (28,6%)	166 (37,6%)	p= 0,002 O.R.:0,67 (0,51-0,88)
ADIV	253 (44,8%)	111 (25,1%)	p<0,00001 O.R.:2,40 (1,81-3,17)
Heterosexuales	210 (37,2%)	249 (56,3%)	p<0,00001 O.R.:0,46 (0,35-0,60)
HSH	79 (14,0%)	65 (14,7%)	p= 0,64
Estadío C	188 (33,3%)	133 (30,2%)	p= 0,29
Estadío C en varones	158 (39,2%)	100 (36,4%)	p=0,45
Estadío C en mujeres	29 (20,5%)	30 (21,9%)	p= 0,70

(*) test de Student. O.R. significa odds ratio con el intervalo de confianza del 95% entre paréntesis.

Discusión y conclusiones

Los pacientes que consultaron en estadio A o B tuvieron menos edad y mayor preponderancia del sexo femenino que los pacientes de estadio C. Los que estaban en estadio C tenían mayor componente de ADIV y menor de vía heterosexual. Como era de esperar tenían menor nivel de linfocitos CD4+. Es factible que estas diferencias se puedan observar en toda la población infectada por el HIV-1 en Argentina. Los pacientes que consultaron en estadio C tienen iguales características epidemiológicas que los casos de sida notificados al Programa Nacional, igual composición de sexo, edad y conductas de riesgo (1). Por ejemplo: 1) el 20 % de los casos de sida reportados son de sexo femenino, en nuestra población este porcentaje es del 19,6 %. 2) el

40% de los casos del Programa Nacional era ADIV, en nuestra muestra el 44,2%.

Cuando estudiamos la diferencia entre sexos al momento de la consulta al Servicio observamos menor edad y menor incidencia de ADIV como conducta de riesgo en las mujeres que en los varones. La diferencia más sorprendente fue la de que las mujeres consultaron en mejor estadio clínico que los hombres. Esta diferencia significativa se mantuvo al excluir a las embarazadas (casi todas en estadio A). El 21,2% de las mujeres consultó en estadio C y el 38,1% de los hombres. No podemos explicar con el presente estudio esta diferencia pero creemos que es importante su estudio y, podría ser secundaria a que un número importante de mujeres llegaron al diagnóstico por ser parejas sexuales de infectados previamente diagnosticados.

La información evolutiva en el tiempo, en especial la correspondiente a los últimos años del estudio, es importante para la prevención comunitaria de la infección HIV-1. Se demostró claramente la caída de la ADIV como conducta de riesgo y el aumento de la transmisión sexual del HIV-1. También cambió la edad y el sexo de los pacientes. La edad aumentó de 28,6 a 32 años y esto no sería secundario a un tratamiento antirretroviral temprano que retrase la evolución de la infección. La edad de los nuevos diagnósticos (tanto en estadíos A y B o C) aumentó y ésto mostraría un corrimiento a lo largo del tiempo de la epidemia.

Tenemos una elevada proporción de diagnósticos tardíos, más en hombres que en mujeres. En estos tiempos del TARV de alta eficacia, donde es mejor la respuesta cuando el mismo se inicia con un buen nivel de linfocitos CD4+ basal, no sabemos porqué los pacientes siguen consultando tardíamente. El 32,0% de los pacientes consultó en estadío C y el 20,9% en estadío B. Consultaron por su sintomatología. Lo ideal hubiera sido que consulten estando asintomáticos, sin la demora que llevó a un grave deterioro de la inmunidad. Esto no se modificó con el tiempo, ni para los varones ni para las mujeres. Se debería trabajar especialmente en las comunidades para conseguir diagnósticos más tempranos de la infección. El conseguir diag-

nósticos más tempranos debe convertirse en una prioridad para la Salud Pública.

Nuestros resultados se refieren solamente a un ámbito reducido del conurbano norte de Buenos Aires. Además hemos visto una caída continua de los nuevos casos a lo largo del estudio, esto posiblemente secundario al trabajo de otros centros como el Hospital de Boulogne y el de San Fernando. La caída en el número de nuevos diagnósticos no puede, por lo tanto, llevar a la suposición de que hay un menor número de infectados en la población general. A pesar de ello podemos inferir con bastante certeza que han sucedido cambios cualitativos aunque no cuantitativos en dicha población de infectados.

Bibliografía

1. *Boletín sobre el Sida en la Argentina. Año IX-Número 21-Agosto 2002. República Argentina. Ministerio de Salud de la Nación. Programa de Lucha contra los retrovirus humanos, SIDA y ETS.*
2. *López de Munain J et al. : Características clinicoepidemiológicas de los nuevos diagnósticos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Medicina Clínica (Barcelona). 2001;117(17).*

Summary

Objectives: evaluate clinical and epidemiological characteristics of new HIV-1 infections. Evaluate number of late diagnosis (stage C) and evolution of the epidemic between pre-HAART and HAART periods. **Methodology:** chart revision of new diagnosis to our Service between 01/01/92 and 12/31/2002. **Results:** 565 cases were diagnosed in pre-HAART period and 442 (43,8%) in HAART period. 67.5% were males. Age: 30,14 years. S.D.:8,67. 364 (36,1%) were IVDU, 459 (45,6%) heterosexuals, 144 (14,3%) MSM, 3 (0,3%) transfusion associated and 37 (3,6%) unknown. CDC stage was consigned in 1004 patients. 473 (47,1%) were in stage A, 210 (20,9%) in stage B and 321 (32,0%) in stage C.

Conclusions: A and B stage patients were younger, more frequently females and less frequently IVDUs. Women were younger and had less incidence of IVDU than men. They consulted in better clinical stage. In HAART period there were less IVDU and more sexual transmission of HIV-1 virus.

There were more women and age increased form 28,6 to 32 years.

Factores pronósticos de la hepatitis crónica HCV+ en pacientes HIV+*

Fuster D, Ballesteros AL, Sirera G, Salas A, Tural C, Clotet B†

Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) es sumamente prevalente en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) (1,2). Además, ha cobrado gran importancia con la aparición del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), ya que las complicaciones de la hepatopatía en fase terminal son actualmente una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en los pacientes HIV+ (3). La prevalencia de la coinfección HCV/HIV se encuentra entre un 28% y 46% de los infectados por el HIV, dependiendo de la localización geográfica y la vía de adquisición de la infección, siendo mayor del 90% en los antiguos usuarios de drogas por vía parenteral en el sur de Europa.

Varios estudios realizados durante la pasada década demostraron que la infección por el HIV modificaba la historia natural de la hepatitis C crónica. Así, a pesar de que la recuperación espontánea se logra en un 15% a 30% de los mono infectados por el HCV+, en los pacientes HIV+ esta cifra es sólo del 5%-10%. Por otro lado, la coinfección HCV/HIV aumenta la progresión a fibrosis hepática y el riesgo de cirrosis, y también disminuye el tiempo entre la adquisición de la infección y la aparición de cirrosis (4-9).

Otros estudios previos a la irrupción del TARGA pusieron también de manifiesto que el aclaramiento del

HCV es menor cuando más baja es la cifra de CD4 y que la coinfección con el HIV aumenta las cifras de carga viral del HCV.

Otros factores que se han asociado con una mayor progresión a fibrosis hepática son el consumo de alcohol, el tiempo de infección por HCV y la edad del paciente. Por esta razón, la historia natural de la infección por el HCV se ha estudiado de forma más exhaustiva en los usuarios de drogas por vía parenteral, o bien en hemofílicos, ya que en ellos se puede determinar el tiempo de infección de una forma más precisa (4-9).

*Reproducido con la autorización exclusiva de AIDS Cyber J 2003; 6(2). †Hospital de Día VIH/Fundació Lluita contra la SIDA, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Factores pronósticos de la hepatitis crónica VHC+ en pacientes HIV+

Graham y cols. realizaron un metaanálisis con los estudios observacionales de casos y controles más importantes publicados hasta el año 1999 (10). En este metaanálisis, el riesgo relativo global de presentar progresión a cirrosis hepática demostrada histológicamente o bien enfermedad hepática terminal clínicamente aparente en los coinfectados era de 2,92 (intervalo de confianza del 95% de 1,70-5,01), en comparación con los pacientes mono infectados. Es importante señalar que en este estudio no se pudo analizar el impacto del tratamiento antiviral para la hepatitis C basado en el interferón ni del TARGA en la historia natural de la coinfección HCV/HIV. De los estudios incluidos en el metaanálisis, sólo el de Benhamou y cols. hallaba una tendencia a una menor progresión de la fibrosis hepática en los pacientes en tratamiento TARGA (éstos sólo representaban el 10% de la población estudiada) (11).

A pesar de su posible hepatotoxicidad a corto plazo (12), el TARGA parece modificar la historia natural a largo plazo de la hepatitis C crónica en los pacientes HIV+, como ya demostraron Benhamou y cols. en otro estudio más reciente, donde los pacientes coinfectados que habían recibido tratamiento con inhibidores de la proteasa presentaban un menor índice de progresión de la fibrosis (13). De la misma forma, en un reciente estudio publicado por nuestro grupo, en el que se analizan 180 biopsias hepáticas de pacientes coinfectados, la mayoría de los cuales recibía tratamiento antirretroviral, el tiempo que se recibe tratamiento antirretroviral resulta ser un factor protector para la aparición de fibrosis hepática (14). Cabe señalar que, en este estudio, la prevalencia de pacientes coinfectados sin fibrosis hepática (27%) o con estadio 1 de fibrosis (21%) era mucho mayor que la registrada en otras series anteriores (6,7,10).

Sterling y cols. demuestran en un estudio reciente que no existe una diferencia histológica entre los coinfectados y los mono infectados (15). En este estudio se incluyen 67 pacientes coinfectados consecutivos, que se comparan con 110 mono infectados. Los autores afirman que el hecho de no incluir únicamente pacientes con elevación de las transaminasas puede explicar estos resultados, aunque es sabido que en los coinfectados la concordancia entre la cifra de transaminasas y la alteración histológica es menor. La población de coinfectados estudiada es principalmente afroamericana y recibe tratamiento antirretroviral. En este estudio se destaca la importancia de la biopsia, al no poder encontrar ningún factor clínico o analítico que se relacione con la fibrosis hepática avanzada.

En un estudio de casos y controles realizado por nuestro grupo, aun no publicado, se analizan los facto-

res que se asocian a fibrosis hepática avanzada en un grupo de 75 pacientes coinfectados, en comparación con un grupo pareado por edad, sexo y época de realización de la biopsia hepática (16). Así, el sexo masculino y la infección por el HIV son los dos factores que se asocian de forma independiente con la fibrosis hepática avanzada. De ello se podría deducir que si bien el efecto protector del tratamiento antirretroviral debe tenerse en cuenta, la infección por el HIV sigue comportando una mayor progresión a fibrosis hepática.

Di Martino y cols. han demostrado también que la infección por el HIV y el sexo masculino son factores independientemente relacionados con una mayor evolución a cirrosis hepática (17). Asimismo, en su estudio, el tratamiento antiviral basado en el interferón tenía un efecto protector respecto a la evolución a fibrosis.

Probablemente sean necesarios estudios longitudinales con biopsias pareadas para poder evaluar de manera definitiva el efecto del tratamiento antirretroviral de gran actividad sobre la historia natural, pero éstos tienen dificultades prácticas. A pesar de ello, el tratamiento antirretroviral debe ser firmemente recomendado, ya que su infrautilización en este contexto de la coinfección se asocia a una mayor mortalidad (18). De la misma manera, la terapia frente al HCV con interferón debe considerarse también parte esencial del tratamiento del paciente coinfectado.

Bibliografía

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
2. Glynn SA, Kleinman, SH, Schreiber, GB y cols. Trends in incidence and prevalence of major transfusion-transmissible viral infections in US blood donors, 1991 to 1996. *Retrovirus Epidemiology Donor Study (REDS)*. *JAMA* 2000; 284: 238-240.
3. Bica I, McGovern B, Dhar R y cols. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 492-497.
4. Telfer P, Sabin C, Deveraux H y cols. The progression of HCV-associated liver disease in a cohort of haemophilic patients. *Br J Haematol* 1994; 87: 555-561.
5. Eyster M, Diamondstone L, Lien J y cols. Natural history of hepatitis C virus infection in multitransfused hemophiliacs: Effect of coinfection with HIV. *J AIDS Hum Retrovirol* 1993; 6: 602-610.
6. Thomas D, Shih J, Alter H y cols. Effect of HIV on hepatitis C virus infection among injecting drug users. *J Infect Dis* 1996; 174: 690-695.
7. Sánchez-Quijano A, Andreu J, Gavilán F y cols. Influence of HIV-1 on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 949-953.
8. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L y cols. Influence of HIV type 1 infection on the natural course of chronic parenterally acquired hepatitis C. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.

9. Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL. Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2000; 30 (Supl. 1): S77-84.
10. Graham CS, Baden LR, Yu E y cols. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: A meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 562-569.
11. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V y cols. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999; 30: 1054-1058.
12. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283: 74-80.
13. Benhamou Y, Di Martino V, Bochet M y cols. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-coinfecting patients: Impact of protease inhibitor therapy. *Hepatology* 2001; 34: 283-287.
14. Tural C, Fuster D, Tor J y cols. Time on antiretroviral therapy is a protective factor for liver fibrosis in HIV and hepatitis C virus (HCV) coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2003 (en prensa).
15. Sterling RK, Contos MJ, Sanyal AJ y cols. The clinical spectrum of hepatitis C virus in HIV coinfection. *JAIDS* 2003; 32: 30-37.
16. Fuster D, Planas R, Ballesteros A y cols. Advanced liver fibrosis in HIV/HCV coinfecting patients on antiretroviral therapy: A case control study. (No publicado.)
17. Di Martino V, Rufat P, Boyer N y cols. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: A long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001; 34: 1193-1199.
18. Sulkowski M, Moore R, Mehta S, Chaisson R, Thomas D. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA* 2002; 288: 199-206.

.....

Summary

Chronic infections by the hepatitis C virus (HCV) are highly prevalent among patients infected by the human immunodeficiency virus (HIV) (1,2). Furthermore, such infections have become significantly important after the appearance of the highly active antiretroviral therapy (HAART) because, currently, hepatopathy complications in the terminal phase are one of the main causes of morbidity and mortality among HIV+ patients (3). Prevalence of HCV/HIV co-infection occurs in 28-46% of HIV-infected individuals, depending on their geographical location and on the modes of acquisition of the infection, being above 90% among the former parenteral drug users in the south of Europe.

Cambios metabólicos y corporales en pacientes que "simplifican" el tratamiento antirretroviral

Fumero E, Fisác C* y Podzamczar D

Resumen

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA, o HAART en inglés, por highly active antiretroviral therapy) que incluía inhibidores de proteasa (IP) a partir de 1996, modificó de forma sustancial la evolución de la infección por el HIV, consiguiendo una dramática disminución de la mortalidad y de la incidencia de complicaciones oportunistas de la infección (1,2). Sin embargo las enormes ventajas de estos tratamientos deben balancearse con una serie de inconvenientes importantes como la complejidad de sus pautas incluyendo un elevado número de comprimidos, y una toxicidad considerable a corto y largo plazo (3), incluyendo las alteraciones metabólicas y la lipodistrofia(4-6). Todo ello dificulta la adherencia (7) y lleva en la práctica diaria a un fallo del tratamiento en una proporción elevada de pacientes (8) .

Afortunadamente, en los últimos 4 años se han incorporado al arsenal terapéutico frente al HIV nuevos fármacos potentes, bien tolerados en general y más sencillos en su posología: los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI), nevirapina y efavirenz, y un nuevo análogo de nucleósido (AN), abacavir (9-12). Esto ha permitido que en la mayoría de pacientes naïve se inicie un tratamiento antirretroviral con pautas que no incluyen IP (9-12). Al mismo tiempo, iniciar una estrategia denominada de «simplificación» en pacientes en tratamiento previo con IP más 2 AN, que consiste en cambiar el IP por nevirapina, efavirenz o abacavir.

Introducción

En este capítulo nos ocuparemos de los cambios metabólicos y corporales que se han observado en los numerosos estudios en los que se ha utilizado esta estrategia terapéutica y compararemos los resultados obtenidos con las diferentes alternativas.

Más recientemente se ha implicado a los AN en la patogenia de la lipodistrofia (13-16) y se sugerido también que con algunas pautas de AN pueden aparecer alteraciones lipídicas (17,18). Al final del capítulo comentaremos brevemente algunos estudios en los que se ha intentado mejorar las alteraciones metabólicas a partir de cambios en los AN utilizados.

Estudios de simplificación

Si bien recientemente se han venido realizando numerosos estudios de "simplificación" del tratamiento antirretroviral como estrategia terapéutica en pacientes con lipodistrofia, es importante resaltar las limitaciones de la mayoría de ellos: estudios observacionales, no aleatorizados, en ocasiones con un limitado número de pacientes y evaluados a corto plazo. Así mismo, el diagnóstico de lipodistrofia y su magnitud, así como los métodos de medición de la grasa regional o incluso de las variables metabólicas no son uniformes, lo que dificulta la comparación entre estudios y más aún, el interpretar con juicio clínico los resultados obtenidos. Por otra parte, son escasos los estudios que toman en cuenta los factores de riesgo desde el punto de vista metabólico y cardiovascular.

A continuación comentaremos los principales estudios de simplificación del tratamiento antirretroviral comunicados en Congresos Internacionales o publicados.

Nevirapina

Estudios no aleatorizados

El primer ensayo de simplificación de la terapia antirretroviral, realizado por Carr y cols (19), incluía pacientes en terapia con IP (IDV o RTV/SQV) con lipodistrofia y alteraciones metabólicas que cambiaron de manera no aleatorizada a nevirapina (NVP, n=16) o sustituían el IP por nelfinavir (NFV, n=12). Las observaciones a 6 meses demostraron una mejoría en los parámetros metabólicos, especialmente en colesterol,

triglicéridos y resistencia a la insulina exclusivamente en los pacientes tratados con NVP a diferencia de los pacientes tratados con NFV quienes mantuvieron o incluso empeoraron algunos de dichos parámetros. A pesar de las limitaciones en su diseño, el pequeño número de pacientes incluidos y el corto seguimiento, esta observación sugiere que la simplificación del tratamiento puede aportar un beneficio metabólico si se retira el IP.

Martínez y cols. observaron junto a una reducción significativa de los niveles de colesterol (disminución del 22%, p=0.0005), triglicéridos (disminución del 57%, p=0.0001) glucosa (disminución del 15%, p=0.008) y resistencia a la insulina (disminución del 45%, p=0.0001), una mejoría parcial de la lipodistrofia — aunque sin utilizar métodos objetivos— en un grupo de 23 pacientes tras cambiar el IP por nevirapina (20).

Tebas y cols (21), estudiaron detalladamente desde el punto de vista metabólico y morfológico (perfil lipídico en ayunas basal, prueba de tolerancia a la glucosa y DEXA) un grupo de 40 pacientes con carga viral < 200 copias/mL, a quienes también sustituyeron el IP por nevirapina. Se obtuvo una reducción significativa en los niveles de triglicéridos (31%, p=0.005) y en la resistencia a la insulina en tres pacientes en los que se había detectado esta alteración. Sin embargo no hubo mejoría en los cambios corporales.

Estudios comparativos aleatorizados

El primer estudio publicado de simplificación a pautas con NVP incluía 138 pacientes en tratamiento con IP, con cargas virales inferiores a 50 copias/mL por más de 6 meses y que aleatoriamente fueron asignados a recibir NVP (n=104) o continuar el mismo regimen, (n=34) (aleatorización, 3:1) (22). No se observaron cambios significativos en parámetros lipídicos (colesterol y triglicéridos, en ayunas) a los 6 meses de seguimiento a pesar de que 77,5% y 57,5% de los pacientes tenían niveles de colesterol y triglicéridos por encima de los valores normales, respectivamente, al inicio del estudio. Aproximadamente 70% de los pacientes incluidos presentaban lipodistrofia, observándose mejoría en los cambios corporales en 50% de pacientes según la opinión del médico y del paciente.

En otro estudio aleatorizado se incluyeron 106 pacientes con lipodistrofia que fueron asignados a pautas con NVP o continuar el tratamiento con IP (23). No hubo diferencias en la proporción de pacientes con cargas virales < 400 copias/mL (79% vs. 77%) o de cargas virales < 50 copias/mL (74% vs. 72%) a las 48 semanas de seguimiento. Desde el punto de vista metabólico, los pacientes tratados con NVP disminuyeron

Cambios metabólicos y corporales en pacientes que "simplifican" el tratamiento antirretroviral

significativamente los niveles de colesterol (de 228 mg/dl a 207 mg/dl, $p<0,05$) y triglicéridos (de 270 mg/dl a 217 mg/dl, $p<0,05$) en ayunas, mientras que en la rama de continuación con IP, no hubo cambio (colesterol de 222 a 220 mg/dl, y triglicéridos de 285 a 270 mg/dl). También se observó una mejoría en los índices de calidad de vida evaluados mediante la escala MOS-HIV. Tanto los pacientes como el médico observaron mejoría en los cambios corporales aunque no se objetivaron cambios significativos antropométricos y por DEXA al año de seguimiento.

Efavirenz**Estudios no aleatorizados.**

Los resultados de los estudios con EFV son variables y en parte contradictorios. Mientras que en algunos estudios se observó un empeoramiento de los parámetros lipídicos (24,25), en otros no hubo cambios en las alteraciones metabólicas (26,27) o corporales (28,29), o por el contrario, sí se halló una mejoría en algunos parámetros metabólicos (30), y cierta reversión de las alteraciones corporales (31).

Martínez y cols (30) publicaron los resultados prospectivos de 20 pacientes tratados con IP con lipodistrofia (confirmada por el médico) que cambiaron el IP por efavirenz. Se realizó una evaluación clínico-antropométrica, ecográfica y metabólica, basal y a los 6 meses. Los pacientes presentaban importantes alteraciones metabólicas con hipertrigliceridemia en 85%, hipercolesterolemia en 70% y alteraciones en los valores de glucosa en ayunas en 40%. El patrón predominante era el de alteraciones corporales mixtas; si bien no se encontraron cambios significativos en la evaluación antropométrica y ecográfica, sí se objetivó una tendencia hacia la mejoría en los pacientes con lipoacumulación central predominante, consistente en una reducción en el índice cintura/cadera y en los niveles de grasa visceral. Desde el punto de vista metabólico se observó una disminución significativa en los niveles de triglicéridos (reducción del 31%, $p=0,03$) al igual que en el índice de resistencia a insulina (reducción del 28%, $p=0,03$); sin embargo, no se demostraron cambios significativos en los valores de colesterol total y sub-fracciones.

Estudios comparativos aleatorizados

En otro estudio comunicado por Martínez y cols (32), comparativo y aleatorizado, donde los pacientes fueron asignados a continuar su IP o cambiar a EFV, se deter-

minó el perfil lipídico y de insulina en ayunas, y se practicó una evaluación ecográfica de la grasa corporal y antropometría. A los 12 meses de seguimiento los pacientes asignados a efavirenz mejoraron sus índices de acúmulo graso central: relación cintura /cadera y los niveles de grasa intrabdominal, a diferencia del grupo tratado con IP donde no se demostraron cambios; sin embargo, en ambos grupos de tratamiento se observó una progresiva disminución de la grasa periférica. Desde el punto de vista metabólico, los pacientes que cambiaron el tratamiento presentaron elevaciones significativas en los valores de HDLc y una mejoría en la resistencia a la insulina.

Abacavir**Estudios comparativos aleatorizados**

El estudio europeo-canadiense (33), CNA30017, comparaba de forma aleatorizada la estrategia de continuar con IP ($n=106$) o cambiar a abacavir ($n=105$) en pacientes con cargas virales <50 copias/mL. Desde el punto de vista de la eficacia, en el análisis por intención de tratar (cambio=fallo) el tiempo hasta el fallo fue significativamente superior en el grupo tratado con ABC, básicamente por la mayor proporción de pacientes en la rama de IP que cambiaron su pauta por toxicidad.

En cuanto a los parámetros metabólicos, en la rama de ABC se observó una reducción significativa en los niveles de colesterol y triglicéridos, (tabla 1) así como una proporción significativamente mayor de pacientes con reducción del colesterol, comparando con IP (48% vs. 30%, $p=0,009$).

En otros dos estudios aleatorizados,(34,35) , también se observaron reducciones significativas en los niveles de colesterol y triglicéridos aunque no en HDL, en los pacientes que cambiaron a abacavir o trizivir NR, comparados con los que continuaba con su pauta de TARGA.

Estudios comparativos de simplificación a pautas que contienen INNTI (EFV o NVP) o análogos de nucleósidos (ABC)

En un estudio prospectivo aunque no aleatorizado, comparativo entre pautas de simplificación con efavi-

renz o nevirapina, se incluyeron 100 pacientes en tratamiento que mantenían una supresión viral con IP y por motivos de intolerancia o toxicidad cambiaban su régimen de tratamiento a uno de los INNTI (36). A los 12 meses se observó una disminución significativa en los valores medios de colesterol (241 a 206 mg/dL; $p < 0,001$) y de triglicéridos (286 a 194 mg/dL; $p < 0,001$), pero sin mejoría en los cambios corporales.

Negredo y cols (25) publicaron un estudio aleatorizado comparando el cambio a efavirenz o nevirapina frente a la continuación de una pauta de IP. En total se asignaron 77 pacientes con cargas virales < 80 copias/mL y recuento de $CD4 > 300$ células/mL, a recibir pautas con NVP ($n=26$), EFV ($n=25$) o continuar con el esquema con IP ($n=26$). Inicialmente, si bien la proporción de pacientes con lipodistrofia era de alrededor del 75%, no presentaban importantes alteraciones lipídicas (NVP; 203 mg/dL, 223mg/dL, triglicéridos y colesterol, respectivamente), (EFV; 178mg/dL y 227mg/dL), (IP; 231 mg/dL y 207 mg/dL) (tabla 2). Las alteraciones corporales fueron evaluadas por DEXA y a través de fotografías de regiones del cuerpo. Sólo en los pacientes tratados con NVP se observó a partir del tercer mes una mejoría en el perfil lipídico, tanto en los niveles de colesterol ($p < 0,001$) como de triglicéridos ($p < 0,01$). La disminución de la concentración de colesterol se produjo a expensas de la fracción de LDLc ($p < 0,03$) no hallándose —a diferencia de otros estudios— cambios a nivel de HDLc (37,38).

No se reportaron modificaciones en las alteraciones corporales de los pacientes con lipodistrofia, aunque no se especificaba la severidad ni el tipo de la misma.

En la rama de EFV, en cambio, no sólo no hubo mejoría en los parámetros lipídicos, sino incluso se objetivó una elevación en los niveles de triglicéridos por encima de los valores normales a partir del noveno mes.

Desde el punto de vista de la eficacia, 96% de los pacientes tratados con NVP y 92% de los pacientes tratados con EFV mantuvieron una supresión viral (< 80 copias/mL) al año de seguimiento. Sólo un paciente en el grupo de NVP y 2 en el de EFV presentaron fallo virológico. Así mismo, los 3 grupos de tratamiento obtuvieron un aumento significativo en el recuento de células CD4 así como una disminución en el recuento de células CD8.

El estudio NEFA, un estudio multicéntrico español (39) comunicado recientemente constituye el primer estudio aleatorizado, que compara las tres opciones de simplificación: NVP, EFV y ABC. Se incluyeron 460 pacientes evaluables, previamente tratados con regímenes que incluían IP con una carga viral de $HIV < 200$

copias/mL durante al menos 6 meses y que aleatoriamente fueron asignados a ABC ($n=149$), EFV ($n=156$) o NVP ($n=155$) y seguidos durante un año. Los grupos eran comparables en las características basales que incluían: características demográficas, carga viral, CD4, tiempo de tratamiento previo con análogos de nucleósidos y con pautas de TARGA, y alteraciones metabólicas y de morfología corporal.

No hubo diferencias significativas en el fallo del tratamiento (proporción de pacientes con $CV > 200$ copias/mL o con cambios de tratamiento) entre las tres ramas a los 12 meses de seguimiento (análisis por intención de tratar). Sin embargo, en el grupo tratado con ABC se registró el mayor número de fallos virológicos (10,7% ABC vs. 5,1% NVP vs. 3,2% EFV, $p=0,019$), mientras que los pacientes que recibían NVP y EFV presentaron mayor proporción de suspensión del tratamiento por toxicidad (6,0% ABC vs. 16,7% NVP vs. 16,6% EFV, $p=0,006$).

Se realizó un subestudio de alteraciones metabólicas y cambios corporales en 92 pacientes (40), habiéndose presentado recientemente los datos preliminares tras seis meses de seguimiento. Basalmente y cada tres meses se evaluaron en ayunas parámetros lipídicos y del metabolismo de glucosa: colesterol, HDL, LDL, triglicéridos, insulina, péptido-C y glucosa. La evaluación del estado de resistencia a la insulina se realizó a través del cálculo de HOMA, y de los cambios corporales a través de la observación clínica, antropometría y DEXA.

No existían diferencias en las características basales de los pacientes asignados a los tres grupos de tratamiento. Los pacientes con lipodistrofia (55%) presentaban niveles superiores de insulina (153 vs 108 pmol/L), y un mayor estado de resistencia a la insulina (HOMA: 5.22 vs 3.37). De estos pacientes, 85% presentaban signos de lipodistrofia moderada a severa —principalmente alteraciones mixtas de acúmulo de grasa y lipoatrofia— determinado a través de una valoración graduada (0-4) por el enfermo, distribuyéndose uniformemente en los tres grupos de tratamiento.

Durante el seguimiento, once pacientes presentaron efectos adversos: en la rama de EFV: cinco toxicidad de SNC y dos hipertrigliceridemia severa; en NVP: 4 rash.

Los pacientes que no presentaban lipodistrofia obtuvieron una mejoría metabólica más importante que los que presentaban lipodistrofia.

En los pacientes que recibían NVP se obtuvo una mejoría más importante de las alteraciones lipídicas: mayor aumento de HDL, y reducción del cociente colesterol total/HDL y de triglicéridos, y tendencia a la

Cambios metabólicos y corporales en pacientes que "simplifican" el tratamiento antirretroviral

reducción de insulina y HOMA (Figura 3 y 4). Con EFV también se elevó la HDL mientras que con ABC si bien el colesterol total se redujo de forma significativa, fue a expensas de LDL pero también de HDL. Al igual que en estudios previos, no hubo cambios significativos en la lipodistrofia.

Sustitución de análogos de nucleósidos

Se ha postulado que los análogos de nucleósidos jugarían un papel en el desarrollo de lipodistrofia a través de un mecanismo de toxicidad mitocondrial. Aunque es un tema controvertido, algunos autores han sugerido que d4T podría causar con mayor frecuencia este síndrome y ello explica recientes estudios en los que se ha intentado evaluar la posibilidad de mejoría de los cambios corporales al sustituir este antirretroviral por zidovudina o abacavir. Mc Comsey y cols (41) observaron un aumento en el porcentaje de grasa de brazos y piernas aunque sólo objetivable por DEXA, mientras que John y cols (42) hallaron un aumento de peso. Lamentablemente no se evaluó la lipoatrofia facial que es el aspecto más preocupante desde el punto de vista estético y psicológico. En nuestra experiencia y en la de otros grupos, cuando dicha complicación está bien establecida y es severa, no parece responder a cambios en el tratamiento, al menos tras 12-24 meses.

Conclusiones

Las pautas de TARGA que incluyen IP son muy eficaces pero una de sus principales limitaciones es el desarrollo de alteraciones metabólicas y probablemente contribuyen también a la aparición del complejo síndrome de lipodistrofia.

La estrategia de simplificación del tratamiento antirretroviral, sustituyendo el IP por un INNTI o por abacavir permite mantener la supresión viral, facilitar la adherencia al tratamiento mediante la utilización de pautas más sencillas, y mejorar de forma notable las alteraciones metabólicas, especialmente con el descenso de los niveles de colesterol y triglicéridos.

Existen ciertas diferencias entre las distintas opciones en términos de eficacia virológica y beneficios metabólicos. Mientras que abacavir es menos efectivo en pacientes que han recibido previamente al TARGA pautas de mono o biterapia con análogos de nucleósidos, los pacientes tratados con nevirapina presentan una mejoría metabólica más consistente con un patrón

"cardioprotector", con aumento de HDL, de la relación HDL/colesterol total, e incluso de triglicéridos en algunos estudios. Efavirenz también eleva los niveles de HDL pero los resultados hasta ahora han sido más variables y en algunos trabajos incluso se ha observado aumento de triglicéridos.

La compleja patogenia del síndrome de lipodistrofia probablemente explica la escasa reversibilidad de los cambios corporales en los estudios en los que se sustituye el IP.

Bibliografía

1. Palella F, Delaney K, Moorman A, 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.
2. Mellors J, Munoz A, Giorgi J, et al. Plasma viral load and CD4 + lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997; 126: 946-954.
3. Ferrer E, Consiglio E, Podzamczar D, et al. Analysis of discontinuation of protease inhibitor therapy in routine clinical practice. *Scan J Infect Dis* 1999; 31: 495-499.
4. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann G, Chisholm D, Cooper D. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999; 353: 2093-2099.
5. Carr A. HIV protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 135-142.
6. Martinez E, Mocroft A, García-Viejo M, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1 infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357: 592-598.
7. Duran S, Saves M, Spire B, et al. Failure to maintain long-term adherence to highly active antiretroviral therapy: the role of lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15: 2441-2444.
8. Fatkenheuer G, Rockstroh J, Salzberg B, et al. Virologic treatment failure of protease inhibitor therapy in an unselected cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: 1402-1403.
9. Montaner J, Reiss P, Cooper D, et al. A randomized double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine, and zidovudine for HIV-infected patients: the INCAS Trial. Italy, the Netherlands, Canada and Australia study. *JAMA* 1998; 279: 930-937.
10. Podzamczar D, Ferrer E, Consiglio E, et al. A randomized clinical trial comparing nelfinavir or nevirapine associated to ZDV/3TC in HIV-infected naive patients (THE COMBINE STUDY). *Antiviral Therapy* (en prensa)
11. Staszewski S, Morales-Ramirez J, Tashima K, et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865-1873.
12. Staszewski S, Keiser P, Gathe J, et al. Comparison of antiviral response with abacavir/combivir to indinavir/combivir in therapy-naive adults at 48 weeks (CNA 3005). 39° ICAAC, San Francisco 1999. Abstract 505.
13. van der Valk M, Gisolf E, Reiss P, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15: 847-855.
14. Mallal S, John M, Moore C, James I, McKinnon B. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to sub-



- cutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14: 1309-1316.
15. Saves M, Chene G, Suissa S. Lipodystrophy and nucleoside analogue therapy in HIV-infected patients: important question, few valid answer. *JAIDS* 2000; 25: 96-97.
 16. Bogner J, Vielhauer V, Beckmann R, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *JAIDS* 2001; 27: 237-244.
 17. St Marc T, Touraine J. The effects of discontinuing stavudine therapy on clinical and metabolic abnormalities in patients suffering from lipodystrophy. *AIDS* 1999; 13: 2188-2189.
 18. Saint Marc T, Partisani M, Poizor-Martin I, et al. Fat distribution evaluated by computed tomography and metabolic abnormalities in patients undergoing antiretroviral therapy: preliminary results of the LIPOCO study. *AIDS* 2000; 14: 37-49.
 19. Carr A, Thorisdottir A, Samaras K, et al. Reversibility of protease inhibitor lipodystrophy syndrome on stopping PI and switching to nelfinavir. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999. Abstract 641.
 20. Martinez E, Lozano L, Conget I, et al. Reversion of lipodystrophy after switching HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999; 13: 805-810.
 21. Tebas P, Yarashesky K, Powderly W, et al. A prospective open-label pilot trial of maintenance nevirapine-containing regimens in patients with undetectable viral loads on protease inhibitors regimens for at least 6 months. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco 2000. Abstract 45.
 22. Barreiro P, Soriano V, Blanco F, Casimiro C, de la Cruz J, González-Lahoz J. Risk and benefits of replacing protease inhibitors by nevirapine in HIV-infected subjects under long-term successful triple combination therapy. *AIDS* 2000, 14: 807-812.
 23. Ruiz L, Negro E, Domingo P, et al. Clinical, virological and immunological benefit of switching the protease inhibitor by nevirapine in HAART-experienced patients suffering lipodystrophy: 48-weeks follow-up. *JAIDS* 2001; 27: 229-236.
 24. Moyle G, Baldwin C, Dent N, et al. Management of indinavir-associated metabolic changes by substitution with efavirenz in virologically controlled HIV-1 persons. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago 1999. Abstract 669.
 25. Negro E, Cruz L, Paredes R, et al. Virological, immunological and clinical impact of switching from protease inhibitors to nevirapine or to efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection and long-lasting viral suppression. *Clin Infect Dis* 2002 ;34: 504-510.
 26. Viciano P, Alarcon A, Martin D, et al. Partial improvement of lipodystrophy after switching from HIV-1 protease inhibitor to Efavirenz. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco 2000. Abstract 48.
 27. Estrada V, De Villar N, Martinez-Larrad T, Téllez M, Serrano-Ríos M. Switching to Efavirenz from protease inhibitor-based therapy does not improve insulin resistance after one year in HIV patients with lipodystrophy syndrome. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 671.
 28. Rozembaum W, Adda N, Nguyen T, et al. Prospective follow-up substitution of protease inhibitor for efavirenz in patients with HIV-related lipodystrophy syndrome. 1st International Workshop on Adverse Drugs Reactions and Lipodystrophy in HIV. San Diego, 1999.
 29. Bonnet E, Lepec R, Bluteau M, et al. Evolution of lipodystrophy syndrome and lipidic profile in HIV patients after switching from protease inhibitor to Efavirenz. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco 2000. Abstract 49.
 30. Martinez E, García-Viejo M, Blanco JL, et al. Impact of switching from Human Immunodeficiency Virus-1 protease inhibitor to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1266-1274.
 31. Harris M, Larsen G, Montaner J, et al. Replacing protease inhibitor for efavirenz for management of protease inhibitor toxicity. 1st International Workshop on Adverse Drugs Reactions and Lipodystrophy in HIV. San Diego, 1999.
 32. Martinez E, Romeu J, García-Viejo M, et al. An open randomized study on the replacement of HIV-1 protease inhibitors by efavirenz in chronically suppressed HIV-1 infected patients with lipodystrophy. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 668.
 33. Clumeck N, Goebel F, Rozenbaum W, et al. Simplification with abacavir-based triple nucleoside therapy versus continued protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients with undetectable plasma HIV-1 RNA. *AIDS* 2001; 15: 1517-1526.
 34. Katlama C, Fenske S, Gazzard B, Lazzarin A. TRIZAL: a randomized comparative study of switch to TRIZIVIR compared to HAART in patients successfully treated with HAART. 41th ICAAC. Chicago 2001. Abstract 671.
 35. Opravil M, Hirschel B, Lazzarin A, et al. A randomized trial of simplified maintenance therapy with abacavir, lamivudine and zidovudine in human immunodeficiency virus infection. *JID* 2002 (en prensa).
 36. Casado JL, Arrizabalaga J, Antela A, et al. Long-term efficacy and tolerance of switching the protease inhibitor for non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: A 52 week, multicentre, prospective study. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago 2001. Abstract 673.
 37. van de Valk M, Kastelein J, Murphy R, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001; 15: 2407-2414.
 38. Fisac C, Virgili N, Ferrer E, et al. Metabolic and anthropometric changes observed in HIV-infected patients treated with Combivir (ZDV/3TC) plus nelfinavir or nevirapine (a substudy of the COMBINE study). 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires, Argentina, 2001; Abstract 506.
 39. Martinez E, Podzamczar D, Ribera E, et al. Switching protease inhibitors to Nevirapine, Efavirenz or Abacavir: A randomized, multicentre, open-label, simplification trial. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002. Abstract LB17.
 40. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. A randomized trial of metabolic and body composition changes in patients switching from PI-containing regimens to Abacavir, Efavirenz or Nevirapine. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002. Abstract 699.
 41. Mc Comsey G, Lonerga T, Fisher R, et al. Improvements in lipodystrophy are observed after 24 weeks when stavudine is replaced by either abacavir or zidovudine. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002. Abstract 701.
 42. John M, James I, McKinnon, et al. A randomised, controlled, open-label study of revision of antiretroviral regimens containing stavudine (d4T) and/or a protease inhibitor (PI) to zidovudine (ZDV)/lamivudine (3TC)/abacavir (ABC) to prevent or reverse lipodystrophy: 48-week data. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002. Abstract 700.

.....

Summary

The introduction of the highly active antiretroviral therapy (HAART), which occurred in 1996 and included protease inhibitors (PIs), has substantially modified the evolution of HIV infections and has attained a dramatic decrease in mortality and in the incidence of opportunistic diseases prompted by the infection (1,2). However, the enormous advantages of these therapies must be balanced with a series of significant inconveniences, such as the complexity of its patterns, including a high number of pills and a considerable toxicity both in the short and long term (3), as well as metabolic alterations and lipodystrophia (4-6). All the above hinders adherence (7) and leads daily practice to therapeutic failures in a high percentage of the patients (8).

Fortunately, during the last 4 years, the therapeutic arsenal against HIV has been enhanced with new potent drugs that are, in general, well tolerated and whose doses are simpler: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), nevirapine and efavirenz, plus a new nucleoside analog (NA), abacavir (9-12). At the same time, a so-called «simplification» strategy has started to be applied in patients with prior experience in PI-plus-2 NA therapy, consisting in replacing PIs by nevirapine, efavirenz or abacavir.

Cambios metabólicos y corporales en pacientes que "simplifican" el tratamiento antirretroviral

TABLA 1 Resumen de los principales estudios aleatorizados de simplificación

	Diseño	Resultados	Observaciones
Ruiz L. <i>JAIDS 2001; 27:229-236(23).</i>	-Prospectivo, abierto, multicéntrico. -IP (n=29) vs. NVP (n=31). -Evaluación de cambios corporales: antropometría y DEXA.	Disminución significativa en los niveles de colesterol y triglicéridos en ayunas a las 48 semanas de seguimiento Mejor adherencia y cambios en calidad de vida en los pacientes tratados con NVP. No se observaron cambios significativos en la composición corporal.	-No se conoce la severidad de la lipodistrofia en los pacientes.
Martínez E. <i>8th CROI. Chicago 2001. Abst 668(30).</i>	-Prospectivo, abierto. -IP (n=47) vs. EFV (n=46) en pts con lipodistrofia. -Evaluación ecográfica de grasa regional.	Mejoría significativa en los niveles de HDLc e insulín-resistencia a los 12 meses de seguimiento en los pacientes tratados con EFV. Mejoría en los parámetros de acúmulo de grasa central, progresión de lipoatrofia en el grupo con EFV.	
Clumeck N. <i>AIDS 2001; 15:1517-1526 (33).</i>	-Prospectivo, abierto, multicéntrico. -IP (n=106) vs. ABC (n=105).	La proporción de pacientes con hipertrigliceridemia (TG>2.3 mmol/L) e hipercolesterolemia (Colesterol>5.2 mmol/L) disminuyó significativamente en los pacientes tratados con ABC al año de seguimiento; 47% a 26% en el grupo ABC y 36% a 29% en el grupo con IP, en el caso de hipertrigliceridemia y de 61% a 30% vs 66% a 48% en el caso de hipercolesterolemia.	-Los valores de lípidos no se realizaron en ayunas. -No se determinaron sub-fracciones de lipoproteínas. -No se evaluaron cambios corporales.
Katlama C. <i>41th ICAAC Abs 671 (34).</i>	-Prospectivo, abierto, multicéntrico. -IP (n=103) vs. TRIZIVIR (n=106).	Mayores reducciones en los niveles de colesterol y triglicéridos a las 48 semanas de seguimiento en los pacientes tratados con ABC.	-No se conocen sub-fracciones de colesterol. -No se reportan datos de antropometría.
Negredo E. <i>CID 2002;34: 504-510 (25).</i>	-Prospectivo, abierto. IP (n=26) vs. NVP (n=26) vs. EFV (n=25). -Determinaciones en ayunas de triglicéridos, colesterol y sub-fracciones: HDLc y LDLc. -Evaluación de cambios corporales mediante DEXA y antropometría.	Sólo el grupo tratado con NVP obtuvo una mejoría significativa en los niveles de triglicéridos y colesterol a los 12 meses de seguimiento. La disminución en los valores de colesterol ocurrió a expensas de cambios en los valores de LDLc. Los pacientes tratados con EFV aumentaron sus niveles promedio de triglicéridos a partir del 9º mes alcanzando niveles por encima de los valores normales. No se reportaron cambios en la composición corporal.	-No se conoce la proporción de pacientes con lipoatrofia y acumulación de grasa.
Fisac C. <i>9th CROI 2002. Abst 699(40).</i>	-Prospectivo,abierto,multicéntrico (Sub-estudio metabólico del NEFA). -NVP (n=30) vs. EFV (n=33) vs. ABC (n=29). -Determinaciones en ayunas de triglicéridos,colesterol, HDLc, LDLc, péptido-C e insulina. -Cálculo de insulín- resistencia, HOMA. -Antropometría y DEXA . -Datos preliminares a 6 meses.	55% de los pacientes presentaban lipodistrofia, predominantemente mixta. La mayoría (88%) entre moderada y severa. El grupo total mostró una mejoría significativa en los niveles de colesterol y las sub-fracciones, siendo más importante en pacientes sin lipodistrofia. Los pacientes tratados con NVP presentaron una mejoría más importante en términos de HDLc y triglicéridos, y una proporción mayor de pacientes sin alteraciones lipídicas. Los pacientes tratados con ABC redujeron significativamente los valores de colesterol, a expensas de reducción en LDLc pero también de HDLc.	-Pocos cambios antropométricos a los 6 meses de tratamiento.

Trasplante hepático en pacientes infectados por el HIV

Miro JM*, Caston JJ†, Laguno M‡ y Torre-Cisneros J§

Resumen

La introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en Europa y Norteamérica ha conducido en los últimos años a una dramática disminución de la morbi-mortalidad asociada a la infección HIV. La mortalidad por sida ha descendido de 30 por 100 personas año en 1995 a 3 por 100 personas año en 1997. Esta disminución de mortalidad es atribuible al uso del TARGA (1,2)

Como consecuencia de este alargamiento de la supervivencia se producirá un incremento de las complicaciones derivadas de enfermedades crónicas comunes o derivadas de las co-infecciones por los virus de las hepatitis B (HBV) y C (HCV) que conducen al fallo de algún órgano, y en consecuencia es previsible que cada vez más frecuentemente se considere el trasplante de órgano sólido (TOS) como una alternativa terapéutica. Desafortunadamente la mortalidad de causa hepática no ha hecho sino aumentar en estos años, llegando a ser en la actualidad una de las causas más frecuentes de muerte en estos pacientes (tabla 1), debido a la gran incidencia de co-infección por virus hepatotropos (HCV y/o HBV) en los pacientes infectados por el HIV que adquirieron la infección por la drogadicción (3-7). En los pacientes con enfermedad hepática terminal (EHT), el trasplante hepático (TOH) es la única alternativa terapéutica.

*Consultor, Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Profesor Asociado de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona. † Médico Residente. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ‡ Investigador Asociado, Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic - IDIBAPS. Barcelona. §Facultativo Especialista de Área. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. Correspondencia: JM^a Miró. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic Universitari. Villarroel, 170. 08036-Barcelona. Tel. 93-2275586; Fax. 93-4514438; Email: miro@medicina.ub.es.

Trasplante hepático en pacientes infectados por el HIV

Tabla 1. Mortalidad hepática en los pacientes infectados por el HIV en la era TARGA (3-7).

Pais [Ref.]	Era pre-TARGA (<1996)		Era TARGA (1996-2002)	
	%	Año	%	Año
Europa				
- Brescia (Italia) [3]	13%	1987	35%	1996
- Madrid (España) [4]	5%	1991-95	45%	2000
- Barcelona (España) [5]	8%	1997	30%	2000-01
- Francia [6]	2%	1995	8%	1997
US				
- Boston, MA [7]	11%	1991	50%	1998-99

Introducción

En la actualidad, debido al eficaz control de la replicación del HIV que se consigue con el TARGA, a la reconstitución inmune subsiguiente y a la mejoría de pronóstico de la infección por el HIV a largo plazo (8,9), no se debe considerar la infección HIV como una contraindicación al trasplante hepático. Sin embargo, hasta hace poco tiempo, la posibilidad de trasplantar a estos pacientes no era considerada por la mayoría de centros trasplantadores americanos o canadienses, tal como se ha observado en encuestas recientes (10,11), probablemente por el desconocimiento de la verdadera eficacia de esta medida terapéutica y/o por el temor a una potencial disminución de donaciones de órganos. En los últimos tres años se ha generado un intenso debate y un profundo análisis de los aspectos éticos, legales y médicos de rodeaban al TOS en los pacientes infectados por el HIV, que han motivado excelentes revisiones que recomendamos a nuestros lectores (12-17). Sin embargo, en el año 2002 se ha generado la suficiente evidencia científica de que el TOH en los pacientes HIV es eficaz y seguro y que por tanto puede constituir una alternativa terapéutica válida para los pacientes que lo precisen.

En este capítulo revisaremos los datos de TOH en pacientes infectados por el HIV que se generaron antes de 1996, fecha en la que se instauró el TARGA, los trasplantes que se han efectuado en los últimos cinco años, la era moderna del tratamiento antirretroviral (1997-2003), los criterios que, en base a la evidencia científica, deben tener estos pacientes para poder ser trasplantados y los problemas médicos que se generan en estos pacientes con una EHT antes y después del trasplante.

Trasplante hepático (TOH) en la era pre-TARGA (antes de 1996)

Los casos de TOH en pacientes infectados por el HIV antes de la aparición del TARGA son muy escasos y reúnen tanto pacientes que se trasplantaron ya infectados por el HIV como pacientes que adquirieron el HIV en el trasplante (18-25).

La mayor experiencia procede de la Universidad de Pittsburgh (18,19), que en 1990 comunicó una serie de 25 pacientes infectados por el HIV sometidos a TOS, en 15 casos de TOH, en cinco de trasplante cardíaco y en cinco de trasplante renal. Con respecto a los trasplantados hepáticos, ocho pacientes se infectaron por el HIV tras el trasplante. Los pacientes recibieron un tratamiento inmunosupresor con ciclosporina y no recibieron TARV. Siete de los quince trasplantados hepáticos estaban vivos en el momento de la publicación (1990) tras un seguimiento medio de 4,5 años post-trasplante. Un 13% de casos estaban vivos a los 12 años. Tres de los ocho fallecimientos se atribuyeron a infecciones oportunistas, en ocasiones difíciles de diferenciar de las infecciones relacionadas con la inmunosupresión. La supervivencia de los pacientes infectados por el HIV fue inferior a los no HIV, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

En 1994 se publicó una serie francesa (1985-87) de once pacientes infectados por el HIV sometidos a TOH (24) que se infectaron perioperatoriamente del HIV. Los pacientes recibieron un tratamiento inmunosupresor con ciclosporina, azatioprina y corticoides y/o no recibieron TARV o recibieron monoterapia con zidovudina. Tras 52 meses de seguimiento, siete habían fallecido. Las causas de la muerte fueron el sida y el rechazo crónico en dos casos y la cirrosis por HCV, una infección aguda por el HIV y una superinfección por el HDV en un caso. El descenso de los linfocitos CD4 fue más rápido que en otros pacientes HIV. La supervivencia a los 7 años fue del 36%, inferior a la de los pacientes no HIV (70%). Sin embargo, tres pacientes infectados por el HIV estaban vivos después de 90 meses tras el trasplante.

En 1998 se publicó una serie inglesa (1982-1996) de TOH seis pacientes hemofílicos infectados por el HIV, cuatro de ellos co-infectados por el HCV (25). La supervivencia al año y a los 3 años de un 67% y 23% respectivamente. En los 20 hemofílicos HIV negativos la supervivencia al año y a los 3 años fue del 90% y 83% respectivamente.

Finalmente, Schwarz A et al (26) revisaron la progresión a sida en cincuenta y tres pacientes infectados por el HIV con TOS según el tipo de inmunosupresión. La

progresión a sida a los 5 años en los cuarenta pacientes que recibieron un régimen con ciclosporina fue del 31%, mientras que en los trece pacientes que no recibieron ciclosporina fue del 90% ($p=0,001$).

Conclusiones

Las conclusiones de la era pre-TARGA son limitadas. Hay que tener en cuenta, que muchos casos se infectaron por el HIV como consecuencia del trasplante, que no había TARV o este era subóptimo (monoterapia con zidovudina) y que no había información virológica y existían pocos datos inmunológicos. En comparación con series históricas de pacientes sin infección por el HIV, la supervivencia de los pacientes trasplantados con infección por el HIV era menor que en los pacientes no infectados, aunque algunos casos vivieron más de 10 años. La causa de la muerte fue debida en gran parte a las infecciones oportunistas relacionadas con el sida.

Trasplante hepático en la era del TARGA (1996-2003)

Tras la introducción de las terapias TARGA, se han ido comunicando cada vez más frecuencia casos aislados o pequeñas series de casos de TOH en Norteamérica y Europa en pacientes co-infectados por el HCV y en menor medida por el HBV (17,27-36). Los casos trasplantados se resumen en la tabla 2.

Los primeros casos publicados (27-29) recogen casos aislados de TOH en órgano sólido, se trata de dos hemofílicos coinfectados por HCV y HIV con CD4 de 160 y 287 células/ μL respectivamente. Ambos tuvieron un curso clínico favorable al año de seguimiento, tanto desde el punto de vista del injerto (en un caso, recidiva del HCV con hepatitis crónica leve al año) como desde el punto de vista del control del HIV (27,28). El tercer caso es una hepatitis fulminante por HBV, diagnosticado de infección HIV en el estudio pretrasplante, con una evolución favorable 27 meses tras el trasplante, sin indicación de terapia antirretroviral a pesar de la inmunosupresión, con CD4 normales y viremia HIV inferior a 80 copias/ml (29).

Prachalias et al (30) y posteriormente Boyd et al (31) actualizan en el año 2001 una serie de siete casos (1995-2000) sometidos a TOH en el Reino Unido. Cuatro casos tenían una cirrosis por el HCV (tres eran hemofílicos) y tres con una infección por el HBV (dos con hepatitis fulminante). Un paciente había tenido una neumonía por *P. carinii* un año antes del trasplante. Antes del TOS, todos tenían una cifra de linfocitos CD4 >100 células/ μL ($124->500$ células/ μL). Solo uno de los tres pacientes con determinación de la CV del HIV en plasma tenía una carga viral indetectable. No hubo mortalidad operatoria. La inmunosupresión se realizó con corticoides y tacrolimos o ciclosporina. Todos los pacientes con HCV murieron entre 3 y 25 meses posttrasplante por recurrencia del HCV. Dos de ellos recibieron interferón-alfa y ribavirina. Los tres pacientes con HBV están vivos 3, 13, y 33 meses postrasplante.

Tabla 2. Casos de trasplante hepático en pacientes infectados por el HIV en la era del TARGA (17,25-35,37)

Autor (referencia)	Año	País	Número de casos	Virus	Seguimiento (meses)	Evolución
Ragni et al. [27]	1999	U.S.	1	HCV	5	Vivo
Schliefer et al. [28]	2000	Alemania	1	HBV	27	Vivo
Gow et al. [29]	2001	U.K.	1	HCV	12	Vivo
Prachalias & Boyd [30,31]	2001	U.K.	4	HCV	3-25 (rango)	Todos muertos
			3	HBV	3-33 (rango)	Todos vivos
Bonham et al. [32]	2001	U.S.	6	HCV, 5 casos; FHF (PI), 1 caso	18 (media)	2 muertos, 4 vivos
Didier et al. [33]	2002	Francia	7	HCV 1	2,8 (media)	1 muerto, 5 vivos
Neff et al. [17]	2002	U.S.	3	HBV	21, 27, 38	Todos vivos
			3	HCV	12, 19, 20	
Radecke et al. [34]	2002	Alemania	5	HCV, 3; HBV, 1; HCV + HBV +HDV, 1	15,6 (media)	1 muerto, 4 vivos
Roland et al. [35]	2002	Multinacional	19	Mayoría HCV	10,5 (media)	4 muertos, 15 vivos
España [37]	2002	España	5	HCV	2, 3, 5, 6, 12	1 muerto, 4 vivos

U.S.: Estados Unidos; U.K.: Reino Unido.

Trasplante hepático en pacientes infectados por el HIV

Todos recibieron lamivudina e inmunoglobulinas frente al HBV. Los tres toleran el TARGA con recuentos de linfocitos CD4 > 200 células/μL y una carga viral en plasma indetectable (<400 copias/mL). Ninguno desarrolló complicaciones relacionadas con el HIV.

Ese mismo año Bonham et al (32) comunicaron la evolución de 6 pacientes sometidos a TOH, 5 por HCV y 1 por una hepatitis fulminante por inhibidores de proteasa en la Universidad de Pittsburgh. Ninguno tenía criterios de sida y la cifra de CD4 fue mayor de 100-200 células/μL en todos ellos. Fallecieron dos casos, uno por complicaciones del post-trasplante inmediato y otro por un rechazo agudo debido a infradosificación de tacrolimus por abandono del tratamiento con un inhibidor de la proteasa. Sobreviven 4 pacientes con una mediana de seguimiento de 17,5 meses. Dos casos tuvieron una recidiva del HCV que fue tratada con interferon y ribavirina con buena respuesta. Dos casos padecieron una infección por citomegalovirus, uno tuvo una antigenemia positiva sin expresión clínica y otro una neumonitis. El TARGA fue bien tolerado, con recuentos de linfocitos CD4 > 200 células/μL y una carga viral en plasma indetectable (<200 copias/mL). Ninguno desarrolló complicaciones relacionadas con el HIV.

Por otra parte, Neff et al (Miami) publicaron en el año 2002 (17) la evolución de siete pacientes inicialmente incluidos en lista de TOH aunque sólo seis fueron finalmente trasplantados. Uno de ellos falleció de sepsis fulminante en espera del trasplante. Se trataban de tres pacientes con HBV y otros tres con HCV. Cinco de los pacientes estaban recibiendo TARGA antes del trasplante, el sexto con una hepatitis fulminante lo comenzó después del trasplante. Antes del trasplante todos menos un paciente tenían más de 100 linfocitos CD4/μL (99-500 células/μL) y los tres que tenían carga viral del HIV en plasma, esta era indetectable. Los pacientes recibieron un régimen inmunosupresor con tacrolimus. Tres pacientes presentaron un rechazo agudo que fue controlado con corticoides en tres casos y OKT3 en un caso. Los pacientes con HBV recibieron lamivudina aunque uno presentó recurrencia HBV. Dos de los tres pacientes con HCV tuvieron una recurrencia del HCV a los 2 y 4 meses postrasplante recibiendo tratamiento con interferon pegilado y ribavirina. La tolerancia al TARV fue buena en todos los casos. La cifra de linfocitos CD4 disminuyó el primer mes postrasplante, recuperándose a partir del cuarto mes, siendo en todos superior a 200 linfocitos CD4/μL (240-1084 células/μL). Sólo un paciente presentó un pequeño rebote de la CV en plasma que se controló con un cambio de TARV. Todos los pacientes están vivos con una mediana de seguimiento de 20 meses (12-38 meses).

Didier et al (33) han comunicado los resultados de una serie de siete trasplantes hepáticos efectuados en Francia entre 1999 y 2002 en pacientes coinfectados por HIV y HCV, los cuales presentaban replicación del HIV controlada previamente al trasplante y una media de 275 linfocitos CD4/μL (100-500 células/μL). Tres pacientes recibieron un hígado dominó, dos de donante vivo y otros dos de cadáver. El régimen inmunosupresor incluía tacrolimus. Un paciente presentó un rechazo agudo y otro toxicidad por tacrolimus por las interacciones farmacocinéticas con los inhibidores de la proteasa. Un paciente ha fallecido a los 4 meses por toxicidad del TARGA y recurrencia del HCV. Los que han sobrevivido tienen una media de seguimiento de 13 meses (3-30 meses). La carga viral del HIV ha permanecido indetectable en cinco casos. Un paciente ha desarrollado una candidiasis esofágica. Todos los pacientes se ha reinfectado por el HCV en los primeros 3 meses post-trasplante, requiriendo un tratamiento con interferon y ribavirina.

Radecke et al (34) han comunicado la experiencia de una serie de cinco trasplantes hepáticos efectuados en Alemania entre 1998 y 2001. Tres tenían una infección por el HCV, otro por el HBV y otro por el HCV, HBV y HDV. Cuatro pacientes estaban siendo tratados con TARGA antes del trasplante. La media de seguimiento post-trasplante es de 16 meses (3-45 meses). Un paciente falleció a los tres meses por trombosis recurrente de la arteria hepática. El resto de pacientes se re-infectó por el HCV una media de 5 meses post-trasplante, requiriendo un tratamiento con interferon y ribavirina. Un paciente tuvo un rechazo agudo. Dos pacientes tuvieron una infección por CMV. La media de linfocitos CD4 en el último control fue de 288 células/μL (81-370 células/μL). La carga viral del HIV en plasma fue indetectable (<50 copias/mL) en tres de ellos.

Si analizamos la evolución global de los casos que permiten un seguimiento individual, se han trasplantado como mínimo siete pacientes con una infección por el HBV, permaneciendo todos ellos vivos y habiendo llegado alguno hasta los 3 años post-trasplante. Con respecto al HCV, se han trasplantado como mínimo diecisiete pacientes, permaneciendo doce vivos (70,5%), habiendo llegado alguno hasta los 2 años post-trasplante.

Roland et al (35), que coordina un estudio ambispectivo de TOS, presentó en la Conferencia Mundial de sida de Barcelona del año 2002, la evolución de 18 casos de TOH de ocho hospitales de americanos (alguno de ellos pertenece a las series previas). La supervivencia global del injerto y de los pacientes HIV al año del trasplante fue del 83% y 92% respectivamente. Estas cifras son similares a las que tienen los pacientes no HIV de la base UNOS (*United Network for Organ*

Sharing), que presentan unas cifras de supervivencia del injerto y de los pacientes del 81% y 88% respectivamente. Por otra parte, Ragni et al (36), recogiendo el seguimiento de veintitres pacientes trasplantados entre 1997 y 2001 en cinco centros americanos y europeos (algunos de ellos publicados), observó una mortalidad global del 30% (siete casos) tras una mediana de seguimiento de 15 meses (1-49 meses). Los factores asociados a incremento de mortalidad de manera significativa fueron, la infección por el HCV como causa de la hepatopatía (la mayoría de casos eran hemofílicos) y la intolerancia al TARGA tras el trasplante. Como consecuencia, el grupo de pacientes que falleció tenía menos linfocitos CD4 (238 versus 256 células/μL) y una mayor proporción de casos con carga viral detectable (40% versus 6%).

Trasplante Hepático (TOH) en España (2002)

En España, el primer paciente infectado por el HIV que recibió un TOH fue en Enero del 2002 (37). Desde entonces se han trasplantado cuatro casos más, cuatro en Barcelona y uno en Madrid (Organización Catalana de Trasplante -OCATT- y Moreno S, comunicación personal). Todos eran varones, ex drogadictos infectados por el HCV. Un paciente falleció a los 3 meses del trasplante. Los cuatro restantes están vivos una mediana de 6 meses tras el trasplante (2-12 meses).

Conclusiones

En la era TARGA (1996-2003) se ha acumulado una mayor experiencia clínica del TOH en los pacientes HIV que permite sacar las siguientes conclusiones: 1) La mayor parte de instituciones han utilizado criterios de HIV similares: ausencia de criterios de sida, cifra de linfocitos CD4 >100-200 células/μL y una carga viral del HIV en plasma indetectable o con la posibilidad de administrar antirretrovirales eficaces en el periodo post-trasplante; 2) No ha habido mortalidad hospitalaria y la supervivencia al año es similar a la de los pacientes HIV negativos; 3) El riesgo de infecciones oportunistas no ha aumentado con el tratamiento inmunosupresor; 4) El TARV ha permitido un buen control virológico e inmunológico de la infección por HIV y ha evitado a progresión clínica de la infección. Sin embargo, origina importantes interacciones farmacocinéticas con los inmunosupresores, que pueden causar rechazo o toxicidad, y toxicidad; 4) La re-infección por el HCV es casi universal, siendo la causa más importante de mortalidad en estos pacientes por progresión de la enfermedad hepática. No hay mucha experiencia de la eficacia del interferon pegilado y la ribavirina; y 5) Con la profilaxis con inmunoglobulina específica frente al HBV y la lamivudina se ha evitado en la mayor parte de casos la reinfección por el HIV. El tenofovir ha sido eficaz para aquellos pacientes con cepas resistentes a la lamivudina.

Tabla 3. Criterios de inclusión en la lista de trasplante hepático en relación con el HIV (17, 32-35).

A. Pacientes infectados por el HIV sin criterios de TARV.

— Pacientes infectados por el HIV con una cifra de linfocitos CD4 >350 /uL

B. Pacientes infectados por el HIV con criterios de TARV.

— No haber tenido sida (salvo tuberculosis).

— Tener una cifra de linfocitos CD4 >100 cels/mm³.

— Tener una carga viral plasmática (RNA HIV-1) en el momento de la inclusión en la lista de espera <200 copias/mL o tener opciones válidas de TARV en el postrasplante.

C. Criterios generales y en relación con la conducta de riesgo

— Abstinencia a drogas durante al menos 2 años.

— No consumo de alcohol durante al menos 6 meses.

— Evaluación psicológica y psiquiátrica favorable.

— Comprender la técnica y las obligaciones que el TOS comporta.

— Tener soporte social.

— En mujeres, no estar embarazadas.

Criterios de TOH en los pacientes HIV

En este apartado revisaremos los criterios de TOH en los pacientes con infección por el HIV, que se resumen en la tabla 3, y que dependen fundamentalmente de dos aspectos, por un lado de la situación clínica, inmunológica y virológica de la infección por HIV; y por otro, de las características psicosociales de los receptores del órgano. La mayoría de los candidatos al TOH son antiguos drogadictos, con una situación personal, socio-familiar y socio-laboral complicadas, que requieren de una evaluación adicional por expertos en drogodependencia y alcohol, psiquiatría y trabajo social antes de ser incluidos en las listas de trasplante. Por tanto, en el equipo de evaluación de estos pacientes, deben estar los especialistas del TOH, especialistas en infecciones y sida y los expertos anteriormente comentados.

Criterios de la infección por HIV

Criterios clínicos

La mayoría de grupos (17,32-35) consideran que los pacientes que han padecido sida clínico, es decir, algún evento C definitorio de sida deben ser excluidos, por el mayor riesgo de reactivación de infecciones oportunistas y tumores en el periodo post-TOH. En España, la tuberculosis se ha considerado una excepción, por su elevada frecuencia, por ser la primera infección oportunista en los pacientes infectados por el HIV y/o diagnosticarse en ocasiones con una inmunosupresión moderada (> 200 linfocitos CD4/ μ L) (38). Por otra parte, la presencia de un complejo demencia sida, constituye un diagnóstico neuropsiquiátrico relacionado con la enfermedad que también es una contraindicación del trasplante.

Sin embargo, este criterio debería ser re-evaluado en el futuro, ya que los pacientes que han recuperado su sistema inmune con TARGA, han conseguido recuperar su inmunidad específica contra los patógenos oportunistas, lo que permite retirar con seguridad las profilaxis primarias y secundarias (39,40); y la supervivencia a los tres años de los pacientes naïve a los fármacos antirretrovirales es superior al 75% (8).

Criterios inmunológicos

La mayor parte de infecciones oportunistas en los pacientes con infección por HIV aparecen por debajo de 200 linfocitos CD4/ μ L(38). Por tanto, este es el punto de corte para seleccionar a los candidatos. Sin embargo, muchos de los pacientes con TOH en la era TARGA comentados en los apartados anteriores fueron trasplan-

tados con un recuento de CD4 por encima de 100 cél/ μ L (17,32-35), comprobándose que no tuvieron un mayor riesgo de infecciones oportunistas en el periodo post-trasplante. Ello es debido a que la leucopenia y linfopenia inducidas por la hipertensión portal (hiperesplenismo), produce que muchos pacientes con un buen control de la replicación viral y una buena situación inmunológica, manifestada por un elevado porcentaje de células CD4, tengan un valor absoluto bajo de células CD4. Es por ello que en los pacientes con EHT el punto de corte sea de 100 linfocitos CD4/ μ L.

El riesgo de infecciones en el post-trasplante se ha evaluado en pacientes no infectados por el HIV en relación a la cifra absoluta de linfocitos CD4. Varios estudios han comprobado que solo aquellos pacientes que tenían menos de 100 cel/ μ L tenían un riesgo superior de padecer infecciones (41). Por otra parte, el tener una cifra mayor o menor de 200 linfocitos CD4 no comportaba cambios en las tasas de rechazo ni en la supervivencia (42).

Finalmente, no se sabe si deben ser excluidos o no del TOH los pacientes que han tenido un nadir de linfocitos CD4 menor de 100 cél./ μ L y que con TARGA han restaurado su inmunidad por encima de 200 linfocitos CD4/ μ L. Desde el punto de vista inmunológico se conoce que si existe una respuesta virológica e inmunológica duradera, no existe riesgo de desarrollar nuevas infecciones oportunistas y por tanto estos pacientes no deberían ser excluidos.

Criterios virológicos

Aunque inicialmente, la mayoría de grupos exigían que los pacientes tuvieran una carga viral del HIV indetectable con TARGA (17,32-35) ello no siempre es posible, sobre todo en los pacientes cirróticos ya que es frecuente que tengan interrupciones de tratamiento, ya sea por descompensaciones de la enfermedad hepática o por la hepatotoxicidad de los fármacos antirretrovirales.

Desde el punto de vista del control de la infección HIV, lo más importante para los pacientes candidatos a TOH es que deben tener alternativas terapéuticas para el control eficaz de la replicación viral una vez trasplantados. Por ello, aunque aconsejable no es imprescindible que para la valoración inicial y la inclusión en la lista de TOH, se encuentren con carga viral plasmática indetectable. En los pacientes que no se mantienen con la carga viral indetectable es recomendable descartar la presencia de resistencia a fármacos antirretrovirales mediante alguna prueba de resistencias para comprobar si existen alternativas válidas para el periodo post-trasplante.

Finalmente, los pacientes que no tienen indicaciones de TARV por no tener deterioro inmunológico (linfocitos CD4 >350 células/μL)(9) comenzarán el TARV cuando tengan indicaciones para hacerlo. Se deben efectuar estudios para valorar si es o no beneficioso comenzar el TARV en el periodo post-trasplante aunque no existan indicaciones para iniciarlo.

Criterios de drogodependencia y alcohol

Los criterios de exclusión también están relacionados con el consumo de drogas y el alcohol. Los pacientes con consumo de drogas intravenosas activos no son candidatos idóneos para el trasplante. Por otra parte, aquellos pacientes que contrajeron la infección por consumo de drogas intravenosas deben reunir una serie de criterios psiquiátricos y sociosanitarios idóneos para ser considerados potenciales candidatos. Este hecho es muy importante en España, donde la drogadicción es la principal conducta de riesgo para adquirir el HIV y las infecciones por los HCV y HBV.

La mayoría de autores, recomiendan, que para evaluar a estos pacientes para el TOH, no debe existir consumo de heroína o cocaína en los 2 años previos a la valoración del trasplante y en aquellos pacientes con alcoholismo activo o consumo de otras drogas (cannabis, benzodiacepinas, drogas de diseño) que cese su consumo en los 6 meses previos (43,44).

Estos criterios son resultado del consenso entre especialistas y de la práctica clínica. Se sustentan en que; a) En el caso del alcoholismo, la mayor tasa de recaídas se da en los primeros seis meses, tiempo suficiente además para comprobar si la abstinencia al alcohol mejora la función hepática (43,44); y b) En el caso del consumo de heroína y cocaína, el tratamiento especializado de seguimiento para los drogodependientes dura como mínimo dos años, lo que permite identificar a aquellos pacientes realmente preparados para conseguir una abstinencia estable. De hecho, los pacientes en programa de mantenimiento de metadona que acuden regularmente a los controles y no tienen evidencia de otros consumos de drogas o alcohol pueden ser candidatos para el trasplante.

Criterios psiquiátricos

En estos pacientes debe efectuarse una valoración psiquiátrica. La presencia de un trastorno psiquiátrico descompensado puede ser un criterio de exclusión relativo, siempre y cuando se crea que es posible tratar y compensar la psicopatología actual. Cuando no sea previsible una mejoría significativa de la psicopatología que presenta el paciente, se excluirá al paciente de

forma absoluta. Por otra parte, si el paciente tiene el antecedente de una enfermedad psiquiátrica que está compensada, este diagnóstico nunca será un criterio de exclusión absoluto.

La evaluación psiquiátrica también valorará la capacidad del enfermo para entender e integrar la información sanitaria; para adaptarse a los cambios y cumplir las indicaciones terapéuticas; y también se analizará las potenciales complicaciones neuropsiquiátricas que pueden aparecer como consecuencia de los tratamientos médicos que va a recibir (antirretrovirales, interferón).

Otros criterios

Finalmente, en todos los casos, se debe valorar la situación sociolaboral y la calidad del soporte familiar del paciente ya que en ocasiones estos pacientes viven solos y marginados de la sociedad. Este hecho sería un criterio de exclusión.

Dificultades que plantea el trasplante hepático (TOH) en los pacientes infectados por el HIV con una enfermedad hepática terminal (EHT)

Antes del trasplante hepático (TOH)

Una vez seleccionado el paciente para trasplante, existen dos dificultades adicionales importantes antes del TOH. Por un lado la dificultad de mantener el TARV por su hepatotoxicidad (45) o por las numerosas complicaciones que tienen los enfermos con EHT y por otro, la elevada mortalidad que pueden tener estos pacientes en lista de espera largas (46).

Tratamiento antirretroviral

Los pacientes con EHT deben seguir las mismas indicaciones de TARV y pueden utilizar las mismas combinaciones de TARV que en la población general (8) teniendo en cuenta que algunas combinaciones de TARV que incluyen inhibidores de la proteasa (potenciadas o no con ritonavir) o nevirapina pueden originar hepatotoxicidad (45) y descompensar la enfermedad hepática. Por otra parte, los pacientes con EHT con frecuencia deben ingresar por complicaciones de su enfermedad de base (encefalopatía, hemorragia digestiva alta, peritonitis bacteriana espontánea, ascitis e ictericia) que obliguen a interrumpir temporalmente el

Trasplante hepático en pacientes infectados por el HIV

TARV. Las paradas del TARV en pacientes con supresión virológica originan a partir de los 7-14 días un rebote sistemático de la carga viral del HIV y un descenso de linfocitos CD4 (47,48). Este hecho puede favorecer el desarrollo de infecciones oportunistas en pacientes severamente inmunodeprimidos. Por otro lado, las interrupciones del TARV pueden inducir la aparición de resistencias a los antirretrovirales. Por ello es importante administrar en las personas con riesgo las profilaxis adecuadas y en los pacientes que no mantienen la carga viral indetectable con TARV es recomendable descartar la presencia de resistencia a fármacos antirretrovirales mediante algún test de resistencias para comprobar si existen alternativas válidas para el periodo post-trasplante. De hecho, si las interrupciones son frecuentes, es mejor parar el TARV hasta el post-TOH.

Mortalidad en lista de espera

En los paciente con-infectados por el HIV y el HCV o HBV, la progresión de la hepatitis crónica a la cirrosis es mucho más rápida que en los pacientes sin infección por HIV. En nuestra experiencia, los pacientes infectados por el HIV con EHT tienen también una supervivencia más corta (46). En un estudio en veinte pacientes con EHT, la mediana global de supervivencia fue de 22 meses. Sin embargo, la mediana de supervivencia de los pacientes con un Child B o C, o con menos de 200 linfocitos CD4/ μ L o con ambos factores fue de solo 7,7 y 4 meses respectivamente. Este hecho tiene implicaciones importantes en aquellos centros cuyas listas de espera para TOH sean largas (>6 meses), ya que la probabilidad de que el pacientes HIV con EHT muera en lista de espera del trasplante pueden ser muy elevadas.

Después del trasplante hepático (TOH)

Una vez trasplantado el paciente, se generan una serie de dificultades adicionales, algunas de las cuales aún no tienen respuesta, que comentaremos a continuación y que obligan a que sea un auténtico equipo multidisciplinario que trabaje en estrecha colaboración el que controle médicamente a estos pacientes (17). En este equipo deben estar incluidos, además del equipo trasplantador, especialistas en enfermedades infecciosas y sida, un experto en psiquiatría, drogas y alcohol y un trabajador social.

Adherencia al tratamiento médico

Estos pacientes deberán recibir simultáneamente el tratamiento inmunosupresor, las profilaxis de las infecciones oportunistas y el TARV, y si tienen una recidiva del HCV la combinación de interferón pegilado y riba-

virina y si recibían metadona, continuarán con el programa de mantenimiento. Es bien conocido en los pacientes HIV que cuantos más comprimidos toman, menor es la adherencia al TARV (49,50). Es por ello que en la evaluación pre-trasplante este punto debe evaluarse minuciosamente en los candidatos, especialmente en los ex-drogadictos ya que el consumo de drogas se asocia a una baja adherencia (50). Los pacientes deben entender la importancia de tomar bien el tratamiento ya que la adherencia es vital para la supervivencia del injerto.

Tratamiento inmunosupresor

Los pacientes trasplantados pueden recibir como tratamiento inmunosupresor los glucocorticoides, agentes antiproliferativos (azatioprina o micofenolato mofetil [MMF]), inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A o tacrólimus [FK-506]), agentes biológicos (anticuerpos policlonales, ATGAM (globulina antitimocito) y timoglobulina, anticuerpos monoclonales (OKT3) o nuevos inmunosupresores como el sirolimus o los anticuerpos monoclonales anti IL-2. En general, en el tratamiento de base se utiliza la combinación de corticoides con un agente antiproliferativo (azatioprina o MMF) y un inhibidor de la calcineurina (ciclosporina A o tacrólimus) y en los episodios agudos de rechazo se utilizan bolos de corticoides, agentes biológicos y anticuerpos monoclonales.

En los centros que han trasplantado pacientes infectados por el HIV se han mantenido los mismos esquemas de tratamiento inmunosupresor que en los pacientes no HIV (17,32-35), sin que se observase una mayor incidencia de infecciones oportunistas o tumores (ver más adelante) (17,32-35). Sin embargo, en estos pacientes el TARV puede originar interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas importantes que obligue a ajustar ambos tratamientos y una mayor toxicidad (ver más adelante) (17,32-35).

Tratamiento antirretroviral

El TARV debe volverse a administrar cuando se inicie la alimentación oral del paciente. Si el enfermo tenía una CV indetectable antes del TOH y la interrupción del TARV dura menos de 7-14 días (47), es posible que no se detecte un rebote de la carga viral del HIV. Deben seguirse las mismas recomendaciones de TARV que para los pacientes sin EHT (8), teniendo presente hay que intentar elegir en la medida de lo posible las pautas de TARV más «seguras» para el hígado y que no presenten interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas importantes con los inmunodepresores o fármacos para el tratamiento del VHC.

La experiencia preliminar en la era del TARGA indica que la mayoría de pacientes trasplantados mantienen la carga viral del HIV indetectable, la cifra de linfocitos CD4 se mantiene o aumenta tras un breve descenso inicial de CD4 (primeros 6 meses) y la infección por HIV no progresa a sida a corto plazo (datos hasta 3 años) (17,32-35).

La ciclosporina A y el micofenolato mofetil (ácido micofenólico) son los inmunosupresores que se han utilizado en pacientes HIV no trasplantados ni inmunodeprimidos (51-54) en el contexto de tratamientos inmunomediados ya que su acción puede ser beneficiosa por dos motivos: 1) Todos los inmunosupresores, al disminuir la activación celular (linfocitos) pueden reducir la producción de partículas virales y el nivel de viremia plasmática; y 2) Ambos tienen una cierta actividad antiviral frente al HIV.

La ciclosporina A es un inhibidor de la calcineurina que inhibe la proliferación de célula T dependiente de IL-2. Al disminuir la producción de IL-2 evita la activación y proliferación celular, disminuyendo los linfocitos activados y la producción de virus (51). Por otra parte, la ciclosporina A disminuye las citocinas proinflamatorias y la expresión de las moléculas de adhesión, lo que evita el atrapamiento de linfocitos CD4 en el tejido linfático, aumentando su cifra en sangre periférica de forma sostenida, tal como se observó en un estudio abierto en pacientes con primoinfección por el HIV tratados con TARGA y ciclosporina A durante los dos primeros meses (51). Sin embargo, en un estudio aleatorizado a doble ciego con placebo, la administración de dosis bajas de ciclosporina A (4 mg/kg) durante dos meses en pacientes con infección crónica por el HIV en fase precoz (>500 linfocitos CD4/ μ L) tratados o no con biterapia (52), no produjo cambios en la cifra de linfocitos CD4 ni suprimió la replicación viral del HIV. Finalmente, la unión de la ciclosporina A con la ciclofilina A, evita la acción de esta última en el proceso de maduración del HIV (probablemente a nivel de formación de la cápside) antes de su salida de la célula (55).

Por otra parte, el ácido micofenólico inhibe la IMP-deshidrogenasa depleccionando de guanosina a la célula e impidiendo su proliferación y también a la transcriptasa inversa del HIV, inhibiendo la replicación viral (53,54). Ello hace que el ácido micofenólico sea un potente inhibidor de los linfocitos T activados, aún en presencia de IL-2 y que induzca la apoptosis y muerte celular de una gran proporción de linfocitos T activados (53). Por otra parte, el ácido micofenólico en los linfocitos CD4 puede suprimir la replicación del HIV al impedir la síntesis de novo de la guanosina de la transcriptasa inversa del HIV. Además, este efecto se

puede potenciar al tener una sinergia *in vitro* con abacavir, didanosina y tenofovir aunque se ha observado antagonismo con estavudina y zidovudina (56). También potencia la actividad antiherpética del aciclovir y en ganciclovir (57).

Por otra parte, también se han efectuado estudios con corticoides. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la transcripción de citocinas (IL-1), inducción de la apoptosis de los linfocitos y disminución de la expresión de moléculas de adhesión y del Complejo Mayor de Histocompatibilidad. En la era pre-TARGA, la administración de 0,5 mg/kg de prednisolona durante un año (58) en pacientes con infección crónica por el HIV con una cifra de linfocitos CD4 > 200 cel./ μ L, originó un aumento sostenido de unas 120 cel./ μ L, sin producir ningún evento C y solo algunos B (muguet y herpes zoster). La carga viral del HIV no se modificó y se redujo la apoptosis. En un estudio reciente aleatorizado a doble ciego con placebo (59), la administración de 0,5 mg/kg de prednisona durante 2 meses fue segura y bien tolerada en pacientes avanzados (media 130 linfocitos CD4/ μ L y el 85% con una infección sintomática por el HIV). En este estudio la cifra de linfocitos CD4 no se modificó y se objetivó una reducción de los marcadores de activación (TNF alfa y CD8CD38).

Riesgo de infecciones oportunistas y tumores

En estos pacientes existía el temor de que la inmunosupresión necesaria para preservar la función del injerto en el paciente trasplantado sería capaz de inducir en los pacientes infectados por el HIV la reactivación de infecciones latentes a pesar de las profilaxis. Afortunadamente, la experiencia acumulada en los últimos dos años nos dice que estos pacientes no tienen riesgo adicional de tener infecciones oportunistas con la profilaxis de las mismas y el TARGA (17,32-35). Los datos de la literatura en la era pre-TARGA que indicaban que los corticoides (60,61) o la ciclosporina A (62) (podían aumentar el riesgo de infecciones o tumores oportunistas (CMV, sarcoma de Kaposi) se observaron en estudios en pacientes avanzados, con menos de 50-100 linfocitos CD4/ μ L y con dosis elevadas de corticoides (>60 mg/día). Estudios recientes a doble ciego con placebo con corticoides (0,5 mg/kg/día)(59) o ciclosporina A (dosis bajas o normales)(51,52) administrados durante cortos periodos de tiempo (2 meses) en pacientes con una infección aguda o crónica por el HIV, con o sin inmunosupresión celular, no originaron la aparición de infecciones oportunistas, deterioro inmunológico ni un aumento significativo de la replicación viral.

De todas formas, estos pacientes deben vigilarse de forma periódica con el fin de detectar precozmente la

Trasplante hepático en pacientes infectados por el HIV

aparición de infecciones oportunistas, en particular de las relacionadas con algunos herpesvirus en inmunodeprimidos (HHV-6, HHV-8, CMV, EBV, VZV, HSV), que pueden inducir una mayor inmunosupresión e influir en el desarrollo de tumores asociados a la inmunosupresión (Sarcoma de Kaposi y linfomas) y en el rechazo del injerto. Las profilaxis administradas se basarán en documentos de consenso aceptados en nuestro país para los pacientes trasplantados (63) e infectados por el HIV (39).

Interacciones farmacocinéticas

Las interacciones farmacocinéticas en los pacientes trasplantados con infección por HIV que reciben TARV son muy frecuentes y con una gran relevancia clínica (17,32-35,65,66,67),. Ello es debido a que la ciclosporina A, el tacrólimos y la rapamicina se metabolizan en el hígado por el sistema del citocromo P-450 y que el micofenolato mofetil (MMF) se glucoronida a nivel hepático. Por tanto, debe tenerse en cuenta que los antirretrovirales (9,64) pueden ser inhibidores o inductores de estos sistemas enzimáticos y pueden aumentar las concentraciones de los inmunosupresores y originar toxicidad o pueden disminuir sus niveles y causar rechazo agudo. Por ello, los médicos que cuidan a estos pacientes deben conocer muy bien los fármacos antirretrovirales y monitorizar con frecuencia los niveles plasmáticos de los inmunosupresores debido a que, mientras la inducción enzimática es un proceso lento que habitualmente requiere días o semanas, la inhibición enzimática se produce de manera inmediata (en horas). Por tanto, un paciente trasplantado que recibe TARV con un inhibidor de la proteasa (65-67), la dosis de tacrolimus o ciclosporina que precise será muy baja (de 20 a 50 veces para que los niveles se mantuvieran en el rango terapéutico) al ser inhibido su metabolismo por el IP. Si el paciente abandona el TARV o se cambia el IP por otro fármaco, si no se corrigen inmediatamente las dosis del inhibidor de la calcineurina, el paciente tendrá niveles infraterapéuticos, habiéndose descrito casos de rechazo agudo y fallecimiento del paciente. Por otra parte, como el MMF se metaboliza principalmente por glucuronidación hepática, el riesgo de interacción con los antirretrovirales es menor, aunque ritonavir y nelfinavir pueden actuar como inductores de la glucuronidación y teóricamente podrían reducir las concentraciones plasmáticas de micofenolato.

Los análogos de los nucleósidos (AZT, ddI, d4T, ddC, 3TC y abacavir) y nucleótidos (tenofovir) inhibidores de la transcriptasa inversa no tienen interacciones farmacocinéticas relevantes con los inmunosupresores (9,64). Los no análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa como nevirapina y efavirenz, originan importantes interacciones. Nevira-

pina se comporta como inductor del CYP3A y potencialmente del CYP2B6, mientras que efavirenz es un inductor del CYP3A4, aunque in vitro se comporta también como inhibidor de algunos isoenzimas como el CYP2B6 (9,64). Los inhibidores de la proteasa salvo excepciones son inhibidores del citocromo P450 (9,64). El ritonavir se comporta como inhibidor de los siguientes isoenzimas: CYP 3A4 > 2D6 > 2C9 e inductor del CYP1A2. El nelfinavir es inhibidor del CYP3A4 y, aunque de forma más débil, de los CYP2C19, 2D6 y 1A2. Se ha demostrado recientemente que tanto ritonavir como nelfinavir pueden actuar como inhibidores de CYP2B6. Indinavir, saquinavir y amprenavir son inhibidores del CYP 3A4. ABT-378/ritonavir (Kaletra(r)) inhibe el CYP3A4 in vitro y, en menor proporción, el CYP2D6. Además, debe tenerse en cuenta que los pacientes trasplantados reciben otros antimicrobianos (rifamicinas, imidazoles, macrólidos) y otros fármacos en general que pueden ser sustratos, inhibidores o inductores de estos sistemas enzimáticos (68). Es por ello imprescindible monitorizar los niveles plasmáticos de los inmunosupresores y de todos aquellos fármacos con un estrecho margen terapéutico.

Toxicidad

Los pacientes infectados por el HIV trasplantados pueden tener la toxicidad intrínseca de los fármacos inmunosupresores, de los antimicrobianos utilizados en las profilaxis de las infecciones oportunistas, de los antirretrovirales y del interferón pegilado y la ribavirina si van a ser tratados de una recidiva del HCV. Los médicos que los atienden, deben saber que muchas de estas toxicidades son similares entre fármacos de distintas familias y pueden potenciarse. Es por ello, que en la medida de lo posible, deben evitarse los fármacos antirretrovirales (9,17,45) que tengan un perfil de toxicidad similar al de los otros medicamentos empleados en los pacientes trasplantados.

Entre los inmunosupresores (corticoides, inhibidores de la proliferación y inhibidores de la calcineurina)(17), los fármacos para prevenir las infecciones oportunistas (sulfamidas, azoles y antiherpéticos) y los fármacos antirretrovirales estos últimos pueden potenciar la toxicidad hepática (inhibidores de la proteasa y la nevirapina), renal (indinavir), gastrointestinal (inhibidores de la proteasa), la mielotoxicidad (zidovudina), la toxicidad neurológica (efavirenz) y las reacciones de hipersensibilidad (abacavir, amprenavir y la nevirapina, en este caso potenciada por el uso de corticoides). A medio y largo plazo, los antirretrovirales y los inmunosupresores también comparten toxicidades que pueden potenciarse como la hiperglucemia y la diabetes, la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia, los cambios de la grasa corporal y la osteoporosis y las fracturas óseas.

Finalmente, también pueden existir toxicidades aditivas entre los antirretrovirales y los fármacos para tratar la recidiva del HCV como son el interferon y la ribavirina. El efavirenz puede potenciar los efectos secundarios neuropsiquiátricos del interferon (9,45). La zidovudina puede potenciar la anemia producida por la ribavirina (9,45). La ribavirina, por su parte tiene importantes interacciones farmacodinámicas con los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (9,45). La ribavirina inhibe *in vitro* la fosforilación de la zidovudina, estavudina y zalcitabina, aunque el significado clínico es incierto; y por otro lado, potencia a la didanosina (9,45). En este sentido, se han descrito casos de toxicidad mitocondrial clínica grave (pancreatitis, acidosis láctica) en pacientes coinfectados con hepatitis crónica por el HCV tratados con interferón y ribavirina que recibían didanosina y estavudina (45,69). Es por ello, que siempre que sea posible, debería evitarse esta asociación de antirretrovirales en pacientes que reciben ribavirina.

Reinfección por los virus de la hepatitis B y C

En los pacientes trasplantados por una EHT por el HBV, la profilaxis con inmunoglobulinas específicas frente al HBV y la lamivudina (3TC) es eficaz en la mayoría de casos, siendo muy poco frecuentes las reinfecciones (17). En estos pacientes, el tratamiento con lamivudina y tenofovir abre nuevas expectativas.

Por otra parte, en los pacientes trasplantados por el HCV, la reinfección por el HCV es universal (17,32-35), al igual que ocurre en la mayoría de pacientes mono infectados por el HCV. En los pacientes infectados por el HIV se desconoce cual será la respuesta al interferón pegilado y ribavirina y la historia natural de la recidiva del HCV en el injerto a medio-largo plazo. En los pacientes infectados por el HIV que han sido tratados por una hepatitis por el HCV, las tasas de respuesta al interferón pegilado y ribavirina han sido el 50% menores que en los mono infectados por el HCV (70,71). Por otro lado, los pocos pacientes HIV trasplantados que han fallecido, la causa de la muerte ha sido la recidiva del HCV (17,32-35). En los pacientes trasplantados mono infectados por el HCV, las tasas de supervivencia al año, 5 años y 7 años fueron del 77%, 61% y 55% respectivamente. Estas tasas de supervivencia fueron peores que los trasplantados sin infección por el VHC (87%, 76% y 70%, respectivamente)(72). El seguimiento a 3-5 años de los pacientes co-infectados por el HIV y el HCV trasplantados nos dará la respuesta.

Consideraciones finales

En resumen, podemos concluir lo siguiente:

- a. En España el TOH en los pacientes HIV no es una contraindicación absoluta desde 1999. En la actualidad, existe la suficiente evidencia científica de que el TOH es viable en los pacientes infectados por el HIV, con tasas de supervivencia del injerto y del paciente al año similares a la población HIV negativa. Por tanto, el TOH constituye una alternativa terapéutica para aquellos pacientes infectados por el HIV que lo precisen.
- b. La evaluación pre- y post-TOH debe ser efectuada por un equipo multidisciplinario que trabaje en estrecha colaboración y en el que deben estar incluidos, además del equipo trasplantador, especialistas en enfermedades infecciosas y sida, un experto en psiquiatría, drogas y alcohol y un trabajador social.
- c. Los criterios para el TOH de la enfermedad hepática en los pacientes HIV deben ser los mismos que en la población general.
- d. Los criterios para el TOH que dependen de la infección por HIV, son la ausencia de eventos C (a excepción de la tuberculosis), una cifra de linfocitos CD4 mayor de 100 cél./ μ L y tener opciones válidas de TARV.
- e. Los criterios para el TOH deben también incluir, dado que la mayoría de candidatos son pacientes que han tenido relación con las drogas por vía parenteral, abstinencia a las drogas de 2 años, una evaluación psicológica y psiquiátrica favorable y soporte social.
- f. Con respecto al donante, deben seguirse los mismo criterios que en la población general. No existe suficiente evidencia para recomendar el trasplante vivo-relacionado.
- g. El TARV que deben recibir los pacientes trasplantados permite un excelente control clínico, inmunológico y virológico de la infección por HIV, aunque puede originar importantes interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas y toxicidad. En la medida de lo posible deben utilizarse las pautas de TARV más seguras. En todos los casos, está indicada la monitorización terapéutica de los niveles de inmunosupresores.
- h. Con los criterios anteriormente indicados, el tratamiento inmunosupresor no origina un mayor riesgo de infecciones y tumores oportunistas en estos pacientes, los cuales deben recibir los mismos protocolos de profilaxis antibiótica del TOH y de las infecciones oportunistas que la población general.
- i. En los pacientes infectados por el HIV con un TOH por HCV, la recidiva de esta infección es universal.

Trasplante hepático en pacientes infectados por el HIV

Se desconoce la historia natural a medio-largo plazo y la respuesta al tratamiento con interferón pegilado y ribavirina.

- j. En los pacientes infectados por el HIV con un TOH por HBV, la profilaxis con inmunoglobulina específica frente al HBV y lamivudina evita la recidiva en la mayoría de los casos.

Agradecimientos

A los Dres. J Murillas, A Moreno, N de Benito, M Tuset, M Monrás, J Blanch y A Rimola (Hospital Clínic de Barcelona), JM Kindelán, R Jurado, A Rivero, E Vidal y M de la Mata (Hospital Universitario Reina Sofía) por sus comentarios y sus ideas en el manejo de estos pacientes.

Bibliografía

1. Palella FK, Delaney KM, Moorman AC. Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *New England J Med* 1998; 338: 853-860.
2. Mocroft A, Vella S, Benfield TL. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *The Lancet* 1998; 352: 1725-1730.
3. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquired Immune Defic Syndr*. 2000; 24:211-7.
4. Martín-Carbonero L, Soriano V, Valencia ME et al. Impact of chronic viral hepatitis on hospital admisión and mortality in HIV infected patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2001; 17:1467-71.
5. Milinkovic E, Martinez E, de Lazzari E, et al. Trends in mortality and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy. XIV International AIDS Conference. Barcelona (Spain), July 7-12, 2002. Abstract TuPeC4758.
6. Cacoub P, Geffray L, Rosenthal E, et al. Mortality among human immunodeficiency virus-infected patients with cirrhosis or hepatocellular carcinoma due to hepatitis C virus in French Departments of Internal Medicine/Infectious Diseases, in 1995 and 1997. *Clin Infect Dis* 200; 32:1207-14.
7. Bica I, McGovern B, Dhar R et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:492-7.
8. Egger M, May M, Chene G et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002; 360:119-29
9. Rubio R, Berenguer J, Miro JM, et al. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002; 20:244-303.
10. Spital A. Should all human immunodeficiency virus-infected patients with end-stage renal disease be excluded from transplantation? The views of U.S. transplant centres. *Transplantation*. 1998; 65:1187-91.
11. Mullen A, Kohut N, Sam M, Blendis L, Singer PA. Access to adult liver transplantation in Canada: a survey and ethical análisis. *CMAJ*. 1996; 154:337-42.
12. Torre-Cisneros J, Miro JM. Trasplante hepático en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: el difícil reto de una nueva etapa. *Med Clin (Barc)*. 1999;113:215-9.
13. Fisman JA, Rubin RH. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: Obstacles and Opportunities. *Transplantation Proceedings* 2001; 33:1310-1314.
14. Kuo PC. Reconsideration of HIV as a contraindication to transplantation. *Transplantation* 2001; 71:1689.
15. Gow PJ, Pillay D, Mutimer D. Solid organ transplantation in patients with HIV infection. *Transplantation* 2001; 72:177-181.
16. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-Organ Transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002; 347:284-287.
17. Neff GW, Jayaweera D, Tzakis AG. Liver transplantation for HIV-infected patients with end-stage liver disease. *Curr Op Organ Transplantation*. 2002; 7:114-23.
18. Dummer JS, Erb S, Breinig MK, Ho M, Rinaldo CR Jr, Gupta P et al. Infection with human immunodeficiency virus in the Pittsburgh transplant population; a study of 583 donors and 1043 recipients, 1981-1986. *Transplantation* 1989; 47:134-40.
19. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE. Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 1990;49:354-358.
20. Shafer D, Pearl RH, Jenkins RL, Hammer SM, Dzik WJ, Groopman JE, Benotti PN, et al. HTLV-III/LAV infection in kidney and liver transplantation. *Transpnat Proc* 1987; 19:2176-8.
21. Ragni MV, Bontempo FA, Lewis JH. Organ transplantation in HIV positive patients with hemophilia. *N Engl J Med* 1990; 322:1886-7.
22. Gibas A, Dienstag JL, Schafer AI, Delmonico F, Bynum TE, Schooley R, et al. Cure of hemophilia A by orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 1989;95:192-4.
23. Bontempo FA, Lewis JH, Gorenc TJ, Spero JA, Ragni MV, Scott JP, et al. Liver transplantation in hemophilia A. *Blood* 1987;69:1721-4.
24. Bouscarat F, Samuel D, Simon F, Debat P, Bismuth H, Saimot AG. An observational study french liver transplant recipients infected with human immunodeficiency virus type 1. *CID* 1994; 19:854-9.
25. - Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA, Lee CA. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with haemophilia. *Gut* 1998; 42:744-9.
26. Schwarz A, Offerman G, Keller F, Benhold I, L'Age-Stehr J, Krause PH, Mihatsch MJ. The effect of cyclosporine on the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection transmitted by transplantation. Data on four cases and a review of the literature. *Transplantation* 1993;55:95-103.
27. Ragni M, Dodson S, Hunt S, Bontempo F, Fung J. Liver transplantation in a hemophilia patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1999; 93:1113.
28. Gow P, Mutimer D. Liver transplantation for an HIV-positive patient in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15:291-2.
29. Schliefer K, Paar W, Aydermir G, et al. Orthotopic liver transplantation in a 33-year-old patient with fulminant hepatitis B and HIV infection. *Dtsch Med Wochnschr* 2000;125:523-6.

30. Prachalias A, Pozniak A, Taylor C, et al. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV. *Transplantation* 2001; 72:1684-8.
31. Boyd A, Taylor C, Norris S, et al. Liver transplantation and HIV-A case series of 7 patients. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL. February 4-8, 2001. Abstract 577
32. Bonham C, Dodson S, Ragni M, Costa G, Fung J. Liver transplantation of HIV positive patients in the era of HAART. American Society of Transplantation. Chicago, IL. 2001. Abstract 1029.
33. Didier S, Vittecoq D, Duclos-Vallee JC, et al. Liver transplantation for HCV cirrhosis in HIV-HCV coinfecting patients. Evaluation of antiretroviral toxicity and of HCV recurrence. *Hepatology* 2002; 36:231A.
34. Radecke K, Miller M, Ross B, Treichel U, Gerken G. Short term outcome in five HIV infected patients with terminal liver disease after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 36: 190
35. Roland M, Carlson L, Ragni M, et al. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients: 47 cases in the HAART era. XIV International AIDS Conference. Barcelona, Spain. July 7-12, 2002. Abstract MoOrB1060.
36. Ragni M, Neff GT, Heaton N, Roland M, Stock P, Humar A et al. Antiretroviral therapy and mortality among HIV-positive liver transplant recipients. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle 2002. (Abstract 125).
37. Rafecas A, Rufi G, Fabregat J, Xiol X. Liver transplantation in a patient infected with HIV. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 596.
38. Miró JM, Buira E, Mallolas J et al. Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 1994; 102: 566-570.
39. Recomendaciones del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA)/Plan Nacional del Sida. Prevención de las infecciones oportunistas en pacientes adultos y adolescentes infectados por el HIV en la era del tratamiento antirretrovírico de gran actividad. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000; 18:457-68.
40. Anonymous. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons-2002. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-8):1-25.
41. Rayes M, Bechstein WO, Volk HP, Tullius SG, Nussler SG, Nauman U, Jonas S, Neuhaus R, Sarke S, Neuhaus P. Distribution Of lymphocytes subtypes in liver transplant recipients. *Transplantation Proceedings*. 1997; 29:501-2.
42. Rimola A, Cuervas-Mons V, Clemente G et al. Prospective, multicenter study comparing two immunosuppressive regimes in liver transplantation: an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody-based regime versus a cyclosporine-based regime. Joint Congress on Liver Transplantation. London, 1995. *Liver Transpl Sur* 1995; 1:433.
43. Yates WR, Martin M, LaBrecque D, Hillebrand D, Voigt M, Pfab D. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22:513-7.
44. Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2002; 36:130-7.
45. 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; 16:813-28.
46. Miró JM, Blanco JL, Rimola A et al. Evolution of HIV-1 infection and liver disease in HIV-1-Infected patients with End-Stage Liver Disease (ESLD) who might be potential candidates for liver transplantation. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL. February 4-8, 2001. Abstract 577.
47. García F, Plana M, Vidal C et al. Dynamics of viral load rebound and immunological changes after stopping effective antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13:F79-F86.
48. Deeks SG, Wrin T, Liegler T et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. *N Engl J Med* 2001; 344:472-80.
49. Bartlett JA, DeMasi R, Quinn J, Moxham C, Rousseau F. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-1 infected adults. *AIDS* 2001;15:1369-77.
50. Knobel H, Codina C, Miró JM et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000;18:27-39.
51. Rizzardì GP, Harari A, Capiluppi B et al. Treatment of primary HIV-1 infection with cyclosporin A coupled with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Invest* 2002; 109:681-8.
52. Calabrese LH, Lederman MM, Spritzler J et al. Placebo-controlled trial of cyclosporin-A in HIV-1 disease: implications for solid organ transplantation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:356-62.
53. Chapuis A, Rizzardì P, D'Agostini C, Attinger A, Knabenhans C, Fleury S et al. Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med*. 2000;6:762-68.
54. Margolis D, Heredia A, Gaywee J, Oldach D, Drusano G, Redfield R. Abacavir and mycophenolic acid, an inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase have profound and synergistic anti-HIV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1999;21:362-70.
55. Streblow DN, Kitabwalla M, Malkovsky M, Pauza CD. Cyclophilin A modulates processing of human immunodeficiency virus type 1 p55Gag: mechanism for antiviral effects of cyclosporin A. *Virology* 1998; 245:197-202.
56. Margolis D., Kewn S., Coull JJ, Ylisastigui L, Turner D., Wise H, Hossain M, Lanier ER, Shaw LM and Back D. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002 ; 31:45-49.
57. Neyts J, Andrei G, De Clercq E. The novel immunosuppressive agent mycophenolate mofetil markedly potentiates the antiherpesvirus activities of acyclovir, ganciclovir, and penciclovir in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42:216-22.
58. Andrieu JM, Lu W, Levy R. Sustained increases in CD4 cell counts in asymptomatic human immunodeficiency virus type 1-seropositive patients treated with prednisolone for 1 year. *J Infect Dis* 1995;171:523-30.
59. McComsey GA, Whalen CC, Mawhorter SD et al. Placebo-controlled trial of prednisone in advanced HIV-1 infection. *AIDS* 2001; 15:321-7.
60. Schulhafer EP, Grossman ME, Fagin G, Bell KE. Steroid-induced Kaposi's sarcoma in a patient with pre-AIDS. *Am J Med* 1987; 82:313-7.
61. Nelson MR, Erskine D, Hawkins DA, Gazzard BG. Treatment with corticosteroids a risk factor for the development of clinical cytomegalovirus disease in AIDS. *AIDS* 1993;7:375-8.

Trasplante hepático en pacientes infectados por el HIV

62. Philips A, Wainberg M, Cotas R et al. Cyclosporin induced deterioration in patients with AIDS. *CMAJ*. 1989; 140:1456-60.
63. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Pérez-Sáenz JL, Torre-Cisneros J. Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:448-61.
64. Tuset M, Miro JM, Codina C et al.
65. Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl* 2002; 8:841-5.
66. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS* 2002; 16:505-6.
67. Brinkman K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between saquinavir and cyclosporine. *Ann Intern Med* 1998;129:914-5.
68. Paterson DL, Singh N. Interactions between tacrolimus and antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1430-40.
69. Lafeuillade A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357:280-281.
70. Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, et al. Pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*. 2003 (in press).
71. Querada C, Moreno A, Moreno S et al. Early Prediction of Response to Pegylated Interferon-Alfa 2b plus Ribavirine (RBV) in Patients Coinfected with HIV and HCV. 42nd ICAAC Abstracts, American Society for Microbiology, September 27-30, 2002, San Diego, CA. Abstract H-1724.
72. Berenguer M, Prieto M, San Juan F et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002; 36:202-10.

Summary

During the last few years, the introduction of the highly active antiretroviral treatment (HAART) in Europe and North America has led to a dramatic reduction of morbi-mortality associated with HIV infections.

Mortality due to AIDS has decreased from 30 out of every 100 individuals in 1995 to 3 out of every 100 individuals in 1997. This decrease in mortality is being attributed to the use of highly active antiretroviral therapy (HAART) (1,2).

As a result of this extension of survival, there will be an increase in complications deriving from regular chronic diseases or from those caused by co-infections by the hepatitis B and C (HBV and HCV, respectively), which lead to failures in a given organ and, consequently, solid organ transplant (SOT) is liable to be considered more and more frequently as a therapeutical alternative. Unfortunately, mortality by hepatic disorders has only increased during the last few years and is currently one of the most frequent causes of death among these patients (table 1), due to the high incidence of co-infection by the hepatotropos viruses (HCV and/or HBV) in the HIV patients who were infected by drug use (3-7). The only therapeutical alternative in patients with terminal hepatic diseases (THD) is hepatic transplant.