

Tratamiento e historia natural de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados por VIH-1

Javier Murillas Angoiti

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Tesis Doctoral

***TRATAMIENTO E HISTORIA NATURAL DE LA
HEPATITIS CRÓNICA C EN PACIENTES
COINFECTADOS POR VIH-1***

Javier Murillas Angoit

*Universidad de Barcelona
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina*

Barcelona, 2009

***DR. D. JOSEP MALLOLAS MASFERRER, PROFESOR DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BARCELONA***

HAGO CONSTAR QUE:

D. Javier Murillas Angoiti ha realizado bajo mi dirección el trabajo que lleva por título “Tratamiento e Historia Natural de la Hepatitis Crónica C en pacientes coinfectados por VIH-1”, y que revisado dicho trabajo considero que reúne las condiciones necesarias de calidad y originalidad para ser defendida ante el tribunal correspondiente para optar al grado de doctor.

Firmado:

Dr. D. Josep Mallolas Masferrer

A los enfermos coinfectados por VIH-1 y Virus de la hepatitis C

Agradecimientos:

Sin el apoyo constante de la Dra. Concepción Villalonga y del Dr. Josep Mallolas, director de esta tesis, este trabajo nunca se hubiera llevado a cabo.

La presente tesis no hubiera podido tampoco realizarse sin la colaboración y el estímulo de mis compañeros de tareas asistenciales e investigadoras en el Hospital Clinic de Barcelona y en el Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca. Quiero agradecer muy especialmente la dedicación prestada a los trabajos que aquí se incluyen de los Dres. Montserrat Laguno, Jose María Miró, Melchor Riera y Antonio Rimola.

Mi agradecimiento también para los que un día me iniciaran en el cuidado de enfermos con VIH y en la investigación clínica en el Hospital Clínica Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid, Dres. Teodoro Martín Jiménez y Antonio Ramos Martínez.

ÍNDICE

<u>PREFACIO</u>	7
------------------------------	---

INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA.....	9
2. INTERACCIÓN ENTRE EL VIH Y EL VHC.....	10
3. TRATAMIENTO DE LA COINFECCIÓN VIH/VHC.....	11
3.1. TRATAMIENTO DEL VHC.	
3.2. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL.	
4. HISTORIA NATURAL Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA TERMINAL EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH.....	29
4.1. MAGNITUD DEL PROBLEMA.	
4.2. INCIDENCIA DE HEPATOCARCINOMA	
4.3. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA TERMINAL	
5. EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1.....	36

<u>OBJETIVOS</u>	38
-------------------------------	----

<u>RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES</u>	39
--	----

DISCUSIÓN

1. OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C	
1.1. ¿ES PREFERIBLE LA UTILIZACIÓN DE PEGIFN ALFA 2-A FRENTE A PEGIFN ALFA 2-B?.....	47
1.2. ¿ES PRUDENTE UTILIZAR LA FALTA RESPUESTA VIROLÓGICA PRECOZ (RVP) EN PACIENTES COINFECTADOS PARA SUSPENDER EL TRATAMIENTO?.....	52
1.3. ¿AFECTA NEGATIVAMENTE A LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C LA UTILIZACIÓN DE ABACAVIR JUNTO CON RIBAVIRINA?.....	53

2. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1

- 2.1. ¿ES DIFERENTE LA HISTORIA NATURAL DE LA CIRROSIS EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1?.....54
- 2.2. ¿EXISTE UNA MAYOR INCIDENCIA DE HEPATOCARCINOMA?.....62

3. APLICABILIDAD DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1.

- 3.1. ¿COMO DEBE SER LA SELECCIÓN DE CANDIDATOS ENTRE LOS PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1?.....63
- 3.2. ¿ES POSIBLE EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1? PERSPECTIVA HISTÓRICA.....67
- 3.3. ¿QUE DIFICULTADES PLANTEA EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1?.....70

CONCLUSIONES.....76

REFERENCIAS.....80

ANEXOS.....100

PUBLICACIÓN 1

PUBLICACIÓN 2

PUBLICACIÓN 3

PUBLICACIÓN 4

PUBLICACIÓN 5

PUBLICACIÓN 6

PREFACIO

La presente tesis doctoral se presenta como compendio de publicaciones según la normativa aprobada por la Comisión de Doctorado del Consejo de Gobierno de esta Universidad en julio de 2008. Los trabajos presentados se enmarcan en una misma línea de investigación: el cuidado de los enfermos de hepatitis crónica C e infección VIH-1.

ARTÍCULOS INCLUIDOS:

1. Laguno M, Cifuentes C, **Murillas J**, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, Bonet L, Vidal F, Milinkovic A, Bassa A, Villalonga C, Pérez I, Tural C, Martínez-Rebollar M, Calvo M, Blanco JL, Martínez E, Sánchez-Tapias JM, Gatell JM, Mallolas J. **A randomized trial to compare the efficacy and safety of PEG-interferon alfa-2b plus ribavirin versus PEG-interferon alfa-2a plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients.** *Hepatology* 2009;49:22-310
2. Laguno M, Larrousse M, **Murillas J**, Blanco JL, León A, Milinkovic A, Loncá M, Martínez E, Sánchez-Tapias JM, de Lazzari E, Gatell JM, Costa J, Mallolas J. **Predictive Value of Early Virologic Response in HIV/Hepatitis C Virus-Coinfected Patients Treated With an Interferon-Based Regimen Plus Ribavirin.** *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 Feb 1;44(2):174-8.
3. Laufer N, Laguno M, Pérez I, Cifuentes C, **Murillas J**, Vidal F, Bonet L, Veloso S, Gatell JM, Mallolas J. **Abacavir does not influence the rate of virological response in HIV-HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin.** *Antivir Ther.* 2008;13(7):953-7.
4. **Murillas J**, Rimola A, Laguno M, De Lazzari E, Rascón J, Agüero F, Blanco JL, Moitinho E, Moreno A, Miro JM, and the ESLD-HIV Working Group

Investigators **The Model for End-Stage Liver Disease Score Is the Best Prognostic Factor in Human Immunodeficiency Virus 1–Infected Patients with End-Stage Liver Disease: A Prospective Cohort Study.** *Liver transplantation* 2009, en prensa.

5. **Murillas J**, Del Río M, Riera M, Vaquer P, Salas A, Leyes M, Angeles Ribas M, Peñaranda Vera M, Villalonga C. **Increased incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in HIV-1 infected patients.** *Eur J Intern Med.* 2005 Apr;16(2):113-115
6. Miró JM, **Murillas J**, Laguno M, Tuset M, Agüero, Moreno A, Rimola A and the Hospital Clinic OLT in HIV Working Group. **Liver Transplantation in HIV-Infected Patients: Update in 2006.** *HEPATOLOGY Reviews* 2006;3:16-

29

INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA

En la segunda mitad del siglo XX se produjo probablemente la diseminación inicial del virus de la hepatitis C (VHC) a través de inyecciones parenterales poco seguras, procedimientos médicos y quirúrgicos invasivos, y transfusiones de sangre y hemoderivados.

A finales de los años setenta se extendió en España el uso intravenoso de drogas, fundamentalmente heroína, lo que abrió una nueva vía de contagio: el uso compartido de material de inyección de drogas intravenosas. El pico de máxima incidencia de nuevos consumidores de heroína inyectada fue a comienzos de la década de los ochenta (1). En Europa se observan tres patrones de transmisión, el Norte de Europa, con baja prevalencia 0,1%-1% de la población general, la región centroeuropea, con una prevalencia media, y el sur de Europa (sur de Francia, España, Italia y Grecia) con prevalencias de 2,5-3-5%. Con el control de la transmisión nosocomial y transfusional, los genotipos más prevalentes pasaron a ser los relacionados con la adicción a drogas por vía parenteral, 1b, 3 y 4, en detrimento de los genotipos 1a y 2 (2). Apareció entonces la pandemia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA, cuyo agente causal, el VIH, fue rápidamente identificado (3). Hasta 1989 no se identifica el agente responsable de la hepatitis crónica noA noB, el Flavivirus VHC (4).

Al compartir mecanismos de transmisión, ambas infecciones se entrecruzaron, dando lugar a un solapamiento de las dos epidemias que según algunas estimaciones podría afectar a 10-12 millones de personas. En nuestro país, la cifra de personas infectadas por el VIH-1 es aproximadamente 160.000, de las cuales globalmente, el 55%-65% están coinfectados por VHC (5), siendo esta cifra mayor entre aquellos que adquirieron la infección vía parenteral, hemofílicos y adictos a drogas, entre los que

puede alcanzar el 80-90% de prevalencia, y más baja entre aquellos que adquirieron la infección por transmisión sexual, en los que la prevalencia es tan baja como 4-8%; estas diferencias se deben a que el VHC se transmite muy eficazmente vía parenteral, se estima que el 90% de los adictos se infectan en el primer año de adicción, y poco eficazmente por transmisión sexual (6,7).

La transmisión vertical, aunque algo mayor en pacientes coinfectados, está alrededor del 10%.

2. INTERACCIÓN ENTRE EL VIH Y EL VHC

La coexistencia en el mismo enfermo de ambas infecciones tiene efectos deletéreos para ambas enfermedades. En la mayoría de los pacientes la respuesta inmunológica frente al VHC llega tarde o no es suficientemente vigorosa o completa, lo que permite una replicación viral sostenida que, a través de errores de transcripción en los continuos ciclos de replicación viral, dará lugar a una cuasi especie del VHC cada vez más adaptada al ambiente del huésped y, por tanto, con mayor capacidad para eludir su sistema inmunitario. La coinfección, además, se asocia con títulos más elevados de ARN-VHC sobretodo en pacientes con CD4 bajos lo cual posiblemente refleja un déficit en el control de la replicación del VHC secundario a la inmunodeficiencia causada por el VIH-1. El valor de la carga viral del VHC en sangre no se ha relacionado con la evolución de la enfermedad pero si tiene valor pronóstico de cara a la respuesta al tratamiento. La enfermedad hepática progresa más rápidamente hacia la cirrosis y la muerte comportándose para algunos autores como una infección oportunista (8-14).

En cuanto al VIH, la tolerancia al tratamiento antirretroviral y la respuesta inmunológica son peores en los pacientes coinfectados por el VHC. El VHC podría actuar como cofactor acelerando la progresión de la enfermedad por VIH-1 por diferentes mecanismos: mediante la estimulación del sistema inmunológico podría

favorecer la replicación del VIH-1; además la infección de células inmunitarias por el VHC podría favorecer la depleción de linfocitos CD4 y reducir la recuperación inmunológica que acompaña a la supresión de la replicación viral con el tratamiento antirretroviral y, por último, la infección por VHC podría comprometer el beneficio proporcionado por dicho tratamiento como consecuencia de una más frecuente toxicidad hepática que motivaría interrumpir el tratamiento (15-20).

Al comienzo de la pandemia de SIDA la mortalidad era tan masiva y precoz que minimizaba el impacto de la hepatitis crónica C entre los pacientes coinfectados. Pero incluso entonces ya había descripciones de cómo la infección VIH era capaz de modificar la historia natural de la hepatitis crónica C (HCC), acelerando la evolución hacia la cirrosis (8, 10). Con el advenimiento del TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad), a partir de 1996, la mortalidad por SIDA desciende dramáticamente, y es a partir de entonces que la mortalidad y morbilidad de causa hepática comienza a ser un problema y es responsable en gran medida del exceso de mortalidad de los pacientes infectados por VIH y VHC, comportándose como un epidemia dentro del a epidemia de SIDA. (21,22)

3. TRATAMIENTO DE LA COINFECCIÓN VIH-VHC

3.1. TRATAMIENTO DEL VHC

3.1.1 OBJETIVOS

El objetivo principal del tratamiento es la erradicación del virus para evitar la progresión a cirrosis hepática y el desarrollo de sus complicaciones. Se considera una respuesta correcta o respuesta virológica sostenida (RVS), si el ARN-VHC se mantiene negativo a los 6 meses tras finalizar la terapia. En la mayoría de los pacientes, la RVS se asocia a la curación definitiva de la infección

3.1.2. INDICACIONES

Se debería considerar el tratamiento en todos aquellos pacientes infectados por VHC con presencia de ARN del VHC en sangre, independientemente del valor de transaminasas, dada la elevada prevalencia de fibrosis significativa en estos pacientes, y lo equívoco de la definición de “transaminasas normales”, con infección VIH estable, CD4 mayores de 350 células/microlitro y viremia del VIH inferior a 50.000 copias/ml y que no presenten ninguna contraindicación (ver Tabla1).

Tabla 1. Contraindicaciones para el tratamiento con interferon y ribavirina

Enfermedad hepática descompensada
Hepatitis Autoinmune
Enfermedad Psiquiátrica grave
Epilepsia
Diabetes Mellitus mal controlada
Anemia con Hgb <11 gr/dl o hemoglobinopatías
Cardiopatía isquémica
Enfermedad cerebrovascular
Embarazo o rechazo de la contracepción
Insuficiencia renal crónica con aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min
Consumo activo de drogas y/o alcohol

3.1.3. EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS PREVIA AL TRATAMIENTO

En este punto existe aún mucha controversia. La mayor eficacia de los tratamientos actuales, la posibilidad de predecir la respuesta con la respuesta virológica precoz y la aparición de nuevos marcadores no invasivos, junto con las dificultades de la biopsia (errores de muestreo, complicaciones de la técnica) han soslayado la

necesidad de tener una biopsia hepática en todos los pacientes candidatos a tratarse. El argumento fundamental a favor de la biopsia era evitar tratamientos innecesarios a pacientes sin fibrosis, dado el porcentaje global de respuesta viral sostenida y los frecuentes efectos adversos e interacciones con el tratamiento antirretroviral. Sin embargo, esta aproximación, debido a la progresión de la hepatitis crónica en coinfectados, debe seguirse de repetidas evaluaciones de la fibrosis hepática, cada 2 años.

Los métodos no invasivos de determinación de la fibrosis pueden ser técnicas de imagen o bioquímicas. Estos test han de ser simples de realizar, disponibles rutinariamente, con resultados reproducibles y lo suficientemente sensibles para identificar fibrosis significativa. En cuanto a las primeras, se dispone de la elastometría que es capaz de medir la rigidez hepática a través de una sonda ultrasónica, lo que se correlaciona con la fibrosis. Utilizando un punto de corte en 7 KPascales, se puede predecir la presencia de fibrosis significativa (METAVIR F>2), con buena especificidad pero con no muy buena sensibilidad, por tanto, en pacientes con valores inferiores a 7, no se podría descartar la presencia de fibrosis relevante. Los índices bioquímicos y su capacidad de predecir la fibrosis significativa se resume en la tabla 2. En la actualidad se recomienda que en todo paciente candidato al tratamiento se tenga información con respecto a la fibrosis, pero la biopsia no es obligada dado que los métodos no invasivos pueden predecir la fibrosis significativa (23). Puede que la biopsia aún juegue un papel en aquellos pacientes en los que los métodos no invasivos no son discriminativos de fibrosis significativa.

Tabla 2. Marcadores no invasivos de fibrosis hepática: índices bioquímicos.

INDICE	MARCADORES	AUROC	Sensibilidad	Especificidad
Fibrotest	Alfa 2 macroglobulina, apolipoproteína, haptoglobina, bilirrubina, edad y género	0.74-0.87	65-87	59-81
Indice de Forns	Edad, plaquetas, colesterol y GGT	0.76-0.86	30-94	51-95
APRI	AST, plaquetas	0.69-0.88	41-91	47-95
FIBROspect	Alfa 2 macroglobulina, hialurónico, TIMP-1	0.83	77	73
MP3	MMP3 y TIMP-1	0.82	65	85
European Liver Fibrosis Score ELF	Edad, hialurónico, MMP3 y TIMP-1	0.77	30-95	29-99
Fibrosis Probability Index FPI	Edad, alcohol, AST, colesterol, HOMA- RI	0.77	42-85	48-98
Gotebrog University Cirrhosis Index GUCI	AST, INR, plaquetas			
Hepascore	Bilirrubina, GGT, hialurónico, Alfa 2 macroglobulina, edad, sexo	0.82	63	89
Fibrometer	Plaquetas, protrombina, AST, Alfa 2 macroglobulina, hialurónico, edad, urea	0.89	80	84
Fibroindex	Plaquetas, AST, gamma globulina	0.86	30-40	97
Virahep-C	AST, plaquetas, edad, fosfatasa alcalina	0.86	30-40	97

Adapatada de Castera L. Hepatitis C: Liver biopsy or non invasive assesment. In 100 Key Questions on Hepatitis C. X. Forns. Ed. Permanyer

3.1.4. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL VHC

El tratamiento de la HCC en la actualidad consiste en la utilización combinada de interferón (IFN) y ribavirina. El IFN, descrito en 1957 (24), y nombrado así por su capacidad de “interferir” en la replicación viral, se comenzó a usar en la hepatitis crónica noA-noB antes de la identificación del VHC (25). Los desanimantes resultados obtenidos por la monoterapia con IFN alfa 2a y 2b se vieron mejorados por la recuperación para esta indicación de la ribavirina. Cuando estaba siendo testada para el tratamiento de la infección VIH-1 se evidenció que algunos pacientes presentaban normalización de transaminasas cuando recibían ribavirina. Tras realizarse ensayos clínicos en mono infectados, fue finalmente aprobada por la Food And Drug Administration (FDA) para la utilización combinada con IFN alfa en el tratamiento de la HCC en 1998. Esta combinación ya conseguía resultados aceptables, con tasas de RVS de 30% para genotipo 1 y 60% para genotipo 3 en pacientes mono infectados por VHC (26,27).

Poco tiempo después, el IFN estándar fue sustituido por su formulación pegilada, más eficaz y conveniente, especialmente en los pacientes infectados por virus más difíciles de tratar, genotipo 1 y carga viral elevada (28,29). Fue en el año 2004 cuando aparecieron las primeras publicaciones en las que estos tratamientos se mostraron eficaces y seguros en pacientes coinfectados (30-34).

Los resultados obtenidos con dicho tratamiento son pobres, inferiores al 50% de RVS, y algo inferiores a las obtenidas en pacientes mono infectados por el VHC (28,29). Esta inferior respuesta podría ser debida a varios factores: el curso de la enfermedad en coinfectados, que podría requerir un tiempo de tratamiento más prolongado, la influencia que pueda tener la medicación antirretroviral sobre el tratamiento de la hepatitis, el tipo de IFN utilizado.

La incorporación de moléculas de polietilenglicol al IFN reduce su degradación, reteniendo su actividad biológica. De esta manera se ha incrementado la eficacia terapéutica de ambos interferones, lo que junto con la adición de ribavirina a dosis ajustadas a peso ha permitido incrementar notablemente las tasas de respuesta viral sostenida en el tratamiento de la HCC. En la actualidad existen comercializadas dos moléculas de interferón pegilado (PEGIFN): el alfa 2a y el alfa 2b.

El PEGIFN alfa 2b se construye uniendo una cadena de 12 KDa al IFN, o que aumenta su volumen algo menos de dos veces. Esta unión es sensible a la hidrólisis y una vez inyectado el IFN se separa de la fracción PEG y circula por el organismo, comportándose en términos de metabolismo y excreción como el IFN estándar. Tiene una absorción muy rápida y un amplio volumen de distribución, pero en pocos días declina a niveles indetectables. Dado el amplio volumen de distribución requiere que la dosis se ajuste al peso del paciente. El PEGIFN alfa 2a se une a una fracción PEG de 40 KDa, lo que triplica el tamaño del IFN estándar. Esta unión no es sensible a la hidrólisis, de manera que tras la inyección la molécula de PEGIFN circula e interacciona intacta. La absorción es más lenta y tarda más en alcanzar el estado estable. El volumen de distribución está limitado a la circulación y a órganos muy vascularizados como el hígado. Este limitado volumen de distribución hace que no requiera ajuste de dosis al peso. Dado que la eficacia depende también de la unión al receptor del IFN, no está claro como estas diferencias puedan afectar a la eficacia (35). Estas diferencias podrían justificar que ambas moléculas se comportaran de manera diferente tanto en respuesta viral como en efectos secundarios.

En cuanto a la dosificación, con respecto al IFN, debe dosificarse siempre en la dosis estándar, ya que no hay ninguna evidencia de que dosis mayores o dosis de inducción mayores sean eficaces. En cuanto a la ribavirina, el análisis retrospectivo de

los ensayos clínicos en coinfectados ha mostrado la relevancia de dosificarla ajustada al peso de los pacientes (1000 mg en <75 kg y 1200 en >75 Kg) para conseguir mayores tasas de RVS.

3.1.5. MONITORIZACIÓN DURANTE EL TRATAMIENTO

Los pacientes sometidos a tratamiento con IFN y ribavirina deben tener evaluación clínicas, hematológicas y bioquímicas, con marcadores de toxicidad mitocondrial, al menos mensualmente.

Las determinaciones virológicas más relevantes durante el tratamiento son:

- determinación de ARN del VHC cualitativa en semana 4, cuyo valor negativo se conoce como Respuesta virológica rápida (RVR), y tiene un elevado valor predictivo positivo de RVS.
- Determinación cuantitativa de ARN del VHC en semana 12: si se objetiva un descenso mayor de 2 logaritmos con respecto al valor basal, se define como respuesta virológica precoz (RVP). Su ausencia tiene un elevado valor predictivo negativo, permitiendo suspender el tratamiento en aquellos pacientes que no han alcanzado esta respuesta.
- Determinación cualitativa ARN del VHC semana 24: el valor positivo de esta determinación también tiene un elevado valor predictivo negativo de alcanzar la RVS, permitiendo también la suspensión del tratamiento en estos pacientes.
- Determinación cualitativa fin de tratamiento.
- Determinación cualitativa a los 6 meses de completado el tratamiento. Su valor negativo se conoce como RVS, es la confirmación de la eliminación del VHC y el objetivo del tratamiento.

3.1.6. EFECTOS SECUNDARIOS Y SU MANEJO

El manejo del paciente con HCC que recibe tratamiento con IFN y ribavirina es relativamente complejo. Es indispensable controlar de cerca al paciente además de instruirlo acerca de cómo utilizar los fármacos e informarle de los posibles efectos de los mismos. Los pacientes, que frecuentemente estaban asintomáticos y se encontraban bien antes del tratamiento, dejan de estarlo cuando lo inician.

La presentación de efectos adversos a la terapia es muy frecuente. La sintomatología es diversa y su intensidad muy variable por lo que la tolerancia al tratamiento también es muy distinta de unos pacientes a otros. El apoyo psicológico y el estímulo al paciente para que cumpla adecuadamente el tratamiento son a menudo factores importantes del éxito terapéutico.

El IFN al inicio del tratamiento, puede dar lugar a síntomas parecidos a la gripe: astenia, artomialgias, cefalea y fiebre a las pocas horas después de su administración. Es frecuente la presentación de anorexia con pérdida de peso. Asimismo son comunes las manifestaciones en el área neuropsiquiátrica como dificultad para concentrarse, insomnio y tendencia a la depresión, que pueden ser intensas y causar dificultades para el desarrollo de las actividades habituales del paciente. El interferón puede ocasionar neutropenia y trombocitopenia lo que hace necesario la vigilancia regular del hemograma y el ajuste de las dosis si fuera preciso. Otros efectos adversos, menos frecuentes son las alteraciones de la función tiroidea o la exacerbación de una enfermedad autoinmunitaria de base.

La ribavirina ocasiona anemia hemolítica; el mecanismo patogénico concreto es desconocido, pero parece estar relacionado con el estrés oxidativo a nivel de la membrana del hematíe y con la acumulación eritrocitaria de metabolitos trifosfato de la ribavirina que favorecerían el desarrollo de hemólisis extravascular. La hemólisis

determina con frecuencia un descenso moderado de la concentración de hemoglobina. Este descenso ocurre en las primeras semanas de tratamiento y no es progresivo. En algunos casos la hemoglobina se recupera espontáneamente pero en otros obliga a disminuir la dosis del fármaco o incluso retirarlo definitivamente del tratamiento. Por este motivo, a los pacientes afectos de anemias crónicas o a los portadores de cardiopatías moderadas o graves, la terapia combinada con interferón y ribavirina sólo puede ser recomendada con cautela y valorando cuidadosamente el riesgo y el beneficio que puede reportar. Asimismo, la ribavirina tiene un efecto teratógeno; este hecho, unido a que se desconocen todavía sus efectos sobre la espermatogénesis, hace que se aconseje a ambos sexos el empleo de métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ribavirina y los seis meses siguientes. La tolerancia gástrica de la ribavirina es buena si bien se aconseja que las tomas coincidan con la ingesta de alimentos pues parece que la absorción del principio activo es mayor en ese momento. Otro efecto secundario frecuente y de base poco conocida es la tos seca, irritativa y generalmente leve que presentan los pacientes tratados con este fármaco.

Afortunadamente, la mayoría de los efectos secundarios son de fácil manejo clínico; sin embargo debemos tener presente que alrededor del 14-21% de los pacientes presentan síntomas que conducen a la interrupción del tratamiento.

Merecen especial atención el manejo de los efectos secundarios psiquiátricos y hematológicos. Con respecto a los primeros, fueron objeto de estudio por nuestro grupo, encontrando que de los 113 pacientes que participaron en un ensayo clínico de IFN estándar *versus* PEGIFN, 45 (40%) presentaron sintomatología depresiva y veinte de ellos, los que cumplían criterios de depresión moderada-severa fueron tratados con citalopram con una dosificación creciente hasta los 20mg/día, obteniendo por resultado una mejora significativa en sus síntomas. Se seleccionó el citalopram dentro de los

inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como tratamiento antidepresivo debido a la experiencia clínica previa en los pacientes tratados con INF y la carencia de interacciones farmacológicas de dicho fármaco con el TARGA.

En la mayoría de los pacientes los efectos secundarios depresivos se presentaron en los primeros tres meses tras iniciar el INF.

La incidencia de efectos secundarios depresivos asociados a la terapia con INF observada en nuestra serie fue superior a la descrita para los pacientes monoinfectados y esto podría relacionarse con el efecto neurotóxico del VIH-1 y los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central de algunos antirretrovirales.

A raíz de lo expuesto se concluye que la sintomatología depresiva en los pacientes coinfectados tratados con interferón alfa es elevada; que la mayoría de los síntomas depresivos aparecen durante las primeras semanas tras iniciar la terapia con INF, que habitualmente no son severos y que responden al tratamiento antidepresivo sin necesidad de reducción o interrupción de la terapia con INF (36).

En cuanto a la anemia es importante intentar evitar otros factores, como la zidovudina y la corrección previa de ferropenia o déficits de folato o vitamina B12. Dada la importancia de mantener las dosis de ribavirina, en aquellos casos en los que se produzca una anemización que requiriera modificar las dosis de ribavirina se debe considerar la utilización de factores de crecimiento, eritropoyetina, para mantener valores de hemoglobina superiores a 11,5 g/dl. En el APRICOT, la tasa de RVS fue similar en aquellos pacientes que no requirieron eritroyetina que en los que si fueron tratados con EPO y significativamente mayor que en aquellos pacientes que requirieron modificar la dosis de ribavirina (37-40).

3.1.7. ADECUACIÓN DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HCC EN PACIENTES COINFECTADOS

En cuanto al curso de la enfermedad en coinfectados, podríamos encontrar peor respuesta a la acción antiviral mediada por IFN, o disfunción inmunológica que puede traducirse en aclaramiento retardado del VHC, progresión acelerada de la HCC y mayor carga viral y cinética viral del VHC más lenta en pacientes coinfectados (41). En este punto ya existen datos preliminares que avalan el uso de RVP para interrumpir el tratamiento de la HCC en pacientes coinfectados (42). Probablemente, en este punto es muy importante la dosificación de ribavirina, dosis de ribavirina más bajas se asocian a menor RVP. Además la posible interacción entre el abacavir y la ribavirina podría también comprometer la RVS especialmente en pacientes con dosis bajas de ribavirina (43,44).

El conocimiento de la cinética viral, junto con el de otros factores que afectan a la respuesta, como la raza, edad, género, obesidad, resistencia a la insulina, permite individualizar el tratamiento cada vez más, en un camino que, gracias a los avances de la farmacogenómica, se vislumbra cada vez más prometedor. Mediante modelos matemáticos, inicialmente utilizados para estimar la perturbación asociada al tratamiento antirretroviral sobre el equilibrio viral del VIH-1, se ha estudiado la respuesta al IFN del VHC. Para explicar los cambios en la carga viral del VHC tras la exposición al IFN se ha propuesto un modelo bifásico. En una primera fase en la que se produciría un descenso rápido de partículas virales, en 24-48 horas, se produciría la inhibición de la producción viral en los hepatocitos infectados, en esta fase, la coinfección por VIH-1 no es un factor determinante. Sin embargo, la carga viral del VHC, mayor en pacientes coinfectados, sí que lo es, determinando un retraso en la eliminación viral. En la segunda fase, de descenso más lento de partículas virales, en la que se produciría el aclaramiento inmunológicamente mediado de los hepatocitos infectados, tampoco se han observado diferencias entre coinfectados y monoinfectados,

aunque sí en relación a una mayor carga viral basal (41) En estos modelos se han correlacionado parámetros de cinética viral con la respuesta al tratamiento, especialmente en la segunda fase. En la práctica clínica, esto se ha traducido en la utilización de mediciones puntuales de la carga viral del VHC tras el inicio de la terapia con IFN y ribavirina, con la intención por una parte de detectar precozmente pacientes no respondedores, y por otra para identificar pacientes con una respuesta rápida que pudieran beneficiarse de tratamientos más cortos.

Con la idea de identificar precozmente pacientes no respondedores, se ha analizado los datos de carga viral del VHC obtenidos tras 2, 4, 8, 12 y 24 semanas en diferentes estudios. Para elaborar algoritmos que permitan suspender el tratamiento con seguridad en pacientes no respondedores, se ha de tener un criterio de respuesta virológico, una determinación de ARN del VHC en alguno de los puntos comentados, que tenga suficiente valor predictivo negativo (VPN), idealmente 100%, para evitar que a ningún paciente con posibilidades de curarse se le retire el tratamiento, y también un elevado valor predictivo positivo (VPP) para evitar tratamientos innecesarios.

En estudios en mono infectados, utilizando el criterio de respuesta tras 4 semanas de tratamiento, si consideramos el criterio más estricto, ARN no detectable, tendría un elevado VPP 89%, pero un VPN bajo, del 61% que no permitiría suspender el tratamiento. Si en lugar del criterio estricto utilizamos un punto de corte cuantitativo de 450.000 UI/ml, mejoraríamos el VPN hasta el 100%, pero bajaría mucho el VPP, 57%, de manera que muchos pacientes recibirían un tratamiento innecesario (45,46).

Los algoritmos en semana 12 podrían predecir mejor la RVS. Si elegimos el criterio virológico más estricto, ARN indetectable, de nuevo obtendremos un VPN demasiado bajo, ya que hay pacientes que responden más lentamente. Si escogemos el criterio de respuesta de descenso de 2 logaritmos de carga viral del VHC, el VPN pasa a ser

prácticamente del 100%, y el VPP es aceptable, 72%. Algún autor recomienda en este punto la utilización de un punto de corte, 30.000 UI/ml, ya que un pequeño número de pacientes en el análisis retrospectivo, no consiguió el descenso de 2 logs, pero si la RVS. Sin embargo, ningún paciente con menos de 30.000 UI/ml consiguió la RVS. Este nuevo punto de corte, mantiene el VPN, pero empeora el VPP, que baja a 65%. Tiene la ventaja de no depender de posibles variaciones de la carga viral basal. (45,46).

Los algoritmos en la semana 24 fueron los primeros que se usaron, y una determinación de ARN del VHC positiva en la semana 24 tiene una VPN del 100%.

La cinética de eliminación viral del VHC podría ser algo más lenta en pacientes coinfectados por VIH, de manera que estos algoritmos no fueron de aplicación en estos pacientes. Los primeros datos de semana 12 de pacientes coinfectados provienen de los estudios que compararon el IFN estándar con PEGIFN, y se obtuvieron tasas de RVP de entre 30 y 56%, algo más bajas que en mono infectados y con peor VPP, por una mayor tasa de recidivas entre los coinfectados.

La otra aplicación de la cinética viral es el desarrollo de algoritmos que permitan acortar el tratamiento, o identificar pacientes respondedores más lentos que necesitarían más tiempo de tratamiento. En mono infectados ya hay estudios que respaldan tratamientos más cortos, de 12 a 16 semanas en pacientes infectados por genotipos 2 y 3 que responden precozmente (47,48). La RVR, podría seleccionar un subgrupo de pacientes (genotipos 2,3 con carga viral basal baja y sin cirrosis en la biopsia) que se podría beneficiar de un tratamiento más corto, de 24 semanas. En este sentido, en el estudio de Crespo et al, en el que los pacientes con genotipo 2 y 3 sólo recibían 24 semanas de tratamiento, de los 20 pacientes que alcanzaron RVR en semana 4, sólo 1 (6%) recidivó al suspender el tratamiento, en contraste con el 46% de recidivas de aquellos que no alcanzaron RVR.

Probablemente la RVR debería ser sólo una variable más a tener en cuenta para diseñar el tratamiento de cada paciente, junto con otras como el grado de fibrosis, obesidad, raza, etcétera (49).

En la circunstancia contraria, aquellos pacientes con genotipo 1 ó 4, que no consiguen RVR pero que en la semana 12 han logrado un descenso de 2 logs y en la semana 24 han negativizado el ARN del VHC, podrían beneficiarse de un tratamiento más prolongado, de 72 semanas, si la tolerancia es buena. Sin embargo, los estudios de prolongación de la duración a 72 semanas en pacientes infectados por VIH-1 no han obtenido resultados concluyentes por el elevado número de pacientes que no pudieron concluir el tratamiento prolongado.(50,53)

En pacientes coinfectados, con viremia del VHC más elevada basalmente y con posiblemente mayor tasa de recidivas, la duración del tratamiento debe ser de 48 semanas hasta que se haya demostrado la eficacia de regímenes más cortos, o de regímenes prolongados.

3.2. ADECUACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

Aunque el tratamiento antirretroviral ha demostrado disminuir la mortalidad de pacientes infectados por VIH-1 de cualquier causa, incluyendo la mortalidad hepática, puede condicionar de varias maneras la respuesta al tratamiento y la evolución de la HCC en paciente coinfectados:

1. Induciendo toxicidad directa, por hipersensibilidad, o de manera más lenta, provocando esteatosis hepática y alteraciones metabólicas que afectarían negativamente a la respuesta al tratamiento del VHC. Eventualmente, incrementado la resistencia a la insulina, lo que algunos autores asocian a peor respuesta al tratamiento del VHC. De la

misma manera, se ha querido asociar una progresión acelerada de la hepatitis crónica C con algunos antirretrovirales.

2. Por incrementar el riesgo de las toxicidades mutuas: la anemia de ribavirina y zidovudina, la toxicidad mitocondrial de didanosina, estavudina y ribavirina, la toxicidad neurológica de efavirenz e interferon.

3. Disminuyendo la acción de ribavirina por interacción farmacocinética del abacavir.

Desde el punto de vista de la coadministración de tratamiento antirretroviral e interferón más ribavirina, adquieren especial relevancia tres situaciones: empeoramiento de la toxicidad mitocondrial y hematológica al administrar conjuntamente ribavirina con otros análogos de los nucleósidos, y la posible interacción farmacocinética entre abacavir y ribavirina.

1. Empeoramiento de la toxicidad mitocondrial al introducir la ribavirina, que podría conducir a acidosis láctica, y a fallo hepático, en pacientes con cirrosis y/o depleción previa de ADN mitocondrial. La propia infección por el VIH-1 y el VHC es capaz de inducir depleción de ADN mitocondrial (54). Se conoce que el tratamiento con análogos nucleósidos puede conducir a una grupo de toxicidades, conocidas como mitocondriales, cuyo mecanismo común es la depleción de ADN mitocondrial. Determinados análogos (d-nucleósidos, estavudina y didanosina) inducen esta inhibición de manera más potente, con contenido de ADN mitocondrial hasta un 47% inferior en aquellos pacientes que recibían d-nucleósidos, comparado con pacientes que recibían otros nucleósidos. (55). De tal manera que si introducimos ribavirina en pacientes con tratamiento previo con estos fármacos, probablemente ya existe una depleción de ADN mitocondrial, que podría agravar la ribavirina, que incrementa la fosforilación de didanosina y aumenta la inhibición de la ADN polimerasa gamma (56). La

expresión clínica de esto la encontramos en la descripción de los casos de toxicidad mitocondrial de los estudios de utilización de interferon y ribavirina en pacientes infectados por el VIH-1. La agencia reguladora de medicamentos en EEUU, Food and Drug Administration (FDA), alertada por las descripciones de los primeros casos de acidosis láctica en pacientes tratados con ribavirina, (57) y tras detectar 85 casos declarados como efecto adverso, en su sistema de declaración voluntaria de efectos adversos (58) publicó una alerta en la que avisaba del incremento de toxicidad mitocondrial en pacientes que recibían didanosina y ribavirina (59). En el estudio de Laguno, se detallan 14 de 95 (12%) pacientes con alteraciones analítica sugestivas de toxicidad mitocondrial (elevación de enzimas pancreáticas y lactato) de las cuales tan sólo en cuatro casos tuvieron repercusión clínica. No hubo ninguna muerte relacionada. El uso de didanosina, presentar diabetes y tener un lactato basal elevado se asociaron a padecer toxicidad mitocondrial. En el análisis multivariante, tan sólo el uso de didanosina predijo el riesgo de toxicidad mitocondrial (60). En el estudio de Crespo, hubo 22 pacientes que desarrollaron anomalías analítica sugestivas de toxicidad mitocondrial, 4 de ellos con síntomas clínicos. En este estudio hubo dos muertes de pacientes por descompensación hepática, uno de los cuales la descompensación y el fallo hepático fulminante acontecieron en el contexto de una severa depleción de ADN mitocondrial y acidosis láctica severa. En la publicación del RIBAVIC se recogen 11 casos de toxicidad mitocondrial, todos recibían didanosina. El riesgo de desarrollar toxicidad mitocondrial fue 46 veces mayor en pacientes que recibían didanosina. No se encontró un incremento del riesgo de esta toxicidad en pacientes que recibían estavudina sin didanosina.(61) En este estudio hubo tres fallecimientos por enfermedad hepática terminal, uno

fue considerado posiblemente relacionado con el tratamiento con interferón y ribavirina, y recibía tratamiento con didanosina. En la publicación del APRICOT, se recogen muy pocos casos de toxicidad mitocondrial, alrededor del 1%. En este estudio hubo 14 de 860 pacientes con descompensación de enfermedad hepática terminal. En el ACTG 5071 (133 pacientes), hubo 19 casos de elevaciones de las enzimas pancreáticas y el lactato, pero solo un paciente tuvo una pancreatitis clínicamente relevante, y recibía didanosina.

2. Incremento de la toxicidad hematológica al introducir interferón y ribavirina en pacientes en tratamiento previo con zidovudina. El uso combinado de zidovudina y ribavirina se asocia a mayor incidencia de anemia, mayor caída de la hemoglobina, mayor necesidad de reducción de dosis de ribavirina. (37-39)
En algún estudio se ha encontrado una asociación de efectos adversos hematológicos más graves con PEGIFN alfa 2a comparado con alfa 2b. (40)
3. Posible deterioro de la eficacia del tratamiento del VHC al introducir ribavirina en pacientes en tratamiento previo con abacavir, a través de la interacción farmacocinética que disminuiría los niveles eficaces intracelulares de ribavirina. Desde estudios retrospectivos recientes, se señala la posibilidad de que el uso de algunos antirretrovirales podría ser más conveniente que otros durante el tratamiento con IFN y ribavirina (62). En este sentido, una revisión retrospectiva del RIBAVIC, demostró una asociación negativa entre el uso de abacavir y la RVS. En este estudio se administraron dosis fijas de ribavirina de 800mg diarios (63). Posteriormente, un estudio retrospectivo español encontró también que el abacavir podría influir negativamente en respuesta virológica sostenida, pero sólo en los pacientes con niveles de ribavirina más bajos (64). Diseñado específicamente para comparar dos combinaciones de análogos,

tenofovir/lamivudina o emtricitabina y abacavir/lamivudina, el estudio del grupo de Pineda, encontró también este efecto negativo del abacavir en la respuesta viral sostenida, de nuevo asociado a dosificación baja de ribavirina, ya que este efecto deletéreo del abacavir no se observa en pacientes que recibieron $>13,2$ mg/kg de ribavirina (65). En este sentido, en otro estudio español en el que se evaluaba la influencia que pudiera tener el uso de determinados análogos en los resultados del tratamiento de la HCC, se analizaron 174 pacientes coinfectados, tratados con peginterferon y ribavirina ajustada a peso, de manera que tan sólo 6 pacientes recibieron menos de 10,2 mg/Kg de ribavirina. En estos pacientes no se encontró que el abacavir tuviera ninguna influencia en la respuesta al tratamiento de la hepatitis crónica C (66).

Con respecto al papel que otros antirretrovirales podrían tener en la eficacia del tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados, en los pacientes del estudio RIBAVIC, se encontró que aquéllos que recibían tratamiento antirretroviral con inhibidor de proteasa tenían una carga viral viral del VHC más alta que aquellos pacientes que recibían tratamiento con tres análogos o con dos análogos y un no análogo de nucleósido (67). Eventualmente, esto podría comprometer la respuesta, ya que la carga viral más elevada se asocia a peor RVP y RVS. Sin embargo en el estudio del grupo de Pineda, se analizó la posible influencia de recibir inhibidor de la proteasa como antirretroviral durante el tratamiento de la hepatitis crónica C, sin encontrar que tuviera ningún impacto en la respuesta del VHC.

4. HISTORIA NATURAL Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA TERMINAL EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH

Desgraciadamente, el tratamiento llega tarde para muchos pacientes, para muchos otros está contraindicada, o simplemente no es eficaz. En estas circunstancias, seguirá habiendo un porcentaje de pacientes que progresarán a cirrosis y enfermedad hepática terminal (EHT). Para estos pacientes la única opción terapéutica es el trasplante hepático. Inicialmente contraindicado en pacientes infectados por el VIH-1, por lo malos resultados obtenidos en la etapa previa a la terapia antiviral eficaz, los avances en este terreno han permitido que la infección VIH haya dejado de ser una contraindicación para esta técnica (68). La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas, la secretaría del Plan Nacional del SIDA y la Organización Nacional de Trasplante elaboraron en el año 2004 un Documento de Consenso sobre el trasplante de órgano sólido en pacientes coinfectados por el VIH (69,70), y ya se han publicado los resultados de los primeros pacientes infectados por VIH que han recibido un trasplante hepático por enfermedad hepática terminal (71).

4.1 MAGNITUD DEL PROBLEMA

En España, con alrededor de 140.000 pacientes infectados por VIH, y con cifras de coinfección alrededor del 55%, la cifra de pacientes que ya han desarrollado cirrosis se estima alrededor de 6.160 personas (72).

Tabla 3. Magnitud del problema.

Número estimado de pacientes	España	Europa Occidental	Norte América
Pacientes Infeccionados por VIH-1	140,000	540,000	1,125,000
Coinfección VHC	55%	33%	28%
Coinfección VHB	5%	9%	9%
Cirrosis hepática	6,720	18,000	33,000
Candidates a trasplante	460	3,060	5,700

Es por tanto relevante conocer la historia natural de la enfermedad hepática terminal (EHT) en pacientes infectados por el VIH-1, cual es el mejor momento de indicar el trasplante, y si la incidencia de hepatocarcinoma es mayor entre pacientes infectados por VIH.

4.2. INCIDENCIA DE HEPATOCARCINOMA ENTRE PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1

Dado que la infección VIH-1 induce una evolución más rápida de la HCC, con mayores tasas de progresión de la fibrosis, y menores tasas de aclaramiento de la hepatitis crónica B, cabría esperar que también se acortara el tiempo de latencia de infección por estos virus necesario para la aparición del hepatocarcinoma, y que por tanto pudiéramos observar una mayor incidencia de hepatocarcinoma entre la población infectada por VIH-1. Además, el propio VIH-1, cuya proteína tat se ha asociado *in Vitro*

a carcinogénesis (73), y la inmunodeficiencia podrían teóricamente contribuir a este incremento de la incidencia.

Antes de la introducción del TARGA, no era evidente que existiera una mayor incidencia de hepatocarcinoma entre los pacientes infectados por el VIH-1 o que existiera un vínculo entre la inmunosupresión inducida por el VIH-1 y la aparición del hepatocarcinoma. De hecho existe poca información en este periodo por que no constituía un problema clínico relevante. Algunos estudios encontraron incluso una incidencia menor de hepatocarcinoma entre los coinfectados que entre los mono infectados por VHC (74). En el principal estudio realizado en esa época sobre la asociación de cáncer con la inmunosupresión relacionada con el SIDA, no se encontró relación con el cáncer de hígado (75). En un estudio realizado en EEUU hasta 1996, diseñado para evaluar el papel del VHC en la aparición del hepatocarcinoma en pacientes infectados por VIH-1, definido como el riesgo relativo del VHC, encontró que este riesgo calculado como la razón de la tasa de incidencia estandarizada (del inglés, SIR) entre pacientes infectados por VIH-1 con baja prevalencia de VHC (5%) y con alta prevalencia (90%) era de 2.1. En poblaciones no infectadas por VIH, el riesgo relativo asociado de hepatocarcinoma asociado al VHC era de 4 a 12 en estudios europeos y asiáticos y de 7 a 42 en estudios norteamericanos. En conclusión, el efecto del VHC en la aparición del hepatocarcinoma entre pacientes infectados por VIH-1 es más débil que entre pacientes no infectados por VIH-1 (76). Ya en este estudio se observa un comportamiento diferente del hepatocarcinoma en pacientes hemofílicos infectados por VIH-1, en los que el SIR es de 59, mucho más alto que en adictos a drogas vía parenteral, que es de 11, probablemente en relación a una exposición previa al VHC de más larga evolución, como queda también reflejado en estudios de cohortes de hemofílicos.

Posteriormente a la introducción de los tratamientos antivirales eficaces frente al VIH, y la dramática mejora en la supervivencia de estos pacientes, se observa un incremento en la incidencia de hepatocarcinoma entre los pacientes infectados por VIH-1, como queda de manifiesto en los estudios de cohortes europeos y norteamericanos (77-79). De manera más llamativa en el estudio de mortalidad en VIH nacional francés, MORTAVIC, realizado en el año 1.995 y en el 2.005, se observa un incremento entre ambos periodos del 5% al 25% en el porcentaje de las muertes de causa hepática que son debidas a hepatocarcinoma (80).

La inmunosupresión ejercida por el VIH, podría conducir a un menor tiempo de latencia desde la infección por VHC y la aparición del hepatocarcinoma, pero que requería una supervivencia lo suficientemente larga para aparecer (81-83) e historicamente, en los pacientes coinfectados, esta mejora de la supervivencia aparece con la implantación sistemática de las profilaxis y el tratamiento antirretroviral.

La presentación clínica del hepatocarcinoma podría también ser diferente, apareciendo a edad más temprana, y con mayor presencia de metástasis y trombosis portal al diagnóstico (77, 82). La inmunosupresión más pronunciada se podría asociar a una mayor incidencia de hepatocarcinoma, especialmente de los asociados a VHB, y a una presentación clínica más agresiva (77, 84).

A pesar de todo, como veremos más adelante, los estudios de EHT en pacientes coinfectados muestran una baja incidencia de hepatocarcinoma como primera descompensación, a diferencia de los mono infectados.

4.3. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA TERMINAL

Una vez que la enfermedad hepática se ha descompensado, el paciente entra en la fase de (EHT). En los pacientes coinfectados, la historia natural de la enfermedad

podría ser diferente, y la progresión hacia la muerte más rápida. Dado que la única alternativa terapéutica es el trasplante hepático, es relevante conocer la evolución de la enfermedad. Adquiere por tanto gran importancia conocer que factores se implican en la evolución de la enfermedad hepática terminal en estos pacientes, especialmente el efecto de la inmunosupresión y el tratamiento antirretroviral, y el comportamiento de los predictores de mortalidad de causa hepática, Child Pugh Turcotte o Child Pugh Classification (CPC) y Model for End Stage Liver Disease (MELD) en pacientes infectados por VIH para correctamente indicar que pacientes y cuándo son candidatos adecuados para el trasplante hepático.

Existe abundante literatura que demuestra el efecto deletéreo de la infección VIH sobre la evolución de la enfermedad hepática por VHC, acelerando la tasa de progresión de la fibrosis, la aparición de complicaciones clínicas de la cirrosis y la muerte por enfermedad hepática, que ya se comentó al principio de esta introducción. Es menos conocida la historia natural desde el diagnóstico de cirrosis. Un estudio reciente analizó retrospectivamente la evolución de 69 pacientes infectados por VIH que presentaban signos analíticos o ecográficos de cirrosis hepática, pero que nunca habían tenido una descompensación de EHT. La mediana de tiempo hasta el desarrollo de la primera descompensación fue de 4,3 años. La mediana hasta la segunda fue tan solo de 2,3 meses. Tras la primera descompensación, la mediana de tiempo hasta el exitus fue de un año, y la supervivencia al tercer año del 18% (85). Estos datos contrastan con los provenientes de pacientes mono infectados por VHC, que padecen una tasa anual de descompensación del 7% y una supervivencia a 5 años del 91%. Los pacientes mono infectados van bien durante al menos 10 años (86).

Cuando se ha estudiado la supervivencia de pacientes coinfectados VIH/VHC tras la primera descompensación con un grupo control de pacientes mono infectados, los

resultados son superponibles: la supervivencia a 1, 2 y 5 años es de 74%, 61% y 44% para mono infectados y 54, 40 y 25% en los coinfectados. En este estudio los dos grupos no eran sin embargo homogéneos, siendo los mono infectados de mayor edad (66 frente a 38 años) y con menor incidencia de VHB (4 frente a 24%) y consumo de alcohol (25 frente a 44%) (87). A pesar de todo la infección VIH-1 fue un factor de riesgo de mortalidad independiente del CPC, MELD y tipo de descompensación. Este mismo grupo de investigadores publicó un estudio en el que se siguieron prospectivamente 153 pacientes hasta 2004, encontrando de nuevo que la mediana de supervivencia era de un año (88).

4.3.1 PAPEL DE LA INMUNOSUPRESIÓN Y EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

En el momento de la primera descompensación el conteo de linfocitos CD4 oscila en los tres estudios comentados arriba alrededor de las 200 células/microlitro, y el porcentaje de pacientes en tratamiento antirretroviral es más bajo que en el grupo control no cirrótico, alrededor del 60%, y en el estudio de Merchante, tan sólo el 38% de los pacientes tiene viremia bajo el límite inferior de detección. En este grupo, el tener unos CD4 nadir inferior a 100 células significó un aumento del riesgo de mortalidad de 2,4 (IC 1,5-4). Tanto en este estudio como en el de Ragni, el tratamiento antirretroviral tras la primera descompensación se asoció a una mejor supervivencia, sin que se pudiera delimitar el papel concreto de ningún fármaco. Este efecto beneficioso sobre la supervivencia era independiente de los CD4 o de la carga viral en la última determinación disponible.

Existe alguna controversia sobre cual es el tratamiento antirretroviral más adecuado en pacientes coinfectados con virus hepatotropos, y con enfermedad hepática terminal, especialmente en lo concerniente al posible efecto antifibrótico de los inhibidores de la

proteasa, y al posible papel pernicioso de la nevirapina y la didanosina sobre la progresión de la fibrosis. A este respecto, existen algunos datos que relacionan la utilización de nevirapina con una tasa de progresión de la fibrosis más rápida, que podría deberse a la toxicidad acumulativa tardía de la nevirapina (89). Sin embargo, estos resultados no se han reproducido en otros estudios, en los que incluso se ha observado un efecto beneficioso de la nevirapina en la progresión de la fibrosis (90). La exposición prolongada a didanosina también ha sido asociada al desarrollo de enfermedad hepática crónica (91).

4.3.2 TIPO DE DESCOMPENSACIÓN Y PREDICTORES

En relación a los cirróticos mono infectados por VHC, entre los coinfectados parece existir una presentación clínica diferente, con un mayor número de pacientes que debutan con ascitis e ictericia, y con claramente menos pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma y hemorragia digestiva por varices esofágicas. Esta presentación es diferente a la de pacientes mono infectados por VHC, cuya primera descompensación más frecuente parece ser actualmente el hepatocarcinoma, especialmente en aquellos pacientes coinfectados por VHB y VHC, pero no así en los alcohólicos, entre los que la ascitis es más frecuente que el hepatocarcinoma como primera causa de descompensación (86,93). Así mismo, los coinfectados presentan valores de MELD más elevados en el momento de la primera descompensación, y se clasifican más a menudo como CPC C.

Curiosamente en el estudio de Merchante, en el análisis univariante sólo el CPC y no el MELD tenía valor pronóstico.

5. EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES INFECTADOS POR EL VIH

Hasta hace algunos años la infección por VIH-1 era considerada una contraindicación absoluta para el trasplante hepático por los malos resultados obtenidos en la era previa a la introducción del TARGA. Varios grupos americanos y europeos efectuaron trasplantes hepáticos en pacientes infectados por el VIH-1 en la década de los 80 y 90, pero no se pueden extraer conclusiones válidas de estos estudios de esta época por varias razones: muchos pacientes se infectaron por el VIH-1 como consecuencia del trasplante hepático, no había fármacos antirretrovirales o el tratamiento que recibieron era subóptimo (monoterapia con zidovudina) y no había información virológica ni inmunológica del VIH-1. La mortalidad de los pacientes trasplantados con infección VIH-1 fue mayor que la de los pacientes no infectados, en gran parte debido a la progresión de la infección por VIH a SIDA, aunque algunos pacientes tuvieron largas supervivencias. Si se juntan los pacientes de las series más importantes, las tasas de supervivencia a los 1, 2 y 3 años fueron del 69%, 56% y 44%, respectivamente (93-96).

Por otra parte, en los últimos años han mejorado los tratamientos inmunosupresores y el manejo del paciente trasplantado, por lo que no podemos extrapolar la experiencia de aquella época a la actual, donde con los nuevos fármacos antirretrovirales podemos conseguir un excelente control clínico, inmunológico y virológico de la infección VIH. Tras la mejoría en las expectativas de vida de los pacientes infectados por el VIH, esta infección dejó de ser considerada una contraindicación formal, y se comenzó de nuevo a trasplantar pacientes infectados por VIH. El principal temor era que la inmunosupresión pudiera tener un efecto negativo sobre la infección VIH. Los primeros estudios piloto mostraron ya que el control del VIH no sería un problema, y que la mortalidad a corto plazo era la misma que en

pacientes no infectados por VHC (97,98). Otro gran problema que se planteaba eran las interacciones entre antirretroviral e inmunosupresores, pero se ha demostrado que la combinación de fármacos antirretrovirales consigue un buen control clínico, inmunológico y virológico del VIH y las interacciones farmacológicas entre antirretrovirales y fármacos inmunosupresores son controlables mediante la monitorización estrecha. Por tanto, el principal problema no es la propia infección VIH-1 y su tratamiento si no el control de la reinfección por VHC. Esta cuestión está mejor resuelta en los transplantados por VHB, ya que el problema de la reinfección es mucho menos habitual, gracias a la respuesta al tratamiento con gammaglobulina específica y con lamivudina con o sin tenofovir o adefovir. Los datos de mortalidad a cinco años recientemente comunicados revelan una peor supervivencia de los pacientes coinfectados, a expensas fundamentalmente de la reinfección por este virus, y a su rápida progresión a cirrosis (99).

OBJETIVOS

1. Evaluar posibles estrategias de optimización del tratamiento de la HCC en pacientes coinfectados:
 - a. Selección del IFN más apropiado.
 - b. Utilización de la RVS para predecir la falta de respuesta en pacientes coinfectados.
 - c. Adecuación del tratamiento antirretroviral en pacientes coinfectados.
2. Conocer la historia natural de la EHT en pacientes coinfectados por VIH-1:
 - a. Describir la evolución de la enfermedad hepática en pacientes VIH-1 tras la primera descompensación.
 - b. Evaluar si existe un aumento de la incidencia de hepatocarcinomas entre pacientes con infección VIH-1
3. Conocer la aplicabilidad del trasplante hepático en pacientes infectados por VIH-1
 - a. Selección de candidatos entre los pacientes infectados por VIH-1-
 - b. Perspectiva histórica del trasplante hepático en pacientes infectados por VIH-1.
 - c. Dificultades del trasplante hepático en pacientes infectados por VIH-1.

RESUMEN DE LAS PUBLICACIONES

1. Publicación 1.A randomized trial to compare the efficacy and safety of PEG-interferon alfa-2b plus ribavirin versus PEG-interferon alfa-2a plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. **Hepatology 2009;49:22-310**

Las diferencias moleculares entre ambos interferones pegilados, con sus consiguientes diferencias farmacocinéticas podrían condicionar diferencias tanto en eficacia como en toxicidad, algo especialmente relevante en pacientes coinfectados. Cuando se diseñó el estudio, no existía ningún ensayo previo que comparara de manera randomizada y prospectiva ambos interferones. Participaron 182 pacientes de 5 hospitales españoles, que fueron randomizados 1:1 a recibir PEGIFN alfa 2-a (Pegasys, Roche) o PEGIFN alfa 2-b (Peg-intron, Schering-Plough), conjuntamente con ribavirina ajustada al peso (<60 kg: 800 mg/día; 60-75: 1000 mg/día, >75: 1200 mg/día) durante 48 semanas. El tratamiento se suspendía en todos aquellos pacientes que presentaban ARN detectable en la semana 24. La población a estudio estaba adecuadamente balanceada entre ambas ramas, eran mayoritariamente (72,5%) varones con edad media de 41 años, y 22 años de media de infección por VHC y con un peso de media de 68 Kg. En cuanto a la infección por VHC, la distribución por genotipos fue 45% de genotipo 1 y 33,9% de genotipo 3, con el 55% de los pacientes por encima de 800.000 UI/ml de carga viral del VHC. Presentaban fibrosis avanzada o fibrosis un tercio de los pacientes incluidos. Con respecto al VIH, la media de linfocitos CD4 fue de 597 células/microl y 73% presentaban viremia indetectable. La mayoría de los pacientes en tratamiento recibía no análogos, 56% y un 22% recibía abacavir. En cuanto a los resultados, el objetivo primario, tasas de RVS analizadas en intención de tratar, se alcanzó en el 42% de los pacientes randomizados a alfa 2-b y 46% de los randomizados a alfa 2-a. No hubo diferencias

significativas entre ambos grupos, tampoco en los subanálisis por genotipo, respuesta rápida, respuesta precoz o fin de tratamiento. En cuanto a seguridad, 18% de los pacientes abandonaron el estudio, 10% a causa de toxicidad. El 96% de los pacientes experimentaron alguna toxicidad, fundamentalmente el síndrome gripal del IFN. Pero tanto como la mitad de los pacientes requirieron reducción de dosis o tratamiento adyuvante (antidepresivos o factores estimuladores hematopoyéticos). Con respecto a la toxicidad hematológica, 42% desarrollaron leucopenia (>2500 leucocitos/ml), 28% desarrollaron anemia (Hgb<10,5 gr/dl) y 38% desarrollaron trombopenia (<125.000 plaquetas). La anemia estaba relacionada en la mayor parte de los casos con la administración de zidovudina. La leucopenia y la trombopenia fueron significativamente más frecuentes en la rama del alfa 2-a. Globalmente, los efectos adversos grado III/IV fueron más frecuentes en la rama del PEGIFN alfa 2-a. En conclusión, no se encontraron diferencias significativas en eficacia y tolerancia entre ambos interferones pegilados.

2. Publicaciones 2. Predictive Value of Early Virologic Response in HIV/Hepatitis C Virus–Coinfected Patients Treated With an Interferon-Based Regimen Plus Ribavirin. **J Acquir Immune Defic Syndr. 2007 Feb 1;44(2):174-8.**

La ausencia de RVP tiene en monoinfectados por VHC el suficiente VPN de RVS para permitir la interrupción de tratamiento, ahorrando así tratamientos y toxicidades innecesarias. Sin embargo, el aclaramiento de la viremia del VHC que basalmente es más elevada en coinfectados podría ser más lenta en estos pacientes. Se incluyeron 95 pacientes coinfectados randomizados a recibir IFN estándar alfa 2-b o PEGIFN alfa 2-b junto con ribavirina ajustada al peso. Las características de los pacientes en ambas ramas eran iguales, varones en el 68% de los casos con edad media

de 40 años, 50% genotipo 1 y 33% genotipo 3, un tercio de ellos con fibrosis avanzada o cirrosis, y con buen control del VIH, media de CD4 de 560 céls/microl y Carga viral indetectable en la mayor parte de los casos. En este estudio, la RVP fue más frecuente entre los pacientes tratados con PEGIFN, 80% frente a 56% con IFN estándar, pero tuvo el mismo VPN en ambos grupos, 100%, ningún paciente que tuviera un descenso de carga viral del VHC tras 12 semanas de tratamiento menor de 2 logaritmos, consiguió RVS. En este estudio se evaluó también la RVR (negativización de la determinación de RNA cualitativo en semana 4), y globalmente 19 pacientes consiguieron RVR, con un VPP de RVS de 89% y un VPN de 70%. Con el IFN estándar el VPP de la RVR fue del 67% y con el pegilado del 100%.

Comentaremos también en este apartado los resultados de RVP de la primera publicación. En este segundo estudio, cuyos pacientes se definieron arriba, y en el que se randomizaron a los pacientes a recibir PEGIFN alfa 2-a y alfa 2-b junto con ribavirina ajustada a peso, 75% de los pacientes consiguieron RVP, 69% con alfa 2-b y 80% con alfa 2-a, sin diferencias significativas. El VPP de RVP globalmente fue de 64%, y el VPN del 100%, de nuevo, ningún paciente que no obtuviera un descenso mayor de 2 logaritmos en la semana 12 consiguió RVS. Analizado el papel de la RVR, se encontró que globalmente, un 35% de los pacientes negativizó el ARN en semana 4, lo que confería un VPP de alcanzar RVS de 81% y un VNN de 74%, sin diferencias significativas entre ambos interferones.

Concluimos por tanto que la conocida como regla de los 2 logs es aplicable también en pacientes coinfectados, y por tanto, el tratamiento puede ser interrumpido en aquellos pacientes que no consiguen un descenso de más de 2 logaritmos tras 12 semanas de tratamiento, ya que no va a ser eficaz. Es importante resaltar también el VPP de la RVR, para identificar aquellos pacientes con más posibilidades de éxito, en

los que probablemente estaría indicado un manejo más agresivo de los efectos secundarios

3. Publicación 3. Abacavir does not influence the rate of sustained virological response in HIV–HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon and weight-adjusted ribavirin. *Antivir Ther.* 2008;13(7):953-7.

Existe alguna controversia en este punto sobre la posible interacción farmacocinética entre ambos fármacos que eventualmente pudiera comprometer la eficacia del tratamiento de la hepatitis crónica C. Un subanálisis del estudio RIBAVIC identificó un mayor riesgo de fracaso virológico precoz en aquellos pacientes que recibían abacavir durante el tratamiento de la hepatitis. Dado que otros análogos de los nucleósidos también presentan problemas para su administración con ribavirina (zidovudina por el riesgo de anemia y estavudina y didanosina por el riesgo de toxicidad mitocondrial) es relevante responder a esta pregunta. Se planteó este estudio multicéntrico como un análisis retrospectivo de 244 pacientes coinfectados tratados con PEGIFN, 60% alfa 2-b y 40% alfa 2-a, junto con ribavirina ajustada al peso. Las características de los pacientes son superponibles a las comentadas en los estudios previos: 70% varones de 40 años de media, con genotipo 1-4 en el 62,5% de los casos y fibrosis avanzada o fibrosis en 34% de los casos, el 85% recibían tratamiento antirretroviral con una media de CD4 de 588 cél/microl. No se encontraron diferencias en la RVS (tampoco en RVR y RVP) entre aquellos pacientes que recibían abacavir con respecto a los que no lo recibían, 46,3% frente a 46,7% respectivamente, $p=1$. Se introdujo el uso de abacavir en el análisis multivariante, junto con los otros factores predictores de respuesta conocidos, sin encontrar que se asociara a mayor riesgo de desarrollar fracaso. Es posible que la dosis ajustada de ribavirina en todos los pacientes

(el 97% recibió más de 13,2 mg/kg/día de ribavirina) sea el motivo de que el abacavir no afectara a la respuesta virológica, ya que parece que esta interacción aparecería sobre todo con dosis bajas de ribavirina.

Publicación 4. The Model for End-Stage Liver Disease Score Is the Best Prognostic Factor in Human Immunodeficiency Virus 1–Infected Patients with End-Stage Liver Disease: A Prospective Cohort Study. **Liver Transplantation 2009**, en prensa.

Aunque sabemos como afecta la coinfección por VIH-1 a la evolución de la hepatitis crónica, no hay mucha información que describa la evolución de esta enfermedad una vez se ha producido alguna descompensación de enfermedad hepática terminal. Esta información es relevante puesto que en la actualidad la infección por VIH-1 ya no es una contraindicación al trasplante, y en todos los cirróticos descompensados debe evaluarse esta posibilidad. Por este motivo, se diseñó este estudio observacional prospectivo, de seguimiento de aquellos pacientes que desarrollaban alguna complicación de EHT: hemorragia digestiva por varices esofágicas, ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea o hepatocarcinoma. Desde 1999 se incluyeron 104 pacientes, 81% varones, 71% ex adictos a drogas vía parenteral, 53% con algún criterio de SIDA. La mediana de CD4 era de 200 cél/microl y sólo el 42% presentaban viremia del VIH inferior al límite de detección. La etiología de la cirrosis era la hepatitis crónica C en el 83%, B en el 8%, B+C en el 6% y criptogénica en el 3%. La primera descompensación fue por ascitis en el 64% de los casos, seguida de hemorragia por varices, 32%. Al diagnóstico, era Child C el 35%, B: 36% y A: 30%. La mediana de MELD al diagnóstico fue de 13.

Todos los pacientes fueron evaluados para el trasplante, pero solo 15 cumplieron los criterios preestablecidos (algo más restrictivos que los actuales) y fueron incluidos

en lista, de los cuales 5 fueron trasplantados y 10 fallecieron en lista. Esta mortalidad en lista de espera, 67% con una mediana de 5 meses es mucho mayor de la esperada en pacientes no infectados por VIH. En el análisis de factores de riesgo de mortalidad, tan sólo el MELD y la incapacidad para conseguir alguna carga viral indetectable durante el seguimiento fueron predictores independientes de mortalidad. Se observó además que estratificando los pacientes según el MELD, la mortalidad de cada categoría era de 2 a 4 veces más elevada que la encontrada en las series de pacientes sin infección VIH. Esto significaría que los pacientes infectados por VIH-1 sufren una peor evolución que los cirróticos no VIH, independiente de su MELD basal. Por tanto, se sugiere que se podría indicar el trasplante hepático más tempranamente, en valores de MELD mayores de 10, sustancialmente más bajo que el valor de 15 aceptado para indicar el trasplante en pacientes no infectados por VIH-1. De cualquier manera, solo el 15% de los pacientes evaluados cumplió los requisitos necesarios para ser incluido en lista de espera, y solo 5/15 alcanzaron el trasplante, por la elevada mortalidad en lista de espera.

La primera conclusión de este estudio es la llamativa mala evolución de estos pacientes, con una mediana de supervivencia inferior a 1 año y una mortalidad a 3 años del 70%. Además, el MELD es un potente factor pronóstico, que podría ser relevante para la selección de pacientes candidatos al trasplante.

Publicación 5. **Increased incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in HIV-1 infected patients. European Journal of Internal Medicine 16 (2005) 113– 115**

Dada la influencia del VIH sobre el curso de la hepatitis crónica C, y el posible efecto en la carcinogénesis del gen tat del VIH, era esperable una mayor incidencia de hepatocarcinoma entre los pacientes coinfectados. En la mayor parte de las series que hacen referencia a la aparición del hepatocarcinoma, prácticamente no hay casos antes

1996, pero a partir de ese año comienzan a aumentar. Esto podría deberse a la supervivencia prolongada de los pacientes infectados por VIH-1, y al tiempo de latencia requerido para el desarrollo del hepatocarcinoma. El hepatocarcinoma suele aparecer a edad más temprana y con mayor agresividad en pacientes coinfectados, especialmente en los pacientes más inmunosuprimidos, que en mono infectados por VHC. Este estudio recoge la incidencia de casos de hepatocarcinoma en pacientes infectados por VIH-1 en Mallorca entre 1996 y 2001, y describe sus características clínicas. Se observaron 6 casos, con un número de casos esperados, según cálculos basados en los datos del registro de Tumores de las Islas Baleares de 0,43, y por tanto una tasa de incidencia estandarizada (SIR: 13,85). Como otros tumores no asociados al SIDA cuya incidencia está elevada entre los pacientes infectados por VIH-1, también el hepatocarcinoma es más frecuente en esta población que en la población general. Aunque en el estudio anterior observamos que el hepatocarcinoma como presentación de la cirrosis es más frecuente en mono infectados por VHC que en coinfectados por VHC y VIH-1

Publicación 6. Liver Transplantation in HIV-Infected Patients: Update in 2006.

HEPATOLOGY Reviews 2006;3:16-29

Tras la mejora de la morbimortalidad asociada la VIH-1 con la introducción del TARG, la morbimortalidad de causa hepática ha pasado a ser uno de los principales problemas. La elevada supervivencia de estos pacientes ha contribuido al aumento de los enfermedades por enfermedad terminal de órgano, especialmente por hepatopatía, y la infección VIH-1 ha dejado de ser una contraindicación absoluta para el trasplante de órgano sólido. Se analizan los criterios para seleccionar potenciales candidatos al trasplante tanto en España, como en otros países europeos y en los Estados Unidos. En

este trabajo se resume las experiencias publicadas de trasplante hepático en pacientes infectados por VIH-1, antes y después de la era HAART.

Se revisan también los aspectos más complejos del trasplante en VIH, como las interacciones farmacológicas y el tratamiento de la reinfección del injerto por VHC.

DISCUSIÓN

1. OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS CRÓNICA C

1.1 ¿Es preferible la utilización de PEGIFN alfa 2-a frente a PEGIFN alfa 2-b?

Publicación 1.

En este trabajo no se encontraron diferencias significativas en la eficacia entre ambos tratamientos, entendida como RVS en intención de tratar: 41,8% para el alfa 2-b y 45,8% para el alfa 2-a. Por genotipos, en genotipos 1-4, la RVS fue de 27,6% para alfa 2-b y 32,6% para alfa 2-a, y en genotipos 2-3, 61,7% frente a 70,9% respectivamente. Hubo una tendencia no significativa a una respuesta más rápida con alfa 2-a, obteniendo RVP en 69% frente a 80%. Tampoco se encontraron diferencias entre ambos interferones en función del grado de fibrosis o de la carga viral basal del VHC. Para evaluar la influencia de otros factores pronósticos, se realizó un análisis univariante en el que se evaluaron las siguientes variables, edad, género, índice de masa corporal, genotipo y carga viral basal del VHC, grado de fibrosis, esteatosis, edad en el momento de adquirir el VHC, recuento de linfocitos CD4, carga viral del VIH-1, estadio de la infección VIH, uso de antirretrovirales, uso de abacavir, alcanzar o no RVR y RVP. Tan sólo la edad, ser menor de 40 años, el género masculino, tener una VHC genotipo 2 o 3, y alcanzar RVP se asociaron como predictores independientes a RVS. Cuando se introdujo en este modelo la variable tipo de IFN, sólo el ser varón, menor de 40 años y tener un genotipo 2,3, permaneció como predictor independiente de RVS.

En lo referente a toxicidad, la aparición de efectos adversos fue como era de esperar muy frecuente en ambos grupos, 96% de los pacientes experimentaron algún efecto adverso. La mayoría reacciones pseudogripales 87%, seguido de efectos adversos neuropsiquiátricos (irritabilidad, apatía, insomnio, depresión) en el 65% de los pacientes. Recibieron tratamiento con antidepresivos inhibidores de la recaptación de

serotonina el 22%. Los efectos adversos grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo del alfa 2-a, 62% frente a 44% en el grupo alfa 2-b (p:0,03). El 10% de los pacientes interrumpieron la medicación, sin diferencias en ambos grupos: 5 por trastornos psiquiátricos, 5 por síndrome pseudogripal severo, 4 por leucopenia o trombopenia, 2 por acidosis láctica, 1 por debut de artritis psoriásica y otro por descompensación de la cirrosis. La tolerabilidad fue similar en ambos grupos, con una mayor incidencia de leucopenia en el grupo del alfa 2-a, 52% frente al 30% en el alfa 2-b, y trombopenia, 48% frente a 27%. La aparición de síndrome pseudogripal, mostró una tendencia no significativa a aparecer con más frecuencia en el grupo del alfa 2-b que en el alfa 2-a (p:0,06)

La anemia fue muy frecuente 28%, pero sólo requirió modificación de dosis o añadir factores estimulantes hematopoyéticos en el 9% de los pacientes. Estaba claramente relacionada con la zidovudina, el 75% de los pacientes que desarrolló anemia grado 3-4 recibía zidovudina en su régimen antirretroviral.

En cuanto a eficacia, la experiencia previa mostraba resultados discordantes. En monoinfectados, se correlacionó la cinética de eliminación viral del VHC con la farmacocinética de ambos interferones. El PEGIFN alfa 2b presentaba un pico precoz que descendía rápidamente, no encontrándose a la semana niveles de fármaco en prácticamente ningún paciente y esto se asociaba a peores tasas de respuesta a las 4, 12 y 24 semanas. En contraste, el PEGIFN alfa 2a alcanzaba los picos máximos entre las 48 y 168 horas, y en todos los pacientes se detectaba el fármaco a la semana (100). Los hallazgos referentes a una menor respuesta en las semanas 4, 12 y 24 se reproducen en coinfectados en un estudio retrospectivo que comparaba dos estudios diferentes de utilización de PEGIFN alfa 2a y alfa 2b (101). Sin embargo, datos provenientes de otro estudio randomizado financiado por Schering Plough que analizaba una pequeña

población de pacientes infectados con genotipo 1, encontraron una mejor respuesta precoz para el PEGIFN alfa 2b, a pesar de confirmar el perfil de farmacocinética comentado anteriormente. En este estudio se correlacionó esta aparente mayor eficacia con un mayor incremento en la expresión de genes regulados por IFN, que interfieren en la replicación del VHC (102). En otro estudio randomizado y con mayor número de pacientes infectados por genotipo 1, que publicó sus resultados a 12 semanas, no se encontraron diferencias en RVP entre ambos interferones (103), como tampoco se encontraron en otro estudio español (104, 105).

Es difícil extraer conclusiones de estudios tan diferentes, tanto en el diseño como en los métodos, pacientes incluidos, tratamiento recibido, especialmente en lo referente a la dosis de ribavirina. De manera que incluso los metanálisis, a pesar de intentar corregir por los sesgos más frecuentes, obtienen resultados dispares. El realizado por Almasio et al. comunicado en forma de abstract en la 56 edición de la American Association for Study of Liver Disease, encontró una ventaja para el PEGIFN alfa 2b en los pacientes infectados por genotipo 1, del 49% frente al 36% (106). Esta ventaja no ha sido reproducida en otros estudios compiladores de ensayos clínicos (107). En este contexto se diseñó el estudio IDEAL, inicialmente para comparar dos dosis de PEGIFN alfa 2b (1 mg/kg versus 1,5 mg/Kg), al que se añadió *a posteriori* una tercera rama, PEGIFN alfa 2a. Los datos finales de este estudio, teóricamente el primer cara a cara de ambos interferones con potencia estadística suficiente para responder a la pregunta de cual interferon es mejor, se presentaron en el Congreso de la Sociedad Europea de Enfermedades hepáticas. No obstante, tampoco en este estudio las dosis de ribavirina son iguales en ambos brazos, solo la mitad de los participantes recibieron la misma dosis de ribavirina, mayor en el brazo del alfa 2a en el 40% y mayor en el brazo del alfa 2b en el 10%. Con respecto a la eficacia, sólo se han comunicado los datos de respuesta

viral fin de tratamiento y respuesta viral sostenida. El alfa 2a consiguió mayor tasa de respuesta al fin de tratamiento, 64% frente a 53% en el brazo de las dosis estándar de PEGIFN alfa 2b y 49% en el brazo de las dosis bajas. Sin embargo, una mayor tasa de recidivas para el PEGIFN alfa 2a motivó que las tasas de RVS fueran las mismas para ambos interferones: 40% para alfa 2a, 38% para alfa 2b 1 mg/Kg y 41% para alfa 2b 1,5 mg/Kg (108). En pacientes coinfectados, los resultados de los estudios clínicos de PEG IFN y ribavirina ofrecían tasas de respuesta similares, entre el 27% y el 55% para el alfa 2-b y el 27% y el 40% para el alfa 2-a, en estudios con diseño, dosis de fármacos, duración, heterogéneos. Se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Tasas de RVS en pacientes coinfectados tratados con PEGIFN y ribavirina.

autor, año	Tratamiento	Duración (sem.)	Num. de casos	Respuesta virológica sostenida (%)		
				Global	Genotipos 1-4	Genotipos 2-3
Carrat et al, 2004	PEG α -2b Ribavirina (0.8 g/d)	48	205	27	17	44
Laguno et al, 2004	I PEG α -2b Ribavirina (0.8 -1.2 g/d)	24-48	52	44	38	53
Crespo, 2007	PEG α -2b Ribavirina (0.8 g/d)	24-48	60	55	46	71
Chung et al. 2004	PEG α -2a Ribavirina (0.6-1 g/d)	48	66	27	14	73
Torriani et al. 2004	PEG α -2a Ribavirina (0.8 g/d)	48	290	40	29	62

En cuanto a las posibles diferencias en toxicidad entre ambos interferones, haré referencia principalmente a la toxicidad hematológica, ya que es la única toxicidad en la

que aparecen diferencias entre ambos interferones en la literatura previa. Ambos IFN ejercen una inhibición directa de la proliferación de células progenitoras en médula ósea, que se asocia a leucopenia y trombopenia e impide que los mecanismos compensadores fisiológicos (aumento de la eritropoyetina y reticulocitos) de la anemia inducida por ribavirina, sean eficaces. La eritropoyesis y la trombopoyesis se ven alteradas de manera similar con el uso de ambos interferones (109). Excepto en situaciones en las que las diferencias farmacocinéticas entre ambos IFN se hacen más marcadas como la hemodiálisis, situación en la que el efecto inhibitoria de la eritropoyesis es significativamente más marcado para el PEGIFN alfa 2a, probablemente por mayor exposición al fármaco (110). No ocurre lo mismo con la leucopoyesis, que se ve más alterada con el uso de PEGIFN alfa 2a, que parece inducir una mayor leucopenia. De cualquier manera, la relevancia clínica de esto es dudosa. No hay una correlación clara entre la existencia y la duración de la neutropenia con el riesgo de infección, de hecho, algunos autores consideran las recomendaciones actuales de ajuste de dosis en función de la cifra de neutrófilos demasiado drásticas (111). En el IDEAL hubo más interrupciones en el brazo de alfa 2a, 12% frente a 9 % en los brazos de alfa 2b, y una mayor incidencia de neutropenia (<750 cel/ml) 27% frente a 22 y 15% en los brazos de dosis alta y baja de alfa 2b respectivamente. No hubo otras diferencias en toxicidad.

En conclusión, no se ha podido demostrar que existan diferencias en eficacia y toxicidad entre ambos interferones pegilados. Aunque encontramos una mayor incidencia de leucopenia y trombopenia con el PEFIFN alfa 2-a, como se había descrito previamente, la significación clínica de este hallazgo parece poco relevante.

1.2. ¿Es prudente utilizar la falta Respuesta Viroológica Precoz (RVP) en pacientes coinfectados para suspender el tratamiento y evitar así tratamientos innecesarios?

Publicación 2 y Publicación 1

En ambos estudios encontramos el mismo VPN de la RVP en pacientes coinfectados, 100%. Es decir, ningún paciente que no hubiera obtenido un descenso de RNA del VHC de al menos 2 logaritmos, conseguirá la RVS. La RVP se puede utilizar para interrumpir el tratamiento, ya que no va a ser eficaz. Si entendemos eficaz como capaz de conseguir la RVS. Por otra parte, en ambos estudios se observa el elevado VPP de alcanzar RVR, 89% y 81% respectivamente. En el primer estudio, en el que se compara IFN estándar con PEGIFN, ambos con ribavirina ajustada al peso, la RVP se alcanza en el 80% de los pacientes tratados con PEGIFN, y en el 56% de los que reciben IFN estándar, sugiriendo una respuesta más rápida entre los pacientes que reciben PEGIFN. En el segundo estudio, que compara PEGIFN alfa 2-a frente a alfa 2-b, la tasa de RVP es de 80% frente a 69% respectivamente, diferencia que no alcanza significación estadística. En cuanto a la RVR, en el primer estudio (IFN estándar versus PEGIFN) 19 pacientes (23%) alcanzaron RVR, que tuvo un VPP de 89% y un VPN de 70%. Con el IFN estándar el VPP fue de 67% y con el pegilado del 100%. En el segundo estudio (PEGIFN alfa 2-a frente a alfa 2-b) el 35% de los pacientes alcanzó la RVR con un VPP de 81 y un VPV de 74%, sin diferencias entre ambos interferones.

Estos resultados son concordantes con los provenientes del ensayo APRICOT, en el que el VPN de no obtener la RVP era de 98% en genotipo 1 y 100% en genotipo 2,3 y del ensayo RIBAVIC, en el que también el VPN era prácticamente del 100%. En base a estos datos, las Guías de Consenso Europeas han introducido ya la recomendación de interrumpir el tratamiento en aquellos pacientes que no alcancen la RVP.

Probablemente, además no es lo mismo una RVP completa (ARN negativo en la semana 12), que parcial (descenso $>2\log$ pero ARN detectable en la semana 12). Datos recientes indican mejores tasas de RVS en pacientes con RVP completa, 62% frente a 17% en la RVP parcial, $p:0,0001$. (112). En este sentido, un subanálisis del APRICOT en el que se analizó la respuesta virológica obtenida en 176 pacientes coinfectados con un VHC genotipo 1 y que recibían PEGIFN y 800mg diarios de ribavirina, encontró que las posibilidades de alcanzar la RVS, dependían de la cuantía del descenso de ARN tras 12 semanas de tratamiento, de manera que aquellos que negativizaban el ARN del VHC tenían un 86% de posibilidades de éxito, aquellas que no negativizaban pero que conseguían un descenso de 3 log, alcanzaban la RVS en el 57% de los casos, frente al 36% de los que sólo descendían 2 log. (113).

De la misma manera que en RVP, la RPR también tiene matices. Aunque actualmente sólo la consideramos como una variable cualitativa, el grupo de pacientes que no consiguen negativizar el ARN a las 4 semanas es muy heterogéneo, y engloba pacientes que han conseguido un descenso de 3 log, que tienen un 43% de posibilidades de alcanzar la RVS, pacientes que han conseguido un descenso de 2 logs, de los cuales el 32% conseguirá la RVS, y pacientes que tan sólo han conseguido un descenso de 1 log o no han conseguido que descienda el ARN del VHC, con muy pocas posibilidades de alcanzar la RVS.(113).

Una situación especial es la enfermedad avanzada o rápidamente progresiva, en la que pacientes no respondedores podrían beneficiarse de una tratamiento más prolongado o de mantenimiento para evitar la progresión de la fibrosis y la aparición de complicaciones. Esta pregunta queda aún sin responder.

En conclusión, la RVP tiene el suficiente VPN para permitir la interrupción del tratamiento. La RVR tiene el mayor VPP, y podría identificar un subgrupo de pacientes,

infectados por genotipos 2,3, sin fibrosis avanzada que pudieran beneficiarse de tratamientos más cortos, aunque esta aproximación debe ser validada en estudios clínicos prospectivos.

1.3 ¿Afecta negativamente a la eficacia del tratamiento de la hepatitis crónica C la utilización de abacavir junto con ribavirina?

Publicación 3.

En nuestro estudio, la tasa de respuesta viral sostenida no se vio modificada por la utilización de abacavir como parte del régimen antirretroviral. De los 244 pacientes estudiados, 49 recibieron abacavir. Todos recibieron ribavirina ajustada al peso, 800 mg diarios para los que pesaban menos de 60 Kg, 1.000 mg diarios entre 60 y 75 Kg y 1.200 mg diarios para los que pesaban más de 75 Kg. El 97% de los pacientes incluidos recibió más de 13.2 mg/Kg de ribavirina.

Estos resultados son importantes para adecuar el tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados. Como en mono infectados, la ribavirina, que en monoterapia apenas consigue un descenso transitorio de carga viral del VHC, asociada al IFN incrementa significativamente las tasas de RVS. El efecto mutagénico de la ribavirina disminuyendo la infectividad de los nuevos viriones, es más importante en las situaciones en las que la eficacia del IFN es menor, como se ha demostrado en modelos de cinética viral del VHC. Por tanto, adquiere mayor importancia en los pacientes infectados por genotipos 1 y 4, y pacientes con carga viral más alta, con una segunda fase de descenso de carga viral más lenta.

Se había sugerido que al ser abacavir y ribavirina análogos de la guanósina, podría existir una inhibición competitiva entre ambas moléculas. Sin embargo, los estudios *in vitro* mostraban que el antagonismo entre abacavir, tenofovir y ribavirina era de bajo

nivel, mientras que se observaba un antagonismo de elevado nivel entre zidovudina, lamivudina, estavudina y emtricitabina (114).

Este trabajo sugiere que el uso de regímenes antirretrovirales que incluyen abacavir, no influye negativamente el resultado del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina cuando la ribavirina está dosificada de acuerdo al peso del paciente.

2. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA TERMINAL Y APLICABILIDAD DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1

2.1. DESCRIPCIÓN DE LA HISTORIA NATURAL DE LA EHT EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1

¿Es diferente la Historia Natural de la cirrosis en pacientes infectados por VIH-1?

Publicación 4:

Este estudio prospectivo demuestra que los pacientes infectados por VIH-1 con cirrosis hepática descompensada sufren una rápida progresión clínica. Después de la primera descompensación la mediana de supervivencia es de un año, y la supervivencia a 2 años es de 41%. Esta evolución es llamativamente peor que la esperada en pacientes cirróticos no infectados por el VIH-1, en los que se estima una supervivencia al año entre el 74 y el 90% y a dos años entre el 65 y el 80% (115, 116, 117). Estas curvas de supervivencia son muy aparecidas a las encontradas en estudios previos (87, 88) y nos permiten afirmar que en los pacientes infectados por VIH-1 que desarrollan una complicación de EHT, la progresión de la enfermedad es más rápida que en pacientes

no infectados por VIH-1, y que la mitad de los pacientes fallecerá en el primer año tras la primera descompensación.

Para conocer los factores de riesgo de mortalidad se usó el modelo de regresión de Cox, y se analizaron las siguientes variables: edad, género, adquisición del VIH, estadio de la infección VIH, recuento de linfocitos CD4 y carga viral del VIH-1 en la inclusión, tratamiento antirretroviral, etiología de la hepatopatía, tipo de primera descompensación, existencia de enfermedades intercurrentes que pudieran precipitar una descompensación, score Child-Pugh y score MELD. En el análisis univariante, la clasificación de Child-Pugh, el MELD y tener siempre el virus detectable predicen la mortalidad. La supervivencia tiende a ser mejor en pacientes con recuento de linfocitos CD4 mayor de 350 y peor en pacientes que debutan con ascitis o hepatocarcinoma, y en pacientes que tienen una enfermedad intercurrente. Sólo el score MELD y la incapacidad de tener al menos una determinación indetectable de carga viral se asocian de forma independiente con la mortalidad. Analizaré a continuación los factores más relevantes.

ETIOLOGÍA DE LA CIRROSIS

En nuestra cohorte se incluyeron 86 pacientes con cirrosis debida a hepatitis crónica C, 8 pacientes con cirrosis debida a hepatitis crónica B, 6 pacientes cirróticos por hepatitis crónica B y C y 4 pacientes en los que no se pudo conocer la etiología de la cirrosis. Aunque el grupo de pacientes no VHC es pequeño no encontramos diferencias significativas de acuerdo a la etiología de la cirrosis. Hay que destacar que sólo 6 pacientes recibieron tratamiento de su hepatitis crónica C, de los cuales ninguno alcanzó RVS. Con respecto al VHB, los 8 pacientes recibían lamivudina, se disponía el DNA del VHB en 7 casos, y era negativo en 5.

TIPO DE DESCOMPENSACIÓN

La primera causa de descompensación fue la ascitis en 67 pacientes, seguida de la hemorragia digestiva por varices esofágicas en 33, la encefalopatía hepática en 22, la peritonitis bacteriana espontánea en 13 y el carcinoma hepatocelular en 5. La presentación clínica puede cambiar según la etiología de la cirrosis. Con respecto a pacientes monoinfectados por VHC, no infectados por VIH-1, hay una mayor presencia de hepatocarcinomas que en nuestra serie. En la cirrosis alcohólica sin embargo, es la ascitis la primera causa de descompensación con más frecuencia (86, 92).

El tipo de descompensación no se asocia a mayor mortalidad en nuestra serie. En un estudio previo la encefalopatía hepática como primera causa de descompensación sí se había asociado a mayor mortalidad (88). Aunque se trata de una cohorte muy similar a la nuestra, hay una diferencia fundamental entre ambas difícil de explicar. La presentación en forma de hemorragia por varices es la segunda causa de debut de la EHT, el 32% y una de las principales causas de muerte en nuestro estudio y en su estudio es tan sólo el debut en 4 pacientes, el 2% de la cohorte.

ENFERMEDAD INTERCORRENTE

Una de las razones por las que el pronóstico es peor en pacientes con infección por VIH-1 podría ser la existencia de más enfermedades intercorrentes que precipitara la descompensación de la EHT. Encontramos en nuestra serie 8 situaciones clínicas que podrían haber precipitado la descompensación de la EHT, entre ellas, 5 infecciones (1 sepsis, 1 mucormicosis rinocerebral, 1 tuberculosis, 1 retinitis necrotizante, 1 gastroenteritis aguda), 1 acidosis láctica, 1 accidente vascular cerebral, y el uso previo de antiinflamatorios no esteroideos en 1 paciente. Cuando se introduce en el análisis multivariante el haber tenido una enfermedad intercorrente, no cambia el modelo, sugiriendo que ese factor no influye en la supervivencia.

ESTADO INMUNOLÓGICO

Los pacientes incluidos en el estudio presentaban una mediana de recuento de linfocitos CD4 de 200 células/ml, y sólo el 42% presentaba carga viral indetectable, estando el 40% de los pacientes sin tratamiento. 19 pacientes tenían <100 células CD4, 31 entre 100 y 200, 35 entre 200 y 250 y 19 más de 350 células CD4/ml. No encontramos que el valor de CD4 se asociara a mortalidad en ninguno de los puntos de corte que estudiamos. Solo encontramos una tendencia no significativa a mejor supervivencia entre aquellos pacientes con más de 350 células CD4/ml. En el estudio de Merchante, la inmunosupresión severa (<100células CD4/ml) se asoció fuertemente a peor supervivencia con un Hazard ratio de 2.48 (1.52–4.06).

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

La imposibilidad de conseguir al menos una carga viral indetectable se asocia de manera independiente a mayor mortalidad. Es difícil de evaluar si este defecto es debido a un efecto beneficioso del tratamiento antirretroviral, o a que se trata de un subgrupo de pacientes que no consiguen tolerar ningún tratamiento, o incluso a los que se les ofrece con menor frecuencia tratamiento por presentar enfermedad hepática avanzada. Estratificando por tipo de tratamiento recibido, régimen antirretroviral basado en inhibidor de la proteasa, basado en no nucleósidos o régimen sólo con análogos, no se encontró ninguna asociación con mortalidad. En el estudio de Merchante, recibir tratamiento en la primera descompensación tampoco se asoció a mejor supervivencia pero recibir tratamiento antirretroviral durante el seguimiento se asoció a mejor pronóstico. Tampoco se pudo encontrar ninguna asociación específica con ningún antirretroviral. Sólo 6 pacientes recibieron nevirapina en este estudio.

MARCADORES PRONÓSTICOS DE EHT

En este estudio, en el análisis univariante la clasificación de Child-Pugh y el MELD se asociaron a mortalidad. En el caso del Child-Pugh, como se puede ver en la curva de Kaplan Meier, los pacientes en clase Child B y C se comportaban igual desde el punto de vista de la mortalidad, diferenciándose de los pacientes en clase A, con claramente mejor supervivencia. En cuanto al MELD, estratificando a los pacientes en 4 grupos, MELD<10, 11-15, 16-20 y >21, encontramos que los pacientes con un valor de MELD mayor de 10 presentaban claramente peor pronóstico.

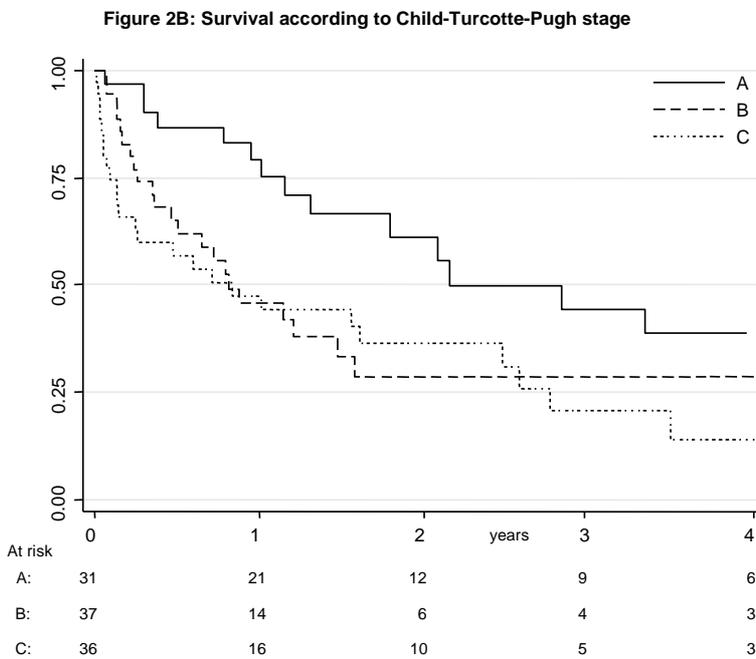
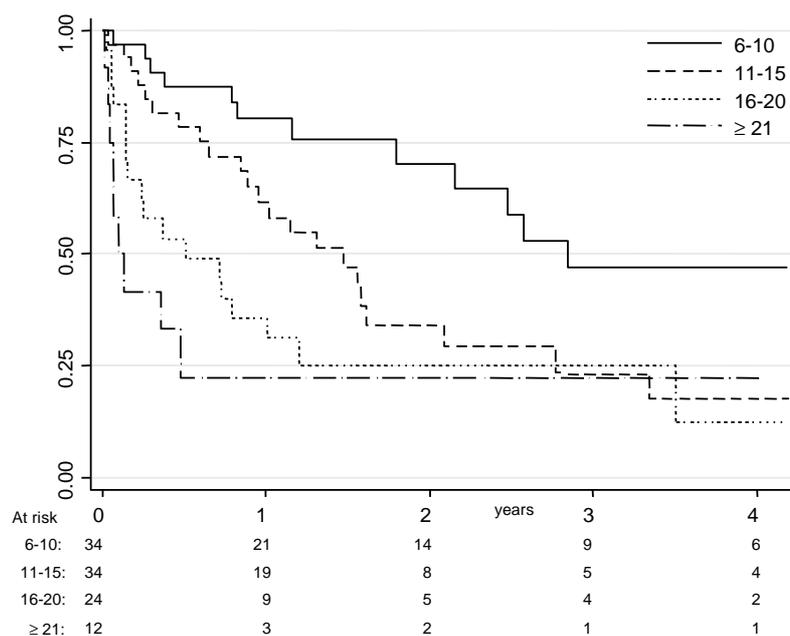


Figure 2C: Survival according to MELD score



Sin embargo, en el estudio de Merchante no se asoció en el análisis multivariante el MELD y sí el Child-Pugh. Quizá en relación a la importancia que la encefalopatía tiene en su análisis de mortalidad, que no se reproduce en nuestro estudio. La clasificación de Child Pugh si tuvo valor pronóstico.

El índice de Child y Turcote, modificado posteriormente por Pugh, fue inicialmente creado para estimar la mortalidad de los cirróticos que iban a ser sometidos a cirugía de by pass porto sistémico (118, 119). Tiene la desventaja de que incluye puntos que dependen del observador, como la existencia de ascitis y encefalopatía y su grado. No incluye además parámetros de función renal, que tienen un fuerte impacto en la supervivencia de los pacientes cirróticos, pero tiene la ventaja de que se puede calcular a pie de cama. Más recientemente, investigadores de la Clínica Mayo diseñaron un nuevo índice para predecir la mortalidad tras la colocación de TIPS (shunt porto sistémico trasjugular intrahepático) (120). Este índice es más complejo, se calcula a través de una ecuación que incluye transformaciones logarítmicas, y tiene la ventaja de ser más objetivo, no incluye variables subjetivas, y es un índice continuo, con valores

que van de 6 a 40. Podría subestimar la gravedad de cirróticos en los que predomina la hipertensión portal.. Este índice está sustituyendo al Child como indicador para seleccionar potenciales candidatos al trasplante y su prioridad en lista de espera.

En nuestro estudio, en el análisis multivariante, sólo el MELD y no el Child Pugh, se asocian a mortalidad. Estratificando a los pacientes por el MELD, podemos observar como la mortalidad para cada tramo del MELD es de 2 a 4 veces más alta que la informada para ese rango de MELD en pacientes cirróticos no infectados por VIH-1 (121), indicando de nuevo como en estos pacientes la supervivencia es peor, independientemente de la severidad de su enfermedad hepática al inicio.

MORTALIDAD DE CAUSA NO HEPÁTICA

Una de las razones por las que podría verse alterada la Historia Natural, en pacientes infectados por VIH-1 podría ser la mayor incidencia de complicaciones infecciosas. En un estudio previo se sugirió que esta podría ser una de las razones del exceso de mortalidad encontrado en estos pacientes. En dicho estudio se encontró un 57% de muertes de causa infecciosa, 12 entre 58 pacientes infectados por VIH-1 que estaban siendo evaluados para trasplante hepático. Entre estas infecciones la más frecuente fue la peritonitis bacteriana espontánea, 3 casos, seguido de neumonías, 2 casos. En nuestro estudio encontramos sólo 9 pacientes que fallecen de causa infecciosa, peritonitis bacteriana espontánea. La Tabla 5 analiza la mortalidad y el tiempo de supervivencia de los pacientes que fallecen en el estudio, según hubieran sido o no candidatos a trasplante. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 5. Análisis de la mortalidad en candidatos y no candidatos a trasplante.

Causa de la muerte	Candidatos a trasplante	
	No (53)	Sí (10)
Hemorragia digestiva	20	1
Fallo hepático	14	5
Infección	8	1
Hepatocarcinoma	4	0
Síndrome Hepatorenal	6	2
Causa no hepática	1	1
Supervivencia (meses;IQR)	5 (1;11)	5 (1;13)

2.2. INCIDENCIA DE HEPATOCARCINOMA ENTRE PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1.

¿Existe una mayor incidencia de hepatocarcinoma entre los pacientes infectados por VIH-1?

Publicación 5.

Encontramos en nuestro estudio un incremento en la incidencia de hepatocarcinoma entre pacientes infectados por VIH-1, que aparece en la última etapa del estudio, desde 1996. No se encontró ningún caso anterior a esta fecha, sugiriendo que hasta esta fecha, la mortalidad producida por el SIDA era tan masiva y precoz que impedía la aparición de esta neoplasia que precisa de cierto tiempo de latencia. Con la mejora en la mortalidad asociada al SIDA con la generalización de las profilaxis y la introducción del tratamiento antirretroviral de gran eficacia en 1996, y la consiguiente mejora en la supervivencia, se aprecia un incremento en el número de casos de hepatocarcinoma entre los pacientes infectados por VIH-1 mayor del esperado en la población general, con una tasa de incidencia estandarizada SIR de 13,5. Con el incremento de población infectada por VIH-1 aumenta también el espectro de cáncer no

definitorio de SIDA, que además es responsable de gran parte de la mortalidad de pacientes infectados por VIH-1 en la era del tratamiento antirretroviral eficaz. Varios estudios documentan ya en la era HAART, un aumento de la incidencia de varios cánceres no definitorios de SIDA, en pacientes infectados por VIH-1, con respecto a la población general, entre los que se encuentra el hepatocarcinoma, junto con el cáncer de pulmón, el linfoma de Hodgkin y el cáncer anal, colorrectal, orofaríngeo y vaginal entre otros (122, 123, 124). Las SIR para el cáncer de hígado oscilan entre 2,7 y 29,4, según el ámbito y el periodo de estudio. La causa de la mayor incidencia de hepatocarcinoma en pacientes coinfectados es la elevada prevalencia de coinfección por virus hepatotropos en esta población, pero el curso de la enfermedad podría verse acelerado por la inmunosupresión, que podría acortar el tiempo de latencia desde la infección por VHC hasta la aparición del hepatocarcinoma (125). Tal y como acontece en el cáncer de pulmón, la presentación clínica del hepatocarcinoma es más agresiva y el pronóstico es peor en pacientes infectados por VIH-1, con una mediana de supervivencia de nuestros pacientes de 3 meses, como ha sido previamente comunicado (82).

3. APLICABILIDAD DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1

3.1. ¿Cómo debe ser la selección de candidatos entre los pacientes infectados por VIH-1?

Publicación 4:

En éste estudio prospectivo de cohortes, de entre 2.891 pacientes infectados por VIH-1 seguidos entre 1.999 y 2.004, 104 pacientes (3,5%) tuvieron una primera descompensación de enfermedad hepática terminal. En todos se evaluó la posibilidad del trasplante hepático y se incluyeron en lista aquellos que cumplían unos criterios

predefinidos: con respecto al VIH-1, no haber tenido ningún evento C excepto tuberculosis, tener más de 200 células CD4/microl o más de 100 con un porcentaje superior al 20%, disponer de un régimen antirretroviral eficaz y al menos dos años de abstinencia de heroína y cocaína. Con respecto a la enfermedad hepática, los criterios fueron los mismo que para los cirróticos no infectados por VIH-1. Tan sólo 15 de ellos fueron considerados candidatos para el trasplante, de los cuales 10 fallecieron en la lista de espera y 5 fueron trasplantados. Las principales razones para no ser considerado un candidato apropiado en su mayoría relacionadas con la infección VIH-1, en 55 casos por haber tenido una infección oportunista, 35 por no llegar a los 200 CD4, 5 por tener un virus multirresistente, sin opciones terapéuticas. En 8 pacientes no se indicó la inclusión en lista por presentar un estadio precoz de enfermedad hepática, 7 casos, y un caso por presentar trombosis portal. En 11 pacientes no se indicó el trasplante por problemas psiquiátricos o de toxicomanías: 7 por consumo de alcohol o adicción activa a drogas, 4 por presentar una evaluación psicológica desfavorable.

Diez pacientes murieron estando en lista de espera, con una mediana de supervivencia de 5 meses. Los tres pacientes que se incluyeron en lista con un MELD superior a 20 fallecieron en 1 o 2 meses.

CRITERIOS DE FUNCIÓN HEPÁTICA EN LA SELECCIÓN DE PACIENTES INFECTADOS POR VIH-1

Esta mortalidad en lista es considerablemente más alta que la esperable en pacientes no infectados por VIH-1, que en el mismo centro en ese periodo era de entre 8 y 12%. Previamente se había comunicado una mayor mortalidad en lista de pacientes infectados por VIH-1 (126). Cuando se compara la tasa de mortalidad en lista de espera por 1.000 categorizando los pacientes por el MELD, encontramos que en los pacientes

infectados por VIH-1, la mortalidad corresponde en los pacientes no VIH a una clasificación de MELD 10 puntos mayor. Ver tabla 6.

Tabla 6. Tasas de mortalidad en pacientes infectados por VIH-1 frente a no infectados en función del MELD.

Pacientes infectados por VIH-1 (Publicación 4)		Pacientes no infectados por VIH-1 (127)	
Rango de MELD	Tasa de mortalidad	Rango de MELD	Tasa de mortalidad
6-14	857,1	24-26	840,7
15-20	1.333,3	27-29	1.663,8
21-29	9.000	30-39	13.152,7

De acuerdo a las curvas de supervivencia según el MELD, el trasplante hepático en pacientes infectados por VIH-1 debería indicarse en pacientes con un MELD superior a 10, porque la supervivencia observada en estos pacientes es claramente inferior que la esperada tras el trasplante. Este valor de MELD es inferior al valor usualmente considerado para indicar el trasplante en pacientes no infectados por VIH-1, que es de 15. Por tanto, se sugiere que la indicación del trasplante en pacientes infectados por VIH-1 debería ser más precoz.

Podemos concluir por tanto, que entre los pacientes infectados por VIH-1 que desarrollan una complicación de EHT, sólo un pequeño porcentaje son candidatos a recibir un trasplante hepático. Además, la elevada mortalidad en lista de espera reduce considerablemente las posibilidades de llegar al trasplante. El MELD podría ayudar a priorizar aquellos pacientes con más riesgo de progresión acelerada.

CRITERIOS EN RELACIÓN CON EL VIH-1

Los criterios para incluir pacientes infectados por VIH-1 en lista de espera han evolucionado, desde un primer momento en que eran criterios más restrictivos (CD4>200 cel/microl, carga viral indetectable, no haber tenido infecciones oportunistas), por el miedo al efecto que pudiera tener la inmunosupresión sobre el VIH

y las infecciones oportunistas. Con la experiencia adquirida, se han ampliado los criterios. Con respecto al criterio inmunológico, dado que la esplenomegalia secundaria a la hipertensión portal puede inducir un secuestro esplénico de linfocitos, que ocasiona que pacientes bien controlados tengan un recuento bajo de linfocitos CD4, se decidió incluir pacientes con recuento de CD4 menor de 200 cel/microl. El criterio virológico se ha revisado, debido a la mayor incidencia de hepatotoxicidad de los pacientes cirróticos, que en ocasiones es responsable de que muchos pacientes no reciban o no toleren el tratamiento, de manera que no consigan mantener indetectable la carga viral. El criterio virológico se ha redefinido para incluir pacientes que no estando indetectables tengan opciones futuras de tratamiento en base a su historia de tratamiento antirretroviral y los test de resistencias.

El criterio clínico excluía inicialmente aquellos pacientes que habían tenido una infección oportunista por el riesgo de reactivación. En la actualidad, dado que la experiencia muestra que no hay una mayor incidencia de infecciones oportunistas tras el trasplante, y que se conoce mejor el fenómeno de la reconstitución inmunológica, se acepta trasplantar a pacientes que han sufrido infecciones oportunistas, especialmente candidiasis esofágica, tuberculosis y neumonía por *P. jiroveci*. Están excluidos aquellos pacientes con infecciones oportunistas sin tratamiento eficaz como la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la criptosporidiasis. También están excluidos aquellos pacientes con linfoma no Hodgkin. Es más debatido si se debe trasplantar pacientes con sarcoma de Kaposi. Algunos centros no excluyen a pacientes con sarcoma de Kaposi, si se ha excluido la enfermedad pulmonar mediante TAC de alta resolución.

En España existe un Documento de Consenso que recoge los criterios en relación a la infección VIH que deberían seguirse en nuestro país en la selección de

pacientes infectados por VIH-1 candidatos a Trasplante de Organo Sólido (70). (Tabla 7)

Tabla 7. Criterios de selección de pacientes infectados por VIH-1 para Trasplante de Órgano Sólido:

<p>A. Pacientes infectados por el VIH sin criterios de TARGA. - Cifra de linfocitos CD4 > 350 céls/ mm³.</p> <p>B. Pacientes infectados por el VIH con criterios de TARGA. - No haber tenido infección oportunistas definitorias de sida salvo tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por <i>P. jirovecii</i>. - Tener una cifra de linfocitos CD4 > 200 céls/mm³ o, en el caso del trasplante hepático, tener una cifra de linfocitos CD4 > 100 céls/mm³ (b). - Tener una carga viral plasmática (RNA VIH-1) indetectable (< 50 copias/mL) en el momento del trasplante o tener opciones terapéuticas para la infección por VIH efectivas y duraderas para el período postrasplante.</p> <p>C. Criterios generales y en relación con la conducta de riesgo: - Abstinencia a drogas (heroína, cocaína) durante al menos 2 años. - No consumo de alcohol durante al menos 6 meses. - Evaluación psicológica/psiquiátrica favorable. - Comprender la técnica y las obligaciones que el TOS comporta. - Tener estabilidad social - En mujeres, no estar embarazada.</p>
--

3.2. ¿Es posible el trasplante hepático en pacientes infectados por VIH-1? Perspectiva histórica.

Publicación 6:

Los resultados del trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH-1 antes de la existencia de un tratamiento antirretroviral eficaz fueron malos. Considerando globalmente todos los resultados publicados, la supervivencia a 3 años era sólo del 44%, debido fundamentalmente a progresión de la infección del VIH-1, no a problemas del injerto hepático. En esta época las descripciones incluyen situaciones clínicas muy heterogéneas, incluso pacientes que adquirieron la infección por VIH en el trasplante.

Con la introducción del HAART, la mejora en la supervivencia de los pacientes y la creciente importancia de los problemas derivados de la disfunción terminal de órganos, se hizo necesario reabrir el debate. El miedo a una inaceptable tasa de infecciones oportunistas y neoplasias o a acelerar la progresión del VIH con la medicación inmunosupresora, fueron algunos de las reticencias a vencer en la comunidad científica. El afianzamiento de los beneficios obtenidos con la terapia antirretroviral, y el descenso de las infecciones oportunistas secundario, así como el conocimiento de que la inmunosupresión podría ser incluso beneficioso en pacientes infectados por VIH-1 sometidos a tratamiento antirretroviral, ya que disminuiría la activación del sistema inmune que se asocia a progresión acelerada del VIH, junto con los avances en la medicina del trasplante, hizo posible que se reconsiderara la infección VIH-1 como una contraindicación, y se trasplantara de nuevo pacientes infectados por VIH-1. En los últimos 10 años, la experiencia acumulada en EEUU y Europa, recoge más de 300 casos de trasplante hepático en pacientes infectados por VIH (Tabla 8). La mayoría de estos pacientes no ha tenido infecciones oportunistas, y tienen una infección VIH controlada, con linfocitos CD4 por encima de 200 células/microl y con viremia indetectable, y la indicación para el trasplante es el VHC en más de dos tercios de los casos.

De esta experiencia hemos aprendido que la mortalidad a corto plazo no es mayor entre pacientes infectados por VIH-1, y que el control del VIH no se ve afectado por el trasplante, pero que pudiera existir a medio largo plazo una peor evolución en los pacientes con VIH-1, fundamentalmente en los pacientes coinfectados por VIH/VHC, con tasas de cirrosis a los 2 y 5 años de 28% y 48%, frente al 10% y 18% en monoinfectados (128), que se siguen de una mortalidad a 5 años de 33-50% (71, 128, 129). La respuesta al tratamiento la recidiva del VHC es pobre, entre 11 y 27% (128-130). Se han identificado algunos factores de riesgo de mortalidad: origen

afroamericano, MELD pretrasplante >20, intolerancia al tratamiento antirretroviral post trasplante y carga viral del VHC post trasplante elevada (129).

El escenario es totalmente diferente en coinfección por VHB gracias a la utilización de inmunoglobulina específica del VHB y a la combinación de análogos nucleósidos/nucleótidos con actividad frente al VHB, con lo que se consigue evitar la reinfección del injerto y supervivencias al año del 100% de los pacientes, en las series antes comentadas. En la actualidad, el trasplante hepático en pacientes infectados por VIH-1 ofrece excelentes resultados en pacientes con enfermedad hepática por VHB, pero continúa siendo un problema de difícil solución entre los pacientes con enfermedad hepática por VHC, por la recurrencia precoz y acelerada del VHC en el injerto y la escasa respuesta al tratamiento antiviral, que condiciona una mortalidad a medio-largo plazo mayor entre pacientes infectados por VIH-1 que entre pacientes mono infectados por VHC.

Tabla 8. Trasplante hepático en pacientes infectados por VIH en la era HAART

Autor	Año	País	Casos	Etiología	Seguimiento (meses)	Supervivencia
Roland (131)	2002	Internacional	19	VHC	10	79%
Ragni (132)	2003	Internacional	24	VHC 62% VHB 29%	17	75%
Neff (133)	2003	U SA	16	VHC-VHB	12	87%
Fung (134)	2004	USA	29	VHC 90%	18	69%
Norris (135)	2004	UK	14	VHC 50% VHB 50%	12 19	29% 100%
De Vera (129)	2006	USA	27	VHC 100%	27	48%
Schreibman (136)	2007	USA	15	VHC 40% VHB 33%	74	67%
Coffin (137)	2007	USA	16	VHB 100%	8,5	100%
Duclos-Valle (128)	2008	France	75	VHC 88% VHB 12%	2 año 5 años	73% 51%
Grossi (138)	2008	Italia	60	VHC 65% VHB 12%	12	58,3%
Miro (71)	2009	España	81	VHC 100%	5 años	37%

3.3. ¿Qué dificultades presenta el trasplante hepático en pacientes infectados por VIH-1?

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

En el periodo post trasplante los pacientes reciben gran cantidad de medicación: antirretroviral, inmunosupresora, profilaxis, metadona, PEGIFN y ribavirina y la medicación destinada al tratamiento de las complicaciones: antidepresivos, anti-infecciosos, antidiabéticos, hipotensores, ecétera. En esta situación puede verse comprometida la adherencia, y es frecuente que existan interacciones farmacológicas relevantes que obliguen a ajustar las dosis de los fármacos, así como que se solapen toxicidades que hagan necesarios algunos cambios de medicación. En general la medicación antirretroviral se reintroduce tras el trasplante siguiendo la pauta previa, si era eficaz. Pero podría ser necesaria alguna modificación para evitar interacciones con el tratamiento inmunosupresor o antiVHC, así como para mejorar la adherencia o disminuir la hepatotoxicidad del régimen.

El principal problema de manejo con inmunosupresores y antirretrovirales, radica en que los primeros, ciclosporina, tacrolimus y sirolimus son sustratos del sistema del citocromo P-450, sistema que puede ser inducido o inhibido por los fármacos antirretrovirales. EL micofenolato, que se metaboliza mediante glucoronidación hepática, tiene in Vitro acción antirretroviral sinérgica con abacavir, pero presenta interacciones farmacocinéticas relevantes.

Los inhibidores de la proteasa, que en general se comportan como inhibidores del citocromo P-450, incrementan los niveles de ciclosporina y tacrolimus haciendo necesario una reducción de dosis para evitar toxicidad por niveles elevados de ciclosporina y tacrolimus. Se han descrito episodios de rechazo por abandono de la medicación antirretroviral sin corregir la dosis de inmunosupresor.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos se comportan como inductores enzimáticos, disminuyendo los niveles de inmunosupresores y pudiendo causar episodios de rechazo, requiriendo a menudo incrementar las dosis de inmunosupresores.

Otra consideración relevante es el solapamiento de toxicidades agudas y crónicas de la medicación antirretroviral e inmunosupresora (hepática, renal, en el metabolismo óseo, en el metabolismo lipídico e hidrocarbonado, etcétera).

Es posible además que el hígado trasplantado sea más susceptible a la toxicidad mitocondrial, existen descripciones de acidosis láctica post trasplante, por lo que parecería prudente evitar la didanosina y la estavudina, que además pueden precipitar la toxicidad mitocondrial al administrarse junto con ribavirina (128, 139).

La introducción de nuevas familias de antirretrovirales que no comparten mecanismos de metabolización y con un mejor perfil de seguridad, como el enfuvirtide, o el raltegravir, puede facilitar en el futuro el manejo de estos pacientes (140, 141).

Tabla 9. Interacciones entre antirretrovirales y fármacos inmunosupresores.

Medicamento	Mycophenolate mofetil (MFL)	Cyclosporin A (CyA)	Sirolimus (SRL)	Tacrolimus (TCL)
abacavir	Abacavir y micofenolato se metabolizan por glucoronidación. Sin embargo, no se han informado interacciones relevantes			
amprenavir	Interacción improbable	Aumento del riesgo de elevar niveles de inmunosupresor, incluso de toxicidad. Puede requerirse dosificación considerablemente más baja de inmunosupresor. Se recomienda monitorización de niveles terapéuticos de Ciclosporina, sirolimus y tacrolimus.		
atazanavir	Atazanavir es un inhibidor de la glucuronidación de MFL se elimina mediante glucuronidación, por lo que no se puede descartar una interacción entre ambos (aumento de niveles de MFL). Monitorizar niveles plasmáticos	Aumento del riesgo de elevar niveles de inmunosupresor, incluso de toxicidad. Puede requerirse dosificación considerablemente más baja de inmunosupresor. Se recomienda monitorización de niveles terapéuticos de Ciclosporina, sirolimus y tacrolimus.		

darunavir	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética.	Aumento del riesgo de elevar niveles de inmunosupresor, incluso de toxicidad. Puede requerirse dosificación considerablemente más baja de inmunosupresor. Se recomienda monitorización de niveles terapéuticos de Ciclosporina, sirolimus y tacrolimus.
didanosine	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética.	
efavirenz	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética.	Habitualmente se requieren aumentos de dosis de de CyA, SRL y TCL. A modo orientativo algunos pacientes necesitaron una dosis inicial de CyA de 350-450 mg/12h seguido de una dosis de mantenimiento de 250-400 mg/12h. Se recomienda monitorización de niveles terapéuticos de Ciclosporina, sirolimus y tacrolimus.
emtricitabina	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética. Sin embargo como emtricitabina se elimina por vía renal, los fármacos nefrotóxicos podrían reducir su eliminación.	
enfuvirtide	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética.	
indinavir	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética.	Aumento del riesgo de elevar niveles de inmunosupresor, incluso de toxicidad. Puede requerirse dosificación considerablemente más baja de inmunosupresor. A modo orientativo algunos pacientes tratados con IDV no potenciado necesitaron una dosis inicial de CyA de 75-100 mg/12h seguido de una dosis de mantenimiento de 75 mg/12h. Se recomienda monitorización de niveles terapéuticos de Ciclosporina, sirolimus y tacrolimus.
lamivudina	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética. Sin embargo como emtricitabina se elimina por vía renal, los fármacos nefrotóxicos podrían reducir su eliminación.	
lopinavir/ritonavir	Teóricamente la glucuronidación podría verse incrementada (y los niveles sanguíneos reducidos) por RTV	Aumento del riesgo de elevar niveles de inmunosupresor, incluso de toxicidad. Puede requerirse dosificación considerablemente más baja de inmunosupresor. A modo orientativo algunos pacientes necesitaron una dosis inicial de CyA de 25 mg/12h seguido de una dosis de mantenimiento de 25 mg cada 24-48h; dosis inicial de TCL de 0,5 mg/12h y como mantenimiento dosis < 1mg/semana; cuando de inicia LPV en un paciente en tratamiento con TCL puede ser que no se requiera la siguiente dosis hasta que transcurran entre 3 y 5 semanas. Se recomienda monitorización de niveles terapéuticos de Ciclosporina, sirolimus y tacrolimus.
nelfinavir	Teóricamente la glucuronidación podría verse incrementada (y los niveles sanguíneos reducidos) por NFV	Aumento del riesgo de elevar niveles de inmunosupresor, incluso de toxicidad. Puede requerirse dosificación considerablemente más baja de inmunosupresor. A modo orientativo algunos pacientes tratados con NFV necesitaron una dosis inicial de CyA de 50-75 mg/12h seguido de una dosis de mantenimiento de 25 mg/12h; dosis inicial de TCL de 1 mg/12h y dosis de mantenimiento de 0.5 mg/24-48h o incluso más espaciadas. Se recomienda monitorización de niveles terapéuticos de Ciclosporina, sirolimus y tacrolimus.
nevirapina	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética. Sin embargo MFL aumentó un 27% el aclaramiento plasmático de NVP con la consiguiente reducción en los niveles plasmáticos de NVP en un paciente VIH+	Teóricamente pueden requerirse dosis superiores de los fármacos inmunosupresores. A modo orientativo se indican las siguientes dosis: dosis inicial de CyA de 200 a 250 mg b.i.d, seguida de una dosis de mantenimiento de 100 a 175 mg b.i.d.; dosis inicial de TCL de 3 mg/12h seguida de dosis de mantenimiento de 3 mg/24h. Se recomienda monitorización de niveles terapéuticos de Ciclosporina, sirolimus y tacrolimus.

raltegravir	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética.			
ritonavir	Teóricamente la glucuronidación podría verse incrementada (y los niveles sanguíneos reducidos) por RTV	Aumento del riesgo de elevar niveles de inmunosupresor, incluso de toxicidad. Puede requerirse dosificación considerablemente más baja de inmunosupresor. Se recomienda monitorización de niveles terapéuticos de Ciclosporina, sirolimus y tacrolimus.		
saquinavir	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética.	Aumento del riesgo de elevar niveles de inmunosupresor, incluso de toxicidad. Puede requerirse dosificación considerablemente más baja de inmunosupresor. En un paciente tratado con CyA 150 mg/12h a los 3 días tras iniciar SQV (SGC) 1200 mg/8h hubo que reducir la dosis de CyA a 75 mg/12h. SQV mostró una AUC _{0-12h} 4,3 veces mayor al valor medio de cinco pacientes control que recibían la misma dosis de SQC sin CyA y 11,1 veces mayor al AUC _{0-12h} descrito en la literatura. Se recomienda monitorización de niveles terapéuticos de Ciclosporina, sirolimus y tacrolimus.		
tipranavir	Dado que se administra con RNV, teóricamente la glucuronidación de MFL podría verse aumentada y los niveles sanguíneos reducidos.	Riesgo de modificación (aumento o reducción) de los niveles plasmáticos de inmunosupresores. Es difícil predecir el efecto de TPV/r sobre las concentraciones plasmáticas de estos fármacos, dado que en estado de equilibrio, el efecto de TPV/r sobre la glucoproteína P y sobre el citocromo CYP3A4 tendrían resultados contrapuestos sobre los niveles plasmáticos de los inmunosupresores.		
estavudina	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética.			
tenofovir	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética.	Mayor riesgo de nefrotoxicidad.	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética.	Mayor riesgo de nefrotoxicidad.
zalcitabina	Según las vías de eliminación, es poco probable que exista un interacción farmacocinética.			
zidovudine	Tanto AZT como MFL se eliminan vía glucuronidación, sin embargo no se han descrito interacciones clínicamente importantes.			

RECURRENCIA DE LA HEPATITIS CRÓNICA C

Como en pacientes mono infectados, la recidiva del VHC es universal. En pacientes coinfectados sin embargo, la progresión de la hepatitis crónica C es más rápida, con una tasa de cirrosis a los 5 años del trasplante de 59% de los coinfectados frente al 24% de los mono infectados. Esto condiciona como hemos visto anteriormente una peor supervivencia a 5 años en pacientes coinfectados. Con el tratamiento de la reinfección del VHC con interferón pegilado y ribavirina se obtienen incluso peores resultados en pacientes trasplantados que en no trasplantados. En coinfectados

trasplantados el escenario puede ser incluso peor. Las primeras comunicaciones en este tema hablan de porcentajes de respuesta inferiores al 20% (tabla 10). Se han identificado algunos factores predictores de respuesta viral sostenida en coinfectados trasplantados: edad del donante menor de 60 años, uso de ciclosporina como inmunosupresor, genotipo del VHC no 1. (142)

Nuevas estrategias como el inicio más precoz del tratamiento de la hepatitis C tras el trasplante podrían eventualmente mejorar estos resultados.

Tabla 10. Eficacia del tratamiento de la hepatitis crónica C en pacientes coinfectados VIH/VHC receptores de trasplante hepático.

autor	n	Peg-rbv	Duración	Respuesta bioquímica	RVS	Respuesta histológica
Castells (143)	5	Peg-IFN 1.5 ug/kg RBV 800–1000 mg/d	24-48	100%	20%	NA
De Vera (129)	15	IFN and peg-IFN, RBV 800 mg daily	54–131	66%	27%	11%
Duclos Valles (128)	19	IFN and peg-IFN and RBV 400–800 mg daily	Variable, la mayoría 44-52	53%	26%	16%
Venarecci (130)	9	NA	NA		11%	NA
Total	48			73%	21%	

Adaptado de D. Samuel, Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation? Journal of Hepatology 48 (2008) 697–707

RECURRENCIA DE LA HEPATITIS CRÓNICA B

Las series de pacientes trasplantados hepáticos con coinfección VHB/VIH son mucho menos numerosas, pero los resultados son muy buenos en relación a los obtenidos en coinfectados VHC/VIH. Esto se debe a que es más fácil conseguir viremia indetectable del VHB antes del trasplante con la medicación actualmente disponible (lamivudina, emtricitabina, tenofovir, adefovir y entecavir) y a que se dispone además de inmunoglobulina específica del VHB eficaz para disminuir la reinfección del injerto.

CONCLUSIONES

1. Evaluación de posibles mecanismos de optimización del tratamiento de la HHC en pacientes coinfectados:
 - a. **Selección del IFN más apropiado:** no hemos encontrado diferencias significativas en eficacia ambos tipos de PEGIFN alfa 2a y alfa 2b, aunque encontramos una mayor incidencia de efectos secundarios graves, especialmente leucopenia y trombopenia con la utilización del PEGIFN alfa 2a, si bien la relevancia clínica de éste hallazgo está por esclarecer.
 - b. **Utilización de la RVP para predecir la falta de respuesta en pacientes coinfectados:** la ausencia de RVP, entendida como el descenso de al menos 2 logaritmos en la viremia del VHC tras 12 semanas de tratamiento, tiene el suficiente VPN para recomendar la interrupción del tratamiento en este punto, ya que prácticamente ningún paciente que no consiga la RVP conseguirá alcanzar la RVS.
 - c. **Adecuación del tratamiento antirretroviral en pacientes coinfectados:** el uso de regímenes de tratamiento antirretroviral que incluye abacavir no influyó negativamente en el resultado del tratamiento de la HCC con PEGIFN y ribavirina, siempre y cuando la ribavirina se administrara ajustada al peso el paciente.

2. Conocer la Historia Natural de la EHT en pacientes coinfectados por

VIH-1:

- a. **Describir la Historia Natural de al EHT en pacientes coinfectados por VIH-1:** una vez que los pacientes coinfectados por VIH y VHC alcanzan el estadio de Enfermedad Hepática Terminal, sufren una progresión clínica más rápida de la esperada en pacientes con EHT por VHC no infectados por VIH-1, con una mediana de supervivencia de 1 año. Aunque la supervivencia tiende a ser mayor en pacientes con recuento de linfocitos CD4 mayor de 350 células/microlitro y peor entre aquellos que debutan con ascitis o hepatocarcinoma, sólo el score MELD y la incapacidad de tener al menos una determinación de carga viral del VIH-1 indetectable durante el seguimiento se asociaron de manera independiente a mayor riesgo de muerte.
- b. **Incidencia de Hepatocarcinoma entre pacientes infectados por VIH:** se ha encontrado un incremento en la incidencia de hepatocarcinoma entre pacientes infectados por VIH-1, que apareció en la última etapa del estudio, desde 1996. La presentación clínica fue más agresiva, y el pronóstico peor que en pacientes no infectados por VIH-1.

3. **Aplicabilidad del Trasplante Hepático en pacientes infectados por VIH-1.**
- a. **Selección de candidatos infectados por VIH-1:** de acuerdo a la progresión más rápida de la EHT en pacientes coinfectados, el trasplante hepático debería considerarse con valores de MELD inferiores a los valores en los que se indica el trasplante en pacientes no infectados por VIH-1, en torno a 10, frente al punto de corte de 15 usualmente utilizado para considerar el trasplante en pacientes no infectados por VIH-1.
 - b. **Experiencia en el Trasplante Hepático en pacientes infectados por VIH-1:** en la actualidad el trasplante hepático en pacientes infectados por VIH-1 ofrece excelentes resultados en pacientes infectados por VHB, pero continúa siendo un problema de difícil solución entre los pacientes con EHT por VHC, por la recurrencia acelerada y precoz del VHC en el injerto y la pobre respuesta al tratamiento antiviral, que condiciona una mortalidad a medio largo plazo mayor entre pacientes infectados por VIH-1.

c. **Principales problemas del Trasplante Hepático en pacientes infectados por VIH-1:**

- i. **Interacciones farmacológicas:** en el periodo post trasplante los pacientes reciben una gran cantidad de medicación, especialmente inmunosupresores y antirretrovirales, que comparte vías de metabolización y es frecuente que se requieran modificaciones en la pauta de administración de estos medicamentos.
- ii. **Tratamiento de la recurrencia del VHC:** las primeras comunicaciones de respuesta al tratamiento de la recurrencia del virus de la hepatitis crónica C tras el trasplante en pacientes infectados por VIH-1, obtienen pobres porcentajes de RVS, en torno al 21%.

REFERENCIAS

1. Sánchez-Niubò A, Fortiana J, Barrio G, Suelves JM, Correa JF, Domingo-Salvany A. Problematic heroin use incidence trends in Spain. *Addiction* 2009;104(2):248-55.
2. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008;48: 48–162
3. Montagnier, Luc. A History of HIV Discovery. *Science* 2002;298:5599
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-62.
5. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, et al. Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;2:340-8.
6. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, Quan S, Hatzakis A, Goedert JJ. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1991;115:764-8.
7. Garfein RS, Vlahov D, Galai N, Doherty MC, Nelson KE. Viral infections in short-term injection drug users: the prevalence of the hepatitis C, hepatitis B, human immunodeficiency, and human T-lymphotropic viruses. *Am J Public Health* 1996;5:655-61.
8. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26(1):1-5.

9. Benhamou Y, Bochet M, di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. *Hepatology* 1999;30:1054–1058.
10. Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza CR, Dusheiko GM et al. Mortality from liver cancer and liver disease in haemophilic men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. UK Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Lancet* 1997;350(9089):1425-31.
11. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, Portmann B, Kulasegaram R, Murad S, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus-infected patients. *Gut* 2003; 52:1035–1040.
12. Martínez-Sierra C, Arizcorreta A, Díaz F, Roldán R, Martín-Herrera L, Pérez-Guzmán E, et al. Progression of chronic hepatitis C to liver fibrosis and cirrhosis in patients coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2003; 36:491–498.
13. Ragni MV, Belle SH. Impact of human immunodeficiency virus infection on progression to end-stage liver disease in individuals with hemophilia and hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2001; 183:1112–1115.
14. 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 Suppl 1:S77-84.
15. Greub G, Ledergerber B, Battegay M, Grob P, Perrin L, Furrer H, et al. Clinical progression, survival, and immune recovery during antiretroviral therapy in patients with HIV-1 and hepatitis C virus coinfection: the Swiss HIV Cohort Study. *Lancet* 2000;356:1800-5.

16. De Luca A, Bugarini R, Cozzi Lepri A, Puoti M, Girardi E, Antinori A, et al. Coinfection with hepatitis viruses and outcome of initial antiretroviral regimens in previously naïve HIV-infected subjects. *Arch Intern Med* 2002;162:2125-32.
17. 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.
18. Martínez E, Blanco JL, Arnáiz JA, Pérez-Cuevas JB, Mocroft A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1261-8.
19. Saves M, Vandentorren S, Daucourt V, Marimoutou C, Dupon M, Couzigou P et al. Severe hepatic cytolysis: incidence and risk factors in patients treated by antiretroviral combinations. Aquitaine Cohort, France, 1996-1998. Groupe d'Epidemiologie Clinique de Sida en Aquitaine (GECSA). *AIDS* 1999; 13:F115-F121.
20. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, Jurriaans S, Weel J, van Leeuwen R et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS* 2000; 14(18):2895-2902.
21. Pallella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338: 853–860.
21. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998;352: 1725–1730.
22. Martínez E, Milinkovic A, Buirra E, de Lazzari E, León A, Larrousse M et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active

antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med.* 2007;8(4):251-8.

23. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, et al. Care of patients coinfectd with HIV and hepatitis C virus: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007;21(9):1073-89

24. Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957;147(927):258-67.

25. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986; 315:1575-8

26. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–92.

27. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G et al. Randomised trial of interferon alfa-2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alfa-2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998;352: 1426–32.

28. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-82.

29. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358(9286):958-65.

30. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351: 438–50.
31. Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A et al. Pegylated interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2839–48.
32. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 451–9.
33. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS* 2004; 18: F27–36
34. Crespo M, Sauleda S, Esteban JL, Juarez A, Ribera E, Andreu AL et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin vs interferon alpha-2b plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. *Journal of Viral Hepatitis* 2007;14: 228–238
35. Foster GR. Review article: Pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 825–830.
36. Laguno M, Blanch J, Murillas J, Blanco JL, León A, Lonca M et al. Depressive symptoms after initiation of interferon therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic hepatitis C. *Antiviral Therapy* 2004; 9:905–909.
37. Núñez M, Ocampo A, Aguirrebengoa K, Cervantes M, Pascual A, Echeverria S, et al. Incidence of anaemia and impact on sustained virological response in HIV/HCV-coinfected patients treated with pegylated interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2008 (5):363-9.

38. Bani-Sadr F, Goderel I, Penalba C, Billaud E, Doll J, Welker Y et al. Risk factors for anaemia in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2007;14(9):639-44.
39. Alvarez D, Dieterich DT, Brau N, Moorehead L, Ball L, Sulkowski MS. Zidovudine use but not weight-based ribavirin dosing impacts anaemia during HCV treatment in HIV-infected persons. *J Viral Hepat* 2006;13(10):683-9.
40. Mira JA, López-Cortés LF, Merino D, Arizcorreta-Yarza A, Rivero A, Collado A et al Predictors of severe haematological toxicity secondary to pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV-HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2007;12(8):1225-35.
41. Sherman KE, Shire NJ, Rouster SD, Peters MG, James Koziel M, Chung RT et al. Viral kinetics in hepatitis C or hepatitis C/human immunodeficiency virus-infected patients. *Gastroenterology* 2005;128(2):313-27.
42. Payan C, Pivert A, Morand P, Fafi-Kremer S, Carrat F, Pol S et al. Rapid and early virological response to chronic hepatitis C. treatment with IFN a2b or PEG-IFN a2b plus ribavirin in HIV/HCV co-infected patients. *Gut* 2007;56:1111–1116.
43. Ramos B, Nuñez M, Rendón A. Berdún MA, Losada E, Santos I, et al. Critical role of ribavirin for the achievement of early virological response to HCV therapy in HCV/HIV-coinfected patients. *Journal of Viral Hepat* 2007;14: 87–391
44. Bani-Sadr F, Denoeud L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon–ribavirin combination: does abacavir play a role? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 123–5.
45. Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, Manns MP, Harvey J, Albrecht J.. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645–52.

46. Berg T, Sarrazin C, Herrmann E, Hinrichsen H, Gerlach T, Zachoval R et al. Prediction of treatment outcome in patients with chronic hepatitis C: significance of baseline parameters and viral dynamics during therapy. *Hepatology* 2003; 37: 600–9.
47. Mangia A, Santoro R, Minerva N, Ricci GL, Carretta V, Persico M et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005;352:2609-17.
48. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2007;357:124-34.
49. Liang T. J. Shortened Therapy for Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 —Is Less More? *N Engl J Med* 2007 357;2
50. Sanchez-Tapias J, Diago M, Escartin M, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R et al. Peginterferon-alfa2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006;131:451–60.
51. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006;130:1086–97.
52. Nuñez M, Miralles C, Berdún MA , Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A,et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(8):972-82
53. Uriel A, Moorehead L, Carriero D, Sulkowski M, Dieterich D, and Hepatitis Resource Network Clin Trials Group. A Multicenter, Randomized Trial of 48 vs 72 Weeks of Peg-Interferon Alfa -2b + Ribavirin in HIV/HCV-co-infected Subjects:

Longer Therapy Does Not Correlate with Improved Sustained Virological Response.
13th Conference on Retroviruses and Opportunistic infections. Denver, February 2006.

Abstract 854

54. Bauerle J, Laguno M, Mauss S, Mallolas J, Murillas J, Miquel R, et al. MTDNA-depletion in liver tissue of HCV-infected patients contributing effect of HIV-infection? HIV-medicine 2005; 6, 135-139.

55. Walker UA, Bauerle J, Laguno M, Murillas J, Mauss S, Schmutz G et al. Depletion of mitochondrial DNA in liver under antiretroviral therapy with didanosine, stavudine or zalcitabine. Hepatology 2004; 39:311–317.

56. Balzarini J, Lee CK, Herdewijn P, de Clercq E. Mechanism of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2', 3'-dideoxyinosine against human immunodeficiency virus. J Biol Chem 1991; 266: 21509–21514.

57. Lefeuvre A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. Lancet 2001; 357:280–1.

58. Fleischer R, Boxwell D, Sherman KE. Nucleoside analogues and mitochondrial toxicity. Clin Infect Dis 2004;38(8):e79-80.

59. Summary of safety-related drug labeling changes approved by FDA center for drug evaluation and research (CDER) September 2002 Web page. Available at: <http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/sep02.htm#videx>. Accessed October 12, 2004.

60. Laguno M, Milinkovic A, de Lazzari E, Murillas J, Martínez E, Blanco JL, et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCVcoinfected patients. Antivir Ther 2005; 10: 423–429.

61. Bani-Sadr F, Carrat F, Pol S, Hor R, Rosenthal E, Goujard C et al. Risk factors for symptomatic mitochondrial toxicity in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients during interferon plus ribavirin-based therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40(1):47-52.
62. Pineda JA, Mira JA, Gil Ide L, Valera-Bestard B, Rivero A, Merino D et al. Influence of concomitant antiretroviral therapy on the rate of sustained virological response to pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C virus/HIV-coinfected patients *J Antimicrob Chemother* 2007;60: 1347–1354.
63. Bani-Sadr F, Denoed L, Morand P, Lunel-Fabiani F, Pol S, Cacoub P, et al. Early virologic failure in HIV-coinfected hepatitis C patients treated with the peginterferon-ribavirin combination: does abacavir play a role?. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45(1):123-5.
64. Vispo E, Barreiro P, Pineda JA, Mira JA, Maida I, Martín-Carbonero L et al. Low response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with chronic hepatitis C treated with abacavir. *Antivir Ther* 2008;13(3):429-37.
65. Mira JA, López Cortés , Barreiro P, Tural C, Torres-Tortosa M, de Los Santos Gil I et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin treatment in HIV/hepatitis C virus co-infected patients receiving abacavir plus lamivudine or tenofovir plus either lamivudine or emtricitabine as nucleoside analogue backbone. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 1365–1373
66. Moreno A, Quereda C, Muriel A, Perez-Elias M, Casado J, Dronda F et al. Does the choice of NRTI have a significant influence on the outcome of peg-IFN plus ribavirin among HIV/HCV-co-infected patients? *15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. 3–6 February 2008, Boston, MA, USA. Abstract 1075.

67. Bani-Sadr F, Goderel I, Morand P, Payan C, Lunel F, Pol S et al. High hepatitis C virus viral load in HIV/hepatitis C virus-co-infected patients: a different influence of protease inhibitor and non-protease inhibitor based HAART? *AIDS* 2007;21:11-13
68. Halpern SD. Solid-Organ Transplantation in HIV-Infected Patients. *New Eng J Med* 2002;347:284-287
69. Miró JM, Montejo M, Rufí G, Bárcena R, Vargas V, Rimola A et al. Liver transplantation in patients with HIV infection: a reality in 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22(9):529-38.
70. Miró JM, Torre-Cisnero J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(6):353-62
71. Miro JM, Montejo M, Castells L, Meneu J, Rafecas A, Blanes M et al. 5-Year Survival of HCV/HIV-co-infected Liver Transplant Recipients: A Case/Control Study. Abstract 833. 16th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. February 2009, Montreal.
72. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, et al. Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23: 340-348.
73. Altavilla G, Caputo A, Lanfredi M, Piola C, Barbanti-Brodano G, Corallini A. Enhancement of chemical hepatocarcinogenesis by the HIV-1 tat gene. *Am J Pathol* 2000; 157:1081–1089.

74. Kramer JR, Giordano TP, Soucek J, Richardson P, Hwang LY, El-Serag HB. The effect of HIV coinfection on the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in U.S. veterans with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:56–63.
75. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ; AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of Cancer With AIDS-Related Immunosuppression in Adults. *JAMA* 2001;285(13):1736-1745
76. Engels EA, Frisch M, Lubin JH, Gail MH, Biggar RJ, Goedert JJ. Prevalence of hepatitis C virus infection and risk for hepatocellular carcinoma and non-Hodgkin lymphoma in AIDS. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31(5):536-41.
77. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004;18(17):2285-93.
78. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The "Mortalité 2000 and 2005" surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48(5):590-8.
79. Giordano TP, Kramer JR, Soucek J, Richardson P, El-Serag HB. Cirrhosis and hepatocellular carcinoma in HIV-infected veterans with and without the hepatitis C virus: a cohort study, 1992-2001. *Arch Intern Med* 2004;164(21):2349-54.
80. Rosenthal E, Salmon-Céron D, Lewden C, Bouteloup V, Pialoux G, Bonnet F, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2005 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (Mortavic 2005 Study in collaboration with the Mortalité 2005 survey, ANRS EN19). *HIV Med* 2009;10(5):282-9.

81. García-Samaniego J, Rodríguez M, Berenguer J, Rodríguez-Rosado R, Carbó J, Asensi V, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96(1):179-83.
82. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol* 2007;47(4):527-37.
83. García-García JA, Romero-Gómez M, Girón-González JA, Rivera-Irigoin R, Torre-Cisneros J, Montero JL et al. Incidence of and factors associated with hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus and human immunodeficiency virus coinfecting patients with decompensated cirrhosis. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22(12):1236-41.
84. Clifford GM, Rickenbach M, Polesel J, Dal Maso L, Steffen I, Ledergerber B, et al. Influence of HIV-related immunodeficiency on the risk of hepatocellular carcinoma. *AIDS*. 2008;22(16):2135-41.
85. Bruno R, Sacchi P, Puoti P, Maiocchi L, Patruno S, Carosi G, et al. Natural History of Compensated Viral Cirrhosis in a Cohort of Patients With HIV Infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:297–303
86. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997;112:463–472.
87. Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41:779–789.
88. Merchante N, Giron-Gonzalez JA, Gonzalez-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García JA, Arizcorreta A et al for the Grupo Andaluz para el Estudio de las

Enfermedades Infecciosas. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related endstage liver disease. *AIDS*. 2006;20:49–57.

89. Macias J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, Sáez C et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS* 2004; 18:767–74.

90. Berenguer J, Bellón JM, Miralles P, Alvarez E, Castillo I, Cosín J et al. Association between exposure to nevirapine and reduced liver fibrosis progression in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Clin Infect Dis*. 2008;46(1):137-43.

91. Maida I, Nunez M, Rios MJ, Martín-Carbonero L, Sotgiu G, Toro C et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42:177–182.

92. Benvegnù L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut* 2004;53(5):744-9.

93. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE. Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 1990;49:354-8.

94. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH. HIV infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991;13:537-47.

95. Bouscarat F, Samuel D, Simon F, Debat P, Bismuth H, Saimot AG. An observational study of 11 French liver transplant recipients infected with HIV-1. *Clin Infect Dis* 1994;19:854-9.

96. Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA, Lee CA. Outcome of OLT in patients with hemophilia. *Gut* 1998;42:744-9.

97. Ragni MV, Belle SH, Im K, Neff G, Roland M, Stock P, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;188:1412–1420.
98. Stock PG, Roland ME, Carlson L, Freise CE, Roberts JP, Hirose R, et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* 2003;76:370–375.
99. Miro JM, Montejo M, Castells L, Meneu J, Rafecas, Blanes M, et al. 5-Year Survival of HCV/HIV-co-infected Liver Transplant Recipients: A Case/Control Study. Abstract 833. 16th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections 2009, Montreal.
100. Bruno R, Sacchi P, Ciappina V, Zochetti C, Patruno S, Maiocchi L, Filice G. Viral dynamics and pharmacokinetics of peginterferon alpha-2a and peginterferon alpha-2b in naive patients with chronic hepatitis c: a randomized, controlled study. *Antivir Ther* 2004;9(4):491-7.
101. Vispo E, Barreiro P, Rodriguez-Nóvoa S, Morello J, Labarga P, Martín-Carbonero L et al. Distinct hepatitis C virus kinetics in HIV-infected patients treated with ribavirin plus either pegylated interferon alpha2a or alpha2b. *Antivir Ther* 2008;13(4):511-7.
102. Silva M, Poo J, Wagner F, Jackson M, Cutler D, Grace M et al. A randomised trial to compare the pharmacokinetic, pharmacodynamic, and antiviral effects of peginterferon alfa-2b and peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C (COMPARE). *J Hepatol* 2006;45(2):204-13.
103. Di Bisceglie AM, Ghalib RH, Hamzeh FM, Rustgi VK. Early virologic response after peginterferon alpha-2a plus ribavirin or peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2007;14(10):721-9.
104. Escudero A, Rodríguez F, Serra MA, Del Olmo JA, Montes F, Rodrigo JM. Pegylated alpha-interferon-2a plus ribavirin compared with pegylated alpha-interferon-

2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C virus: prospective, non-randomized study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(6):861-6.

105. Márquez-Peiró JF, Valero-Alcocer VE, Llopis-González A, Pérez-Peiró C. Effectiveness of peginterferon alpha-2a or -2b plus ribavirin in naïve patients with hepatitis C infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008;26:135-140.

106. Almasio PL, Cavalletto L, Chemello L, Craxi A, Fahrbach K, Frame D, et al.; for the HCV Meta-Analysis Working Group. Efficacy of PEG-IFN alfa-2b vs PEG-IFN alfa-2a + ribavirin regimens in treatment-naïve chronic HCV patients: a cumulative meta-analysis of retrospective data from 6 clinical sites. 56th annual meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (56th AASLD). November 2005: San Francisco, CA [Abstract 62599].

107. Chou R, Carson S, Chan BK. Pegylated interferons for chronic hepatitis C virus infection: an indirect analysis of randomized trials. *J Viral Hepat*. 2008 May 15. [Epub ahead of print]

108. Sulkowski M, Lawitz E, Shiffman M.L., et al. Final results of the ideal (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase iiib study. 43th European Association for Study of the Liver, Milán, 2008.

109. Schmid M, Kreil A, Jessner W, Homoncik M, Datz C, Gangl A et al. Suppression of haematopoiesis during therapy of chronic hepatitis C with different interferon a mono and combination therapy regimens *Gut* 2005;54:1014–1020.

110. Espinosa M, Arenas MD, Aumente MD, Barril G, Buades JM, Aviles B et al. Anemia associated with pegylated interferon-alpha2a and alpha2b therapy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2007;67(6):366-73.

111. Antonini MG, Babudieri S, Maida I, Baiguera C, Zanini B, Fenu L et al. Incidence of Neutropenia and Infections During Combination Treatment of Chronic Hepatitis C with Pegylated Interferon Alfa-2a or Alfa-2b Plus Ribavirin. *Infection* 2008; 36: 250–255
112. Chung R, Umbleja T, Butt A, and SLAM-C (ACTG A5178): Role of early virologic response in extended therapy with PEG-interferon and weight-based ribavirin in HCV/HIV co-infection. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2009). Montreal, Canada. February 8-11, 2009. Abstract 103LB.
113. Rodriguez-Torres M, Rockstroh J, Depamphilis J. Prediction of SVR in HCV genotype 1 patients co-infected with HIV based on virological responses at week 4 and 12 of treatment with peginterferon alfa-2a (40KD) (PEGASYS) and ribavirin (COPEGUS): Retrospective analysis of APRICOT. 59th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2008). San Francisco. October 31-November 4, 2008. Abstract 1855.
114. Margot NA, Miller MD. In vitro combination studies of tenofovir and other nucleoside analogues with ribavirin against HIV-1. *Antivir Ther* 2005; 10:343–348
115. Planas R, Balleste B, Alvarez MA, Rivera M, Montoliu S, Galeras JA, et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. *J Hepatol* 2004;40:823-830.
116. Sola R, Alvarez MA, Balleste B, Montoliu S, Rivera M, Miquel M, et al. Probability of liver cancer and survival in HCV-related or alcoholic-decompensated cirrhosis. A study of 377 patients. *Liver Int* 2006;26:62-72.
117. Hui AY, Chan HL, Leung NW, Hung LC, Chan FK, Sung JJ. Survival and prognostic indicators in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis after onset of hepatic decompensation. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:569-572.

118. Child, CG, Turcotte, JG. Surgery and portal hypertension. In: *The Liver and Portal Hypertension*, Child, CG (Ed), Saunders, Philadelphia 1964. p.50.
119. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646.
120. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31(4):864-71.
121. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, Lucey MR. Model for End Stage Liver Disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004;40:897-903.
122. Patel P, Hanson DL, Sullivan PS, Novak RM. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148:I46.
123. Engels EA, Biggar RJ, Hall HI, Cross H, Crutchfield A, Finch JL et al. Cancer risk in people infected with human immunodeficiency virus in the United States. *Int J Cancer* 2008; 123:187–194.
124. Galceran J, Marcos-Gragera R, Soler M, Romaguera A, Ameijide A, Izquierdo A et al. Cancer incidence in AIDS patients in Catalonia, Spain. *Eur J Cancer* 2007; 43:1085–1091.
125. Bräu N, Fox RK, Xiao P, Marks K, Naqvi Z, Taylor LE, et al. Presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: a U.S.-Canadian multicenter study. *J Hepatol.* 2007; 47(4):527-37.
126. Maida I, Nunez M, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Liver transplantation in HIV-HCV coinfecting candidates: what is the most appropriate time for evaluation? *AIDS Res Hum Retroviruses* 2005;21:599-601

127. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-313.
128. Duclos-Vallee JC, Feray C, Sebah M, Teicher E, Roque-Afonso AM, Roche B, et al. Survival and recurrence of hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology* 2008;47:407–417.
129. De Vera ME, Dvorchik I, Tom K, Eghtesad B, Thai N, Shakil O, et al. Survival of liver transplant patients coinfecting with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. *Am J Transpl* 2006;6:2983–2993.
130. Vennarecci G, Ettorre GM, Antonini M, Santoro R, Perracchio L, Visco G, et al. Liver transplantation in HIV-positive patients. *Transplant Proc* 2007;39:1936–1938.
- 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 2002 [abstract MoOrB1060].
131. Ronald M, Carlson L, Ragni M. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients: 47 cases in the HAART era. In: XIV International AIDS Conference. Barcelona, Spain 2002 [abstract MoOrB1060].
132. Ragni MV, Belle SH, Im K, Neff G, Roland M, Stock P, et al. Survival of HIV-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003; 188:1412-20.
133. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff ER, Shakil O, Fung JJ. Orthotopic liver transplantation in patients with HIV and ESLD. *Liver Transpl* 2003;9:239-47.
134. Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, De Vera M, Chapman H, Ragni M. Liver transplantation in patients with HIV infection. *Liver Transpl* 2004;10: S39-53.

135. Norris S, Taylor C, Muiesan P, Portmann BC, Knisely AS, Bowles M, et al. Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: the impact of HCV and HBV infection. *Liver Transpl* 2004;10:1271-8.
136. Schreiber I, Gaynor J, Jayaweera D, Pyrsopoulos N, Wepler D, Tzakis A, et al. Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients. *Transplantation* 2007;84:697-705.
137. Coffin CS, Berg CL, Dove LM. Survival and risk of HBV recurrence in HIV-HBV coinfecting liver transplant recipients: preliminary findings from the HIV-TR study. 58th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, MA. November 2-6, 2007 [abstract 28].
138. Grossi P, Gabbrielli F, De Cillia C, et al. The Italian experience of liver transplantation in HIV-Infected Individuals. 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2008). Milan, Italy. April 23-27, 2008.
139. Antoniadis C, Macdonald C, Knisely A, Taylor C, Norris S. Mitochondrial toxicity associated with HAART following liver transplantation in an HIV-infected recipient. *Liver Transpl* 2004 May;10(5):699-702.
140. Teicher E, Vittecoq D, Taburet AM, Bonhomme Faivre L, Dussaix E, Castaing D, et al. Liver transplantation in HIV-coinfecting patients treated by enfuvirtide. 13th CROI. Denver, CO, USA. February, 2006 [abstract 874].
141. Moreno A, Bárcena R, Quereda C, Casado JL, Pérez-Elías MJ, Fortún J et al. Safe use of raltegravir and sirolimus in an HIV-infected patient with renal impairment after orthotopic liver transplantation. *AIDS* 2008; 22:547-8.
142. Krishnan K, Poordad F, Reddy R. Safety and efficacy of antiviral therapy in HCV-HIV coinfecting liver transplants recipients: preliminary HIVTR results. American Transplant Congress; mayo 2008; Toronto. Abstract 1618

143. Castells L, Esteban JI, Bilbao I, Vargas V, Allende H, Ribera E, et al. Early antiviral treatment of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2006;11:1061–1070.