

TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH. PRONÓSTICO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR Y DEL RETRASPLANTE

FERNANDO H. AGÜERO

TESI DOCTORAL UPF / AÑO 2015

Directors de la tesi

Dr. José María Miro Meda

Departament de Medicina, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona. Barcelona

Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Clínic de Barcelona.

Dr. Antoni Rimola Castellá

Servei d'Hepatologia, Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Tutor de la Tesi

Dra. Gloria Pérez

Departament de Ciències Experimentals i de la Salut (DCEXS)

DEPARTAMENT DE CIÈNCIES EXPERIMENTALS I DE LA SALUT



"Los médicos son los abogados naturales de los pobres"

Rudolf Virchow (1821-1902)

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer:

A José María Miró por su entusiasmo, su erudición médica y por su inagotable capacidad de trabajo. A Antoni Rimola por su exquisita capacidad de reflexión y de crítica y por su minuciosidad inteligente. A ambos por su búsqueda irrefrenable de la excelencia y por su amor por la docencia y por la Medicina.

A los miembros del comité de seguimiento la cohorte FIPSE de trasplantados hepáticos en España (especialmente a Beatriz, Herminia y Santos) y a todas aquellas personas que aportaron su granito de arena para que este proyecto llegara a buen puerto. Sin su colaboración esta tesis no hubiera sido posible.

A mi colegas Christian y Juan, quienes me han ayudado profesional y personalmente y han sido una fuente interminable de bromas y sonrisas.

A los Dres. Gloria Pérez, Montse Laguno, Alejandro Forner y Asunción Moreno por su "cercanía" científica.

A María Antonia por haberme facilitado el día a día a lo largo de todos estos años. A Sonsoles, Montse, Lorna, Lola, Sandra y todas las compañeras y compañeros del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clinic de Barcelona y de la Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública (Hospital del Mar-IMIM-ASPB-PAMEM) por colaborar en mi formación profesional y hacer más agradable la cotidianidad.

A los coautores de los manuscritos por sus aportaciones en el proceso de escritura y publicación de los mismos.

A los cientos de pacientes que, con su participación voluntaria, permitieron que este proyecto sea una realidad.

A todos las personas que de una u otra forma colaboraron en todas y cada una de las fases de este proceso cuyo fruto es esta tesis doctoral.

A mi abuela Pilu por todo el amor que me dio cuando era Colachito. A mi padre Luis por haberme dado su apoyo incondicional cuando estuve fuera de casa y a mi madre Kitty por su creatividad e iniciativa sin límites. A ambos por haberme dado la vida. A Bárbara por su afecto a lo largo de los años de hermandad. A Roberto, Daniela, Iván y Raquel por su disposición a ayudar en todo momento.

A Constanza, Vicente y Lucas por el amor y el apoyo brindado a lo largo de todos estos años. Siempre han estado allí y han mostrado mucha sabiduría a la hora de convivir con las ausencias y con todo lo que conlleva tener una pareja y un papá médico.

Fernando Agüero

Barcelona, septiembre 2015

Abreviaturas

AAD: Antiviral de acción directa

ADN: Ácido desoxiribonucleico

AFP: Alfetoproteína

ARN: Ácido ribonucleico

ARV: Antiretroviral

BCLC: Clasificación Barcelona-Clinic Liver Cancer

CHC: Carcinoma hepatocelular

CMV: Citomegalovirus

CTP: Escala de Child-Turcotte-Pugh

DRI: Donor risk index

FIPSE: Fundación para la Investigación y la Prevención del Sida en España

IO: Infección oportunista

IPs: Inhibidores de la proteasa

ITINN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

MELD: Model of End Stage Liver Disease

NR: No reportado

PBE: Peritonitis bacteriana espontánea

PCP: Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

reTH: Retrasplante hepático

RVS: respuesta virológica sostenida

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad

TB: Tuberculosis

TH: Trasplante hepático

UCSF: University of California, San Francisco

VHB: Virus de la Hepatitis B

VHC: Virus de la Hepatitis C

VIH/SIDA: Virus de la inmunodeficiencia humana/Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

Resumen

En el año 2010 existían dos escenarios en los cuales la evidencia relacionada con la efectividad del trasplante hepático en pacientes con infección por VIH era muy escasa. Uno de ellos era el retrasplante hepático y el otro era la indicación de trasplante hepático por carcinoma hepatocelular. El objetivo global de esta tesis doctoral fue determinar la supervivencia de los pacientes con infección por VIH en estos dos escenarios y la tasa de recidiva post-trasplante de carcinoma hepatocelular así como determinar los factores pronósticos asociados a dichos resultados. Los resultados del retrasplante hepático se analizaron en 2 estudios de cohorte. Un estudio incluyó casos con infección por VIH y controles no infectados por VIH (n=14 vs. 157, respectivamente) sometidos a retrasplante hepático en España y el otro estudio internacional incluyó pacientes infectados por VIH sometidos a retrasplante hepático en los 8 países participantes (n=37). Por su parte, para el estudio sobre el carcinoma hepatocelular se utilizaron los datos de pacientes cuya indicación de trasplante hepático era carcinoma hepatocelular con controles emparejados por variables de interés (n=74 vs. 222, respectivamente).

Se concluye que los pacientes con infección por VIH que no tienen replicación del VHC en el momento del retrasplante hepático tienen una supervivencia post-trasplante satisfactoria. En los pacientes con replicación por el VHC, el retrasplante hepático deberá reevaluarse con la introducción de los nuevos antivirales directos frente al VHC. Finalmente, los pacientes infectados por el VIH trasplantados por carcinoma hepatocelular tienen una tasa de supervivencia y de recidiva tumoral similar a controles sin infección por VIH.

Abstract

In 2010 there were two scenarios in which the evidence related to the effectiveness of liver transplantation in patients with HIV infection was scant. One was the liver retransplantation and the other was the indication for liver transplantation for hepatocellular carcinoma. The overall objective of this thesis was to determine the survival rates of patients with HIV infection in these two scenarios and the rate of post-transplant hepatocellular carcinoma recurrence and to determine prognostic factors associated with these outcomes. The results of liver retransplantation were analyzed in two cohort studies. One study included cases of HIV infection and HIV-uninfected controls (n=14 vs. 157, respectively) who underwent liver retransplantation in Spain . The second study enrolled HIV-infected patients undergoing liver retransplantation in the 8 participating countries (n=37). For the study of hepatocellular carcinoma, HIV-infected patients whose indication for liver transplantation was hepatocellular carcinoma were matched with controls without HIV-infection (n=74 vs. 222, respectively).

We conclude that patients with HIV who do not have HCV replication at the time of liver retransplantation have satisfactory post-transplant survival rates. In patients with HCV replication, liver retransplantation should be reassessed in the near future with the introduction of new direct antivirals against HCV. Finally, HIV-infected patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma have survival and post-transplant tumor recurrence rates similar to controls without HIV infection.

Prefacio

En el año 1993 la infección por VIH era una contraindicación formal para el trasplante hepático (TH). A inicios del siglo XXI, con la introducción del tratamiento antiviral de gran actividad (TARGA), se comenzó a trasplantar a pacientes con infección por VIH bajo estrictos criterios de selección. Los resultados, en términos de supervivencia, dependieron de la etiología de la cirrosis que motivaba el TH: fueron alentadores en pacientes sin infección por Virus de la Hepatitis C (VHC) y menos satisfactorios en aquellos con infección por VHC. Sin embargo, la información sobre el pronóstico de los pacientes con infección por VIH sometidos a retrasplante hepático (reTH) o de aquellos cuya indicación para el TH era la presencia de carcinoma hepatocelular (CHC) era muy escasa. El estudio multicéntrico FIPSE 45-05 de pacientes con infección por VIH trasplantados hepáticos en España durante el período 2002-2012 permitió generar evidencia científica y contribuir a conocer con mayor precisión la efectividad del TH en esta población. Los resultados presentados en esta tesis tienen relación con las líneas de investigación de reTH y de CHC de dicho estudio. En cuanto al reTH, los resultados fueron alentadores en pacientes sin replicación del VHC en el momento del reTH. Por su parte, en los pacientes con infección por VIH cuya indicación de TH fue la presencia de CHC, la tasa de supervivencia y de recurrencia del CHC después del TH fue similar a la de sus controles no infectados por VIH. En todos los estudios que componen esta tesis la infección por VIH se controló adecuadamente con TARGA y las complicaciones relacionadas con ella fueron excepcionales.

Los hallazgos científicos presentados en esta tesis doctoral contribuirán a la optimización del *standard of care* de estos pacientes y se espera que la introducción de los nuevos antivirales de acción directa (DAAs) frente al VHC tenga un impacto positivo en el pronóstico de éstos pacientes.

ÍNDICE

	Pág.
Resumen	ix
Prefacio.....	Xiii
Listado de tablas.....	xvii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Enfermedad hepática terminal en pacientes con infección por VIH... ..	1
1.1.1. Magnitud del problema e historia natural.....	1
1.1.2. Hallazgos clínicos en los pacientes que desarrollan enfermedad hepática terminal.....	4
1.1.3. Pronóstico después de la primera descompensación hepática	5
1.1.3.1. Mortalidad durante el proceso de evaluación para trasplante hepático	6
1.1.4. Manejo del paciente con infección por VIH con enfermedad hepática terminal.....	6
1.1.4.1. Manejo de la infección por VHB y VHC.....	7
1.1.4.2. Tratamiento antirretroviral en la enfermedad hepática terminal.....	8
1.1.4.3. Características del carcinoma hepatocelular en pacientes con infección por VIH.....	8
1.1.5. Proceso de evaluación para trasplante hepático en pacientes con infección por VIH.....	10
1.2. Trasplante hepático en pacientes con infección por VIH	11
1.2.1. Criterios para trasplante hepático en pacientes con infección por VIH.....	11
1.2.1.1. En relación con la patología hepática que motiva el trasplante.....	12
1.2.1.2. En relación con la infección por VIH.....	12
1.2.1.3. Otros criterios.....	13
1.2.2. Experiencia con el trasplante hepático en los pacientes con infección por VIH en la era del TARGA (1996-2015).....	15
1.2.3. Complicaciones en el período post-trasplante hepático.....	17
1.2.3.1. Complicaciones infecciosas.....	17
1.2.3.2. Complicaciones post-quirúrgicas y oncológicas	19
1.2.4. Interacciones farmacológicas	19
1.2.5. Inmunosupresión y rechazo	20
1.2.6. Recidiva de la infección por Virus de la Hepatitis B.....	21
1.2.7. Recidiva de la infección por Virus de la Hepatitis B.....	21
1.2.8. Experiencia en trasplante hepático por carcinoma hepatocelular	23
1.2.9. Experiencia en retrasplante hepático.....	26
2. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	27
3. HIPÓTESIS.....	29
4. OBJETIVOS	31
5. MÉTODOS Y RESULTADOS.....	35
5.1. Capítulo 1.....	35
5.2. Capítulo 2.....	49
5.3. Capítulo 3.....	61

6. DISCUSIÓN CONJUNTA.....	93
6.1. Retrasplante hepático.....	93
6.2. Carcinoma hepatocelular.....	96
6.3. Impacto de la infección por VIH.....	98
6.4. Impacto de la infección por VHC.....	99
6.5. Líneas de investigación futura.....	99
7. CONCLUSIONES.....	101
8. GLOSARIO.....	103
9. BIBLIOGRAFÍA.....	105
10. OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS CON ESTA TESIS DOCTORAL.....	121
10.1. Artículos originales publicados en revistas de revisión por pares....	123
10.1.1. Artículo 1.....	123
10.1.2. Artículo 2.....	137
10.2. Artículo de revisión publicado en revista de revisión por pares.....	149
10.3. Capítulo de libro.....	163
11. ANEXOS.....	189
11.1. Cuadernos de recogida de datos (CRD) del estudio FIPSE de pacientes con y sin infección por VIH trasplantados hepáticos en España (2002-2012).....	191
11.1.1. CRD de paciente en lista de espera.....	191
11.1.2. CRD de paciente trasplantado hepático y sub-CRD de paciente trasplantado hepático que recibió tratamiento para la recurrencia del VHC después del trasplante.....	229
11.1.3. Listado de variables recogidas en los pacientes sin infección por VIH (controles emparejados) trasplantados hepáticos.....	353
11.2. Manuales de investigador del estudio FIPSE de pacientes con y sin infección por VIH trasplantados hepáticos en España (2002- 2012).....	359
11.2.1. Manual del CRD de pacientes en lista de espera.....	359
11.2.2. Manual del CRD de pacientes trasplantados.....	371
11.2.3. Manual del Sub-CRD de pacientes con tratamiento para VHC	385
11.3 Comentarios de los revisores de la segunda revisión del manuscrito del Capítulo 3 aceptado con cambios menores en <i>Hepatology</i>	391

Listado de tablas

	Pág.
Tabla 1. Criterios de inclusión en lista de espera para trasplante hepático relacionados con la infección por VIH en países europeos y EEUU.....	14
Tabla 2. Tasas de supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos con infección por VIH: estudios de cohortes nacionales más importantes en la era del TARGA (1996-2015).....	16
Tabla 3. Características principales de las infecciones post-trasplante y neoplasias relacionadas en las tres mayores cohortes de pacientes con infección por VIH trasplantados hepáticos.....	18
Tabla 4. Resumen de los estudios que evaluaron la efectividad del tratamiento con interferon pegilado más ribavirina para la recurrencia del VHC post-trasplante.....	23
Tabla 5. Principales características de las cohortes más importantes de pacientes trasplantados hepáticos por CHC con infección por VIH.....	25

1. INTRODUCCIÓN

Desde finales de la década de los 90, con la introducción del TARGA, se ha producido una modificación de la historia natural de la infección por VIH con un descenso mantenido de la mortalidad relacionada con el mismo.(1,2) Este hecho ha ocasionado que la infección por VIH/SIDA deje de ser una enfermedad mortal y se convierta en una enfermedad crónica con un impacto menor en la esperanza de vida.(1) El aumento en la expectativa vital de estos pacientes, a su vez, ha condicionado que las infecciones por el VHC y el VHB tengan tiempo suficiente para desarrollar su historia natural y progresar hasta cuadros de cirrosis e insuficiencia hepática terminal en los pacientes no tratados, lo que ha sido acompañado por un incremento paulatino en la morbilidad hepática.(3,4) Como consecuencia de ello, la enfermedad hepática terminal es una de las causas de muerte más frecuente en las personas con infección por VIH, principalmente debido a la coinfección por VHC.(5-7)

En este contexto, el manejo médico de las complicaciones hepáticas en las personas con infección por VIH continúa siendo un aspecto fundamental y (8) el TH debe ser considerado como el tratamiento de elección en pacientes con infección por VIH que desarrollan enfermedad hepática terminal.(9)

1.1. Enfermedad hepática terminal en pacientes con infección por VIH

1.1.1 Magnitud del problema e historia natural

Los pacientes infectados por VIH presentan con frecuencia coinfecciones por VHC y VHB debido a que estos virus comparten vías de transmisión. La prevalencia del VHC y/o del VHB en esta población varía considerablemente según el modo de transmisión del VIH y el área geográfica.(10,11) La prevalencia general de coinfección VIH/VHC y VIH/VHB es de entre 25-30% (11,12) y 5-20% (13,14), respectivamente. En España, aproximadamente el 5% de los pacientes con infección por VIH están coinfectados por VHB (15) y entre 15-30% (15,16) lo está por VHC. Se ha observado un descenso significativo en la prevalencia de coinfección por VHC del 25% en 2004-2005 al 8% en 2010-2011 (16) y esta tendencia ha sido consistente en todos los grupos de grupos

vulnerables estudiados (usuarios de drogas, hombres que tienen sexo con hombres y hombres y mujeres heterosexuales).

La infección por VIH tiene un efecto deletéreo significativo en el ciclo vital del VHC y en la historia natural de la infección por VHC. Por una parte, aumenta los niveles de ARN del VHC en sangre e hígado (17,18) y disminuye la posibilidad de aclaramiento espontáneo después de la infección aguda.(18) Sin embargo, el mayor impacto de la infección por VIH en la historia natural de la infección por VHC está dado por el acelerado desarrollo de fibrosis hepática.(17–22) Los mecanismos asociados con la progresión acelerada de la fibrosis en los pacientes con coinfección VIH/VHC no se conocen con precisión aunque se han propuesto múltiples hipótesis. Brevemente, estas incluyen un efecto viral directo sobre los hepatocitos y/o células estrelladas, el aumento de la translocación bacteriana y diversas alteraciones inmunológicas como la disminución de la respuesta específica de células T frente al VHC, la inmunoactivación, el aumento de la apoptosis de hepatocitos y la disregulación inmunológica.(18,21–23)

La prevalencia de cirrosis en pacientes con coinfección VIH/VHC es de 21% y 49% después de 20 y 30 años de la adquisición de la infección por VHC, respectivamente.(24) El riesgo de desarrollar cirrosis es casi el doble en los pacientes coinfectados VIH/VHC bajo TARGA comparado con los mono infectados por el VHC .(24)

Recientemente se ha demostrado que los pacientes coinfectados VIH/VHC que están bajo TARGA tienen una probabilidad más de dos veces mayor de que progrese su grado de fibrosis hepática si presentan rebotes virales.(25) De hecho, un mayor grado de fibrosis (medida tanto por biopsia hepática como por elastografía hepática o por índices de marcadores séricos indirectos) se asocia con una mayor tasa de desarrollo de eventos hepáticos descompensatorios, CHC y muerte.(18,26–34) De forma inversa, aquellos pacientes coinfectados VIH/VHC que recibieron tratamiento convencional con interferón pegilado y ribavirina y alcanzaron una respuesta virológica sostenida, tienen una probabilidad significativamente mayor de presentar regresión de la fibrosis hepática (35,36), así como un menor riesgo de desarrollar complicaciones hepáticas y muerte.(34,37–39) Se espera que la carga de morbilidad y mortalidad relacionada con la infección por VHC disminuya gradualmente con la introducción de los nuevos antivirales de acción directa (AADs).(40) La llegada de éstos fármacos ha cambiado

drásticamente el tratamiento de estos pacientes con tasas de respuesta similares a las observadas en pacientes mono infectados por VHC por lo cual, actualmente, se considera que las pautas de tratamiento deben ser iguales en ambos grupos de pacientes.(41–44)

Contrariamente, la posible contribución de la infección por VHC a la progresión de la infección por VIH no está del todo definida aunque algunos estudios han observado efectos negativos de la misma.(45–47) En primer lugar, los pacientes coinfectados VIH/VHC con replicación del VHC tienen una tasa de discontinuación de cART por toxicidad significativamente mayor que aquellos sin replicación o quienes no están infectados por el VHC.(46) Por otra parte, los pacientes coinfectados VIH/VHC que inician TARGA presentan fallo virológico más tempranamente que los pacientes VIH positivos sin infección por HCV mientras que el aumento de linfocitos CD4 es significativamente menor tanto en número absoluto como en porcentaje cuando se comparan ambos grupos.(47) Este aumento atenuado de linfocitos CD4 observado en pacientes con coinfección VIH/VHC en comparación con individuos mono infectados por VIH fue cuantificado en 33 células/mm³ por un meta-análisis.(47)

Por otra parte, existe abundante evidencia del aumento de la morbilidad y la mortalidad por causas hepáticas en los años posteriores a la introducción del TARGA. Durante el período 1996-2009, la prevalencia de cirrosis descompensada aumentó del 2% al 6% en pacientes coinfectados VIH/VHC.(4) En cuanto a la mortalidad, un estudio de cohorte prospectivo (7) que incluyó 23,500 pacientes con infección por VIH (22.5% coinfectados VIH/VHC) registró 1250 muertes. El SIDA fue la causa más frecuente de muerte (31%), mientras que la enfermedad hepática fue la causa más común de muerte no relacionada con SIDA (14.5%). En la misma línea, otro estudio de cohorte prospectivo (48,49) que reclutó a más de 20.000 pacientes con infección por VIH (4.000 de los cuales eran coinfectados VIH/VHC), observó que la mortalidad por enfermedad hepática terminal representó el 24 % de las muertes no relacionadas con el SIDA (48). En esta población, la proporción de muertes ocasionadas por enfermedad hepática terminal aumentó significativamente a lo largo del período del estudio: 1% en 1995, 7% en 1997, 14% en 2001, 13 % en 2003 (48) y 17% en 2005.(49) Además, la mayoría de los pacientes que murieron por enfermedad hepática terminal tenían coinfección VIH/VHC.(48,49) La infección por VHC tendría un rol destacado en la incidencia de

muerte de estos pacientes. Un estudio que comparó las tasas de mortalidad de una cohorte de 6000 pacientes *naive* en el período 1997-2003 vs. 2004-2008, observó que el riesgo de muerte disminuyó en el global de la cohorte y en aquellos que no tenían infección por VHC pero permaneció estable en quienes tenían coinfección con VHC.(50) Resultados similares se observaron en la cohorte francesa de pacientes con infección por VIH (51). Además, tanto la incidencia (52,53) como la prevalencia (4) de CHC ha aumentado considerablemente la población infectada por VIH en los últimos años y la importancia del CHC en el grupo de las muertes de causa hepática ha aumentado del 15% en 2005 al 25 % en 2005 (54) y al 40% en 2010.(55)

1.1.2. Hallazgos clínicos en los pacientes infectados por VIH que desarrollan enfermedad hepática terminal

La infección por VIH tiene un impacto negativo en la historia natural de la enfermedad hepática terminal producida por el VHC. Los pacientes cirróticos con coinfección VIH/VHC tienen una probabilidad del 33% de presentar una descompensación hepática a los 5 años.(56)

El cuadro clínico de descompensación hepática tiene algunas diferencias cuando se comparan los pacientes con infección por VIH que reciben TARGA con los pacientes monoinfectados por VHC.(57-59) Los pacientes coinfectados bajo TARGA tienen una tasa de descompensación casi dos veces mayor que los monointectados por VHC y la mortalidad es mayor en los individuos coinfectados (33% vs. 15%; $P < 0,001$) (57). La ascitis es el evento hepático más frecuente y puede oscilar entre el 36%-83% en pacientes coinfectados.(4,56-58,60,61) Si bien la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) es similar en ambos grupos (58), en los pacientes con infección por VIH, la PBE tiene una proporción significativamente mayor de diagnóstico etiológico (79% vs. 52%) y de bacteriemia (59% vs. 36%). (59) También el aislamiento de *Streptococcus pneumoniae* entre los pacientes con infección por VIH es mayor (22% vs. 8%) aunque el agente etiológico más comúnmente aislado es la *Escherichia coli* (59). La hemorragia digestiva por várices hemorrágicas es menos frecuente en pacientes coinfectados.(57-59)

1.1.3. Pronóstico después de la primera descompensación hepática

En pacientes con coinfección VIH/VHC, la probabilidad de desarrollar un evento hepático consecutivo después del primer episodio de descompensación es significativamente mayor que en aquellos que no lo habían tenido (47% y 69% vs. 5% y 13% al primer y tercer año, respectivamente).(62) Además, la tasa de mortalidad después de la primera descompensación hepática es significativamente más alta que la observada en pacientes con cirrosis compensada (27/100 año/persona vs. 4/100 año/persona).(62) Esta alta mortalidad impacta en la tasa de supervivencia después de la primera descompensación que oscila entre 50%-66% en el primer año (58,61-63), 30%-43% a los 3 años (61-63) y 25%-30% a los 5 años (58,61,63). Estas tasas son significativamente menores que en los pacientes mono infectados por VHC (58). Además, la mediana de supervivencia posterior a la primera descompensación hepática es de alrededor 13-19 meses (58,61,63) en pacientes coinfectados VIH-VHC y 48 meses en los pacientes mono infectados VHC.(58) Diversos factores han sido identificados como asociados al desarrollo de un evento de descompensación hepática. Un grado avanzado de fibrosis inicial (27,57), un mayor grado de insuficiencia hepática según la escala de Child-Turcotte-Pugh (CTP) (mayor de 5 puntos) (56), un bajo recuento de células T CD4 (menor de 300 cels/mm³), no haber recibido tratamiento frente al VHC previamente (56), anemia inicial, diabetes y raza diferente de la negra (57) son algunos de ellos. Entre los factores independientemente asociados a mortalidad en esta población están el grado de fibrosis hepática (27), la gravedad de la enfermedad hepática medida por la escala *Model of End Stage Liver Disease* (MELD) (58,63) o la escala CTP (58,61,62) y un número de linfocitos CD4 menor de 100 cel/mm³.(61,62) El TARGA tiene un papel protector en los pacientes coinfectados VIH/VHC ya que disminuye la progresión de la fibrosis hepática.(25,60-65) Se ha demostrado que, por un lado, disminuye un 30% la probabilidad de descompensación hepática (60) y un 40% la probabilidad de muerte después de la primera descompensación (61) mientras que su discontinuación (62) o una carga viral sérica del VIH detectable puede contribuir a la progresión del grado de fibrosis (25) y a aumentar hasta más de 3 veces la probabilidad de muerte en estos pacientes.(63,65)

1.1.3.1. Mortalidad durante el proceso de evaluación para trasplante hepático

Diversos estudios han evidenciado una alta mortalidad de los pacientes infectados por VIH que tienen enfermedad hepática terminal y son derivados para que se evalúe su idoneidad como candidatos a TH. (63,66–69) Este desenlace se ha observado tanto durante el proceso de evaluación previo a la entrada en lista de espera como después de ser admitidos en ella.

La mortalidad observada oscila entre 25% (70) y 43% (66,68) durante el período de evaluación previo a la entrada en lista de espera mientras que la mortalidad en lista de espera puede variar entre 14% (67–69) y 67% (63). Cuando se comparó la mortalidad de los pacientes con enfermedad hepática terminal candidatos a TH con la de los pacientes sin infección por VIH, la proporción de pacientes fallecidos fue similar en ambos grupos (14% vs. 11%, $p=0,3$). (67) El único factor identificado como independientemente asociado a mortalidad en lista de espera fue la puntuación de la escala de MELD basal. (67) La principal causa de muerte de los pacientes que están siendo evaluados para TH son las infecciones/sepsis responsables del 25% de la mortalidad en este período. (67)

Por este motivo, aquellos pacientes cirróticos con infección por VIH que presenten un primer episodio de descompensación hepática deben ser evaluados de forma precoz y proactiva como candidatos a TH o, en su defecto, deben ser referidos a unidades de TH donde sea posible efectuar este tipo de evaluación. (71,72) El mismo criterio debe utilizarse para pacientes cirróticos infectados por el VIH con CHC asociado. En este contexto, la prevención y el tratamiento efectivo de las complicaciones son esenciales y podrían mejorar la probabilidad de supervivencia de estos pacientes hasta el TH. (71,72)

1.1.4. Manejo del paciente con infección por VIH con enfermedad hepática terminal

Los principios y recomendaciones relacionadas con el manejo de las complicaciones de la cirrosis (hipertensión portal, ascitis, hemorragia digestiva alta, encefalopatía hepática, PBE y CHC) en los pacientes con infección por VIH son básicamente los mismos que los que se siguen para el cuidado de los pacientes sin infección por VIH. (41,42,71–73)

Los pacientes con diagnóstico de cirrosis deben recibir TARGA ya que se ha demostrado el beneficio en términos de disminución de complicaciones y mortalidad. (25,60–65). Algunos fármacos antiretrovirales (ARVs) deben ser ajustados de acuerdo con la función hepática y, el uso de alguno de ellos, no se recomienda en caso de cirrosis (e.g. d4T).(41,71,74)

Se recomienda evitar los factores que podrían acelerar la progresión de la enfermedad hepática como el consumo de alcohol o de paracetamol a dosis elevadas así como aquellos que podrían agregar morbilidad renal (e.g. antiinflamatorios no esteroides).(71)

1.1.4.1. Manejo de la infección por VHB y VHC

La infección por VIH tiene un impacto negativo en la progresión de la enfermedad hepática producida por el VHB con un incremento en la replicación viral del VHB, una reducción en la tasa de aclaramiento espontáneo del antígeno e y un aumento del riesgo de desarrollar cirrosis.(75) Por ello, todos los pacientes infectados por VIH con infección crónica por VHB deben ser tratados independientemente de su estado inmunológico (número de células CD4/mm³), sus niveles séricos de ADN del VHB y su estado de fibrosis hepática. (41,42,71,76) El régimen antirretroviral debe incluir 2 fármacos activos frente al VHB preferiblemente, tenofovir más emtricitabine (o lamivudina) y la duración del tratamiento, en la mayoría de los casos, es indefinida.(42,76)

En cuanto a la infección por VHC, los objetivos del tratamiento, el régimen utilizado y los parámetros de monitorización de la respuesta son similares a los recomendados para las personas mono infectadas por el VHC.(41–44) El tratamiento para el VHC está recomendado en pacientes con un grado de fibrosis ≥ 2 mientras que en pacientes con fibrosis hepática grado 0-1 se podría diferir.(41) Los primeros resultados obtenidos con los DAAs son promisorios tanto en pacientes *naive* como en aquellos tratados previamente.(44,77) El arsenal de opciones terapéuticas frente al VHC continuará acrecentándose en los próximos años y los profesionales involucrados en el tratamiento de estos pacientes deberían consultar las guías específicas para optimizar su manejo.(78)

1.1.4.2. Tratamiento antirretroviral en la enfermedad hepática terminal

Como se ha comentado previamente, existe un amplio cuerpo de conocimiento relacionado con los beneficios asociados a la instauración de un tratamiento antirretroviral efectivo y/o los perjuicios de la no iniciación o suspensión de dicho tratamiento en el contexto de la enfermedad hepática terminal.(25,60–65)

Los pacientes con enfermedad hepática terminal deben seguir las recomendaciones nacionales/internacionales de tratamiento antirretroviral. (41,79,80) En pacientes con hepatopatía crónica y función hepática conservada, incluida la cirrosis clase A de Child, se puede utilizar cualquier fármaco ARV, aunque es razonable evitar los dideoxínucleótidos. (41,79,80) Por el contrario, en el contexto de cirrosis avanzada, el uso de algunos fármacos (e.g. d4T, nevirapina) está contraindicado (41) o no está recomendado (e.g. ningún inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir, atazanavir, darunavir).(80) Por otra parte, la dosificación de los fármacos ARVs debe ajustarse acorde a la función hepática y ésta debe controlarse estrechamente para detectar signos precoces de hepatotoxicidad. (41,79,80) La consideración cuidadosa de las potenciales interacciones farmacocinéticas/farmacodinámicas es esencial. (41,74,81) Por sus características farmacocinéticas, los inhibidores de integrasa ofrecen ventajas en estos pacientes. Raltegravir (RAL) ha demostrado niveles séricos adecuados, sin necesidad de ajuste de dosis y buena tolerabilidad en pacientes en estadio C de CPT y se esperan resultados similares con dolutegravir.(41,79,80,82)

Las interacciones con los nuevos AADs disponibles son de vital importancia. Excepto sofosbuvir, los AADs (telaprevir, boceprevir, simeprevir, daclatasvir) presentan interacciones farmacocinéticas significativas con los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) y los inhibidores de la proteasas (IPs) potenciados, que requieren ajuste de dosis o contraindican su coadministración.(41,79,80,83)

1.1.4.3. Características del carcinoma hepatocelular en pacientes con infección por VIH

En los pacientes con infección por VIH, la edad de presentación del CHC es menor y la progresión tumoral podría tener un curso más rápido y agresivo que en los pacientes no infectados por VIH (84–87) aunque algunos estudios no pudieron demostrar esta

asociación.(88,89) Los dos estudios de cohortes retrospectivos (84,88) con mayor tamaño muestral que compararon las características del CHC de los pacientes con y sin infección por VIH tuvieron resultados disímiles. Berretta y cols. (84) reclutaron 104 pacientes con infección por VIH y 484 individuos no-infectados por VIH cirróticos con CHC entre 1997 y 2010. Estos investigadores observaron que los pacientes con infección por VIH, aunque tenían un estadio de CHC menos avanzado según la clasificación Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) en el momento del diagnóstico (23% vs. 57% de estadio C/D, respectivamente, $p<0,001$), tuvieron una tasa de supervivencia menor que aquellos pacientes sin infección por VIH (81% vs. 86% al año y 34% vs 49% a los 5 años, $p=0,048$). La mediana de supervivencia también fue significativamente menor: 35 vs. 59 meses, respectivamente. La infección por VIH fue un factor independientemente asociado a mortalidad junto con la presencia de trombosis de la vena portal, diámetro tumoral mayor de 3 cm., estadio C/D de la clasificación BCLC, tratamiento del CHC no curativo, recurrencia del CHC y diagnóstico tumoral fuera del programa de cribado.(84) El otro estudio (88) reclutó 66 pacientes con infección por VIH y 226 sin infección por VIH entre 1992 y 2005. En este estudio ambos grupos presentaban un estadio tumoral basal similar (> 50% de los casos eran estadios C/D de la clasificación BCLC) y sus tasas de supervivencia al año así como la mediana de supervivencia también eran similares (22% vs. 33%, $p=0,44$ y 6,9 vs. 7,5 meses, respectivamente, $p=0,44$). Los factores asociados a mortalidad fueron tumorales (presentación inicial sintomática, ausencia de tratamiento frente al CHC y estadio BCLC avanzado) y bioquímicos ($AST/ALT \geq 2$, $AFP \geq 400$ ng/ml y plaquetas $\geq 100.000/mm^3$). Por otra parte, un estudio que incluyó pacientes con infección por VIH aceptados en lista de espera de TH cuya indicación era el CHC, (86) evidenció una tendencia hacia una mayor salida de lista de espera para TH en pacientes con infección por VIH comparado con pacientes no infectados por VIH (5/21, 23% versus 7/65,10%, $p=0,08$). En cuatro de los 5 pacientes infectados por VIH que salieron de lista de espera, el motivo fue la progresión tumoral del CHC.(86) Además. en pacientes cirróticos infectador por VIH el riesgo de desarrollar CHC sería cinco veces cuando la cirrosis es descompensada comparado con aquellos que tienen cirrosis compensada.(90)

Si bien la tasa de supervivencia de los pacientes con infección por VIH que desarrollan CHC sería mejor cuando el tumor es diagnosticado dentro de programas de cribado

(84), no existen datos sobre la coste-efectividad del cribado de CHC que avalen su implementación en pacientes cirróticos infectados por VIH.(3,91) Sin embargo, existe evidencia de que a los pacientes infectados por VIH con coinfección por VHB y VHC no se le realizan cribados de CHC con frecuencia.(92–94) El cribado por imágenes del CHC se realizó en el 36% de pacientes con coinfección VIH/VHB a lo largo de 2 años mientras que en los mono infectados por VHB este porcentaje alcanzó el 81% ($p < 0,001$). (92) Estos resultados son similares a los observados en un estudio previo (93) según el cual se realizó al menos una ecografía abdominal al 36% (130/357) de una cohorte de pacientes coinfectados VIH/VHB en el período 1999-2003. Más reciente, un estudio canadiense demostró que más de un tercio de pacientes coinfectados VIH/VHC con cirrosis documentada, no fueron cribados ecográficamente para descartar la presencia de CHC.(94)

1.1.5. Proceso de evaluación para trasplante hepático en pacientes con infección por VIH

La evaluación pre-TH del donante debería seguir los mismos criterios utilizados para la población general.(9) La participación de equipos multidisciplinares con competencias para abordar los diferentes aspectos que deben ser considerados a la hora de determinar si un individuo es el candidato idóneo para recibir un TH es de vital importancia. (9,95,96) Estos equipos deberían estar compuestos por miembros (del área médica y quirúrgica) de las unidades de TH, especialistas en enfermedades infecciosas y VIH/SIDA, expertos en el área de la salud mental y las adicciones y trabajadores sociales.(9) El proceso de evaluación para determinar si un paciente con infección por VIH es un candidato idóneo suele tener una duración de entre 7 y 10 meses.(69) Los pacientes con infección por VIH tienen una probabilidad significativamente menor de ser incluidos en lista de espera que los pacientes no infectados por VIH (18% vs. 42%, respectivamente, $p < 0,001$). La razón más frecuente de que un paciente con infección por VIH no sea incluido en lista de espera es la precocidad de la enfermedad hepática (23%).(69) La presencia de CHC y una puntuación más alta de la escala de MELD en el momento en que el paciente es referido para evaluación para TH, son factores independientemente asociado a inclusión en lista de espera.(69)

1.2. Trasplante hepático en pacientes con infección por VIH

En la actualidad, el TH constituye una opción a considerar con una frecuencia creciente en la población infectada por VIH con enfermedad hepática terminal. Sin embargo, hasta hace unos años la infección por VIH era una contraindicación absoluta para la realización de cualquier tipo de trasplante de órgano sólido.(97) El pronóstico vital de estos pacientes y el temor a que la inmunosupresión asociada al trasplante pudiera acelerar la progresión a SIDA, o incrementar el riesgo de infecciones oportunistas (IOs), hacían desestimar este tratamiento.(98)

En la era previa al TARGA la mortalidad de los pacientes trasplantados hepáticos con infección por VIH era mayor que la de los pacientes VIH negativos, en gran parte debido a la progresión de la infección por VIH a SIDA, por lo que no se recomendaba esta opción terapéutica. Tomados en conjunto los resultados publicados en las tres series más importantes, la supervivencia a 1, 2 y 3 años del TH fue de alrededor del 70%, 55% y 45%, respectivamente.(99–101) Por el contrario, la supervivencia a 1, 2 y 3 años obtenida en pacientes VIH-negativos era de 80%, 75% y 70%, respectivamente.(102) Basados en estos resultados y en el hecho que la infección por VIH era poco controlable, especialmente en el contexto de la inmunosupresión necesaria tras el trasplante, la infección por VIH fue considerada como una contraindicación absoluta para cualquier tipo de trasplante.(98) Sin embargo, la mejoría espectacular del pronóstico de los pacientes con infección por VIH tras la introducción del TARGA en el año 1996 motivó que se volviera a plantear la indicación de trasplante de órgano sólido, en estos pacientes, de tal manera que en la actualidad la infección por VIH ha dejado de ser una contraindicación formal para el trasplante de órganos. Consecuentemente, estos pacientes deben ser evaluados como candidatos para TH ya que no hacerlo no sería ético.(9,103)

1.2.1. Criterios para trasplante hepático en pacientes con infección por VIH

En España, la Organización Nacional de Trasplantes en colaboración con los Grupos de Estudio de Sida y del Trasplante de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, las Sociedades Españolas de Trasplante Hepático, Nefrología y Cardiología, la Organización Catalana de Trasplantes y la Secretaría del Plan Nacional

del SIDA, consensuaron los criterios de inclusión de pacientes infectados por VIH para TH en el año 2005.(104) Otros grupos de países europeos y de EEUU han definido los criterios de inclusión en lista de espera de TH para pacientes infectados por VIH (**Tabla 1**).(105–109)

1.2.1.1. En relación con la patología hepática que motiva el trasplante

Los criterios para la indicación del TH son los mismos que los utilizados para pacientes VIH negativos. (110–113) En resumen: fallo hepático agudo, ascitis con otro factor asociado a pobre supervivencia como escala de CPT mayor de 7 puntos o escala MELD mayor de 12 puntos, ascitis refractaria, síndrome hepatorenal, antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea, encefalopatía en pacientes con mala función hepática (CPT>7), sangrado por várices esofágicas de difícil manejo con el tratamiento convencional o asociado a mala función hepática, síndrome hepatopulmonar, hipertensión porto-pulmonar y el desarrollo de CHC dentro de los criterios de Milan (una lesión menor o igual a 5 cm o no más de 3 lesiones menores o iguales a 3 cm. en ausencia de invasión vascular macroscópica o enfermedad extrahepática).(110–112)

La hiperplasia nodular regenerativa se ha descrito como otra indicación de TH en estos pacientes.(114) Si bien, la experiencia es escasa, esta enfermedad no recurriría después del TH.(115)

1.2.1.2. En relación con la infección VIH.

La mayoría de grupos de TH de Europa y EE.UU. utilizan criterios similares (105–109) (**Tabla 1**). Estos criterios son los siguientes:

Criterios clínicos: Ausencia de SIDA o de eventos C (a excepción de tuberculosis, candidiasis y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*).(105,108) En EEUU se partió de un criterio restrictivo que excluía a todos aquellos pacientes con antecedentes de haber presentado una IO.(116,117) Sin embargo, posteriormente, un estudio promovido por los *National Institutes of Health* actualizó los criterios relacionados con enfermedades oportunistas y sólo se han mantenido como criterios de exclusión para TH aquellas enfermedades para las cuales aún no existe una terapéutica efectiva (leucoencefalopatía multifocal progresiva, cryptosporidiosis crónica, infecciones fúngicas sistémicas multirresistentes, linfoma cerebral primario y sarcoma de Kaposi visceral).(109)

Criterios inmunológicos: En general, se ha acordado que la cifra de linfocitos CD4+ ha de ser mayor de 100 células/mm³. Esta cifra es menor que la utilizada para el trasplante renal (CD4+ >200 células/mm³) porque los pacientes con cirrosis frecuentemente presentan linfopenia por hiperesplenismo, lo cual origina que el valor de linfocitos CD4+ absoluto sea menor aunque el porcentaje de los mismos sea alto y exista un adecuado control virológico del VIH. En España y EE.UU., los pacientes con enfermedades oportunistas previas deben tener una cifra de linfocitos CD4+ mayor de 200 células/mm. (105,109)

Criterios virológicos: El criterio esencial para TH es que el paciente tenga una carga viral sérica del VIH por debajo del límite de detección. Las guías actuales recomiendan que se inicie TARGA a todas las personas con infección por VIH (76,79) por lo cual la mayoría de candidatos a TH se encontraría en esta situación. En caso de que el paciente tenga una carga viral detectable previo al TH (e.g. si su gravedad no le permite recibir TARGA vía oral o si el diagnóstico de la infección es inmediatamente previo al TH), se debe asegurar la posibilidad de que reciba un régimen de TARGA efectivo, seguro y de larga duración en el período post-TH.(105,109) Dado el variado arsenal terapéutico contra el VIH disponible actualmente, la exclusión de un paciente por este motivo sería excepcional. Recientemente se ha sabido que la proporción de pacientes con infección por VIH que no son admitidos en lista de espera por motivos relacionados con su enfermedad por VIH (e.g. historia de IOs o infección por VIH no controlada) puede variar entre 6%-10%.(69,118)

1.2.1.3. Otros criterios

Aspectos psicológicos: Al igual que con los pacientes sin infección por VIH, los candidatos a TH con infección por VIH deben tener una evaluación psicológica favorable. (112,113) En general, se aplican criterios similares a los de los pacientes sin VIH, que esencialmente, consisten en no presentar problemas psiquiátricos o psicopatológicos importantes.(9,112,113) Las enfermedades psiquiátricas serían la causa de contraindicación de TH en el 3% de los pacientes con infección por VIH evaluados.(91)

Tabla 1. Criterios de inclusión en lista de espera para trasplante hepático relacionados con la infección por VIH en países europeos y EEUU

	España (105)	Francia (108,119)	Italia (107)	Reino Unido (106)	EEUU (109)
Evento defintoria de SIDA previo					
- IO aceptada	TB, PCP, candidiasis esofágica	Ninguna en el año previo*	Ninguna en el año previo	Ninguna después de la reconstitución inmunologica	Todas las tratables*
- Neoplasia	No	No definido	No		No
Número de células CD4/mm³					
- Sin IO previa	>100	>100**	>200 o	>200 o	>100
- IO previa	>200	>100**	>100***	>100****	>200
Carga viral plasmatica de VIH-1 <50 copias/mL en TARGA***	Si	Si	Si	Si	Si

*Se excluyen leucoencefalopatía multifocal progresiva, criptosporidiosis, infecciones fúngicas sistémicas multiresistentes, linfoma cerebral y sarcoma de Kaposi visceral.

**Pacientes con < 100 CD4 cels/mm³ no son excluidos: evaluación individual

***Si el paciente presenta cirrosis descompensada

**** Si el paciente presenta hipertensión portal

*****Si la carga viral es detectable, la supresión viral post-TH con TARGA se debería predecir en todos los pacientes. TB, tuberculosis; PCP, *Pneumocystis jiroveci pneumonia*

Uso de tóxicos: Se recomienda un periodo libre de consumo de 2 años para heroína y cocaína, y de 6 meses para otras drogas (cannabis, benzodiazepinas, drogas de diseño y alcohol).(9) El hecho de estar incluido en programas de mantenimiento con metadona de forma estable no es un criterio excluyente para el trasplante.(120) Un reciente estudio ha observado que el 13% de los pacientes no aceptados en la lista de espera para TH es debido al consumo activo de alcohol.(118)

Entorno socio-familiar: Los pacientes infectados por VIH pueden sufrir problemas de marginalidad o de abandono familiar, que dificultan o imposibilitan el seguimiento de los cuidados mínimos necesarios en el período después del TH. Dado que el entorno socio-familiar debe ser adecuado, es prioritario conseguir una estabilidad socio-familiar mínimamente idónea para que un candidato pueda ser aceptado en lista de espera para

TH.(9,112) La proporción de pacientes con infección por VIH que son evaluados y no admitidos por razones psicosociales tales como la falta de apoyo socio-familiar o el consumo de tóxicos representan alrededor del 20%.(69,118)

La mayoría de los donantes de órganos sólidos utilizados para la población con infección por VIH proceden de cadáver. Como consecuencia de la escasez de donantes, se han realizado algunos trasplantes de donante vivo aunque los beneficios de dicha técnica están aún por demostrarse en los individuos con infección por VIH. Un estudio recientemente publicado que fue desarrollado en Sudáfrica ha demostrado que el uso de donantes cadavéricos con infección por VIH ha demostrado ser una estrategia efectiva en el campo del trasplante renal con tasas de supervivencia de injerto y de paciente similares a las observadas en pacientes sin infección por VIH.(121) Si bien en el campo del TH aún no se han utilizado órganos de donante con infección por VIH conocida previa al trasplante, en EEUU se ha promulgado en el año 2013 una ley que permite este tipo de donación (122) y se planea iniciar ensayos clínicos para definir con mayor precisión la efectividad de este procedimiento. Se calcula que esta medida en EEUU supondría un aumento anual del número de donantes hepáticos de alrededor de 200 casos (123).

1.2.2. Experiencia con el trasplante hepático en los pacientes con infección por VIH en la era del TARGA (1996-2015)

Desde la mejoría espectacular del pronóstico vital de los pacientes infectados por el VIH observada tras la introducción del TARGA en 1996, se han realizado varios centenares de trasplantes hepáticos en esta población en los países desarrollados.(108,124–134) En la mayoría de series predomina la cirrosis por el VHC como indicación de trasplante, mientras que la infección por VHB es menos frecuente. La **tabla 2** recoge los resultados de series más importantes publicadas hasta la fecha.(108,132,135,136) La tasa de supervivencia post-TH a mediano y largo plazo observada en la mayoría de las cohortes de pacientes trasplantados hepáticos con infección por VIH no coinfectados por el VHC, fue similar a la de los pacientes sin infección por VIH.(108,124–134) Por el contrario, en los pacientes con coinfección VIH/VHC la supervivencia es menor que en aquellos pacientes no infectados por VIH (**Tabla 2**).

Tabla 2. Tasas de supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos con infección por VIH: estudios de cohortes nacionales más importantes en la era del TARGA (1996-2015)

País	Período de tiempo	Número y tipo de paciente	Tasa de supervivencia (Años)						p-valor
			1	2	3	4	5	10	
Francia (108)	1999-2005	VIH+/VHC+ (n=44)	-	73%	-	-	51%	-	0,004
		VIH-/VHC+ (n=35)	-	91%	-	-	81%	-	
España (135)	2002-2006	VIH+/VHC+ (n=84)	88%	71%	62%	60%	54%	-	0,008
		VIH-/VHC+ (n=252)	90%	81%	76%	73%	71%	-	
EEUU (132)	2003-2010	VIH+/VHC+ (n=89)	76%	-	60%	-	-	-	0,001
		VIH-/VHC+ (n=235)	92%	-	79%	-	-	-	
EEUU (128)	2001-2007	VIH+/HBV+ (n=22)	85%	-	85%	-	85%	-	0,09
		VIH-/HBV+ (n=20)	100%	-	100%	-	100%	-	
EEUU (136)	2002-2011	VIH+ (n=149)	77%		62%		56%	41%	0,001
		VIH- (n=1490)	88%		79%		72%	57%	

1.2.3. Complicaciones en el período post-trasplante hepático

Después del TH, los pacientes y personal sanitario responsable de su cuidado, se enfrentan a un nuevo y complejo escenario clínico.(9,113) Como norma general, los pacientes deben seguir las mismas recomendaciones de cuidado que cualquier otro receptor de un TH.(137) Los pacientes tienen que continuar recibiendo TARGA, a lo que se añade el tratamiento inmunosupresor, la profilaxis antibiótica para IOs usualmente utilizada en estos casos así como aquellas relacionadas con las complicaciones que pueden aparecer después del TH tales como la diabetes o la hipertensión arterial. Los pacientes que están recibiendo metadona pueden continuar dicho tratamiento después del tratamiento.(9)

1.2.3.1. Complicaciones infecciosas

Existe una evidencia sólida que muestra que los pacientes trasplantados hepáticos con infección por VIH no tienen un riesgo más elevado de desarrollar IOs si se los compara con los trasplantados VIH negativos.(132,138,139)

Si bien no existen guías específicas de profilaxis antibiótica para pacientes con infección por VIH sometidos a TH, en la práctica clínica se aplican las medidas recomendadas para la profilaxis de IOs en pacientes infectados por VIH (42) así como las medidas general sugeridas para todo receptor de órgano sólido.(140,141) La **tabla 3** describe las características principales de las infecciones post-TH que se presentaron en las tres mayores cohortes de pacientes con infección por VIH trasplantados hepáticos.

Un estudio español (138) que incluyó 84 pacientes trasplantados hepáticos con coinfección VIH/VHC observó que la incidencia y etiología de las infecciones post-TH fue similar a la observada en pacientes sin infección por VIH. Las infecciones más frecuentes fueron las bacterianas (n=39, 46%), de las cuales las más frecuentes fueron las del tracto respiratorio (n=18) seguidas por las del tracto biliar (n=12). Las infecciones virales más frecuentes fueron las producidas por CMV (n=21, 25%) y infección por Herpes virus (n=13, 15%).

Finalmente, la infecciones fúngicas se desarrollaron en 14 pacientes (17%) de las cuales 5 fueron de tipo invasivo. La infección fúngica se asoció con muerte ($p=0,01$). Otro estudio reciente (119) observó que el 37% (40/109) de los pacientes infectados por VIH sometidos a TH desarrollaron al menos una infección durante el primer año del trasplante. La mayoría de las infecciones bacterianas fueron respiratorias (45%) seguidas por las del tracto biliar (20%). Tres pacientes desarrollaron enfermedad por CMV (colitis, neumonía y hepatitis) y cuatro presentaron una IO (2 candidiasis esofágica, una tuberculosis ganglionar y una micobacteriosis atípica). La mortalidad asociada a la infección fue de 21% (9/43). Una puntuación mayor de 17 puntos en la escala de MELD en el momento del TH se asoció con un riesgo doblemente mayor de desarrollar infecciones severas en el período post-trasplante.(119)

Tabla 3. Infecciones oportunistas y neoplasias relacionadas en pacientes trasplantados hepáticos con infección por VIH

	España (138)	Francia (119)	EEUU (132)
Número de pacientes	84	109	125
Seguimiento (meses)	24	46	32
Número (%) de pacientes con al menos una IO	9 (11)	7 (6)	6 (5)
Tipo de IO			
Tuberculosis	2	1	0
<i>Pneumocystis jirovecii pneumonia</i>	1	0	1
Candidiasis esofágica	2	2	3
Otras infecciones fúngicas*	3	0	0
Enfermedad por CMV	2	3	0
Otras IOs	0	1 [†]	1 [‡]
Neoplasias			
Sarcoma de Kaposi	0	NR	1
Linfoma No-Hodgkin	0	NR	0

NR: No reportada; *mucormicosis (2) and aspergillosis (1); † micobacteria atípica; ‡ candidiasis bronquial.

1.2.3.2. Complicaciones post-quirúrgicas y oncológicas

En cuanto al desarrollo de tumores *de novo* en el período posterior al TH, Nissen y cols.(142) observaron que su incidencia es similar a las de cohortes históricas en pacientes sin infección por VIH. Después de una mediana de seguimiento de 2,8 años, 12 de 125 (9.6%) trasplantados hepáticos desarrollaron 11 neoplasias *de novo* (9 de piel, 1 sarcoma de Kaposi y 1 linfoma) y 3 recurrencias de enfermedades pre-TH: 2 CHC y 1 colangiocarcinoma.

Finalmente, la frecuencia y el tipo de complicaciones postquirúrgicas presentadas por los receptores de TH infectados por VIH son similares a las observadas en estudios previos en individuos sin infección por VIH.(143)

1.2.4. Interacciones farmacológicas

Las interacciones farmacocinéticas entre los medicamentos que componen el TARGA y los inmunosupresores pueden ser muy importantes. En la actualidad, el uso de regímenes de TARGA basados en pautas que contienen IPs potenciados con ritonavir o ITINN como el efavirenz sigue siendo un hecho frecuente. Los IPs producen una fuerte inhibición del citocromo P450 (CYP3A4) que puede causar un incremento rápido y sostenido de los niveles de los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina A) y los inhibidores del complejo TOR (sirolimus), que requiere una disminución muy importante de la dosificación de estos inmunosupresores y un control estricto de sus niveles terapéuticos.(74,96,144–146) Las dosis iniciales de estos inmunosupresores requieren una reducción de, al menos, el 50% de las dosis convencionales con intervalos interdosis que pueden llegar hasta los 10-15 días (en el caso del tacrolimus) y pueden ser necesarios ajustes posteriores. Elvitegravir/cobicistat podría comportarse como los inhibidores de proteasa aunque la información disponible es insuficiente. Por el contrario, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa actúan predominantemente como inductores del CYP3A4.

Los pacientes que reciben nevirapina no necesitan ajustes en la dosis de inmunosupresores.(74,144–146) Cuando se utilizan regímenes que incluyen efavirenz se suele requerir aumentos de dosis.(74,144–146) La información relacionada con el efecto de etravirina en las concentraciones séricas de inmunosupresores es escasa mientras que rilpivirina no parece afectar el metabolismo de éstos fármacos.(96) Por otro lado,

cuando un inhibidor de la proteasa se administra conjuntamente con efavirenz, se observa un efecto intermedio entre lo observado para cada uno de éstos agentes por separado.(144) Es importante resaltar que la introducción de la familia de antirretrovirales de los inhibidores de la integrasa del VIH que tiene un perfil de interacciones más seguro (no comparte vías de metabolización con ninguno de los fármacos inmunosupresores utilizados en la actualidad) ha tenido un impacto considerable en el manejo de estos pacientes. Raltegravir y, probablemente, dolutegravir no tienen interacciones clínicamente relevantes con inhibidores de la calcineurina y, por lo tanto, permiten la simplificación del manejo del tratamiento inmunosupresor de estos pacientes. Además, la tolerancia ha sido excelente y no se han registrado episodios de rechazo del injerto.(147) Por todo esto, se recomienda regímenes de TARGA post-TH estén basados en inhibidores de la integrasa junto con inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos (emtricitabina/tenofovir o abacabir/lamivudina).

1.2.5. Inmunosupresión y rechazo

Aunque la información disponible actualmente no permite conocer cuál es el régimen inmunosupresor óptimo en los pacientes trasplantados hepáticos con infección por VIH, se suele utilizar los mismos regímenes inmunosupresores utilizados en los centros trasplantadores para población sin infección por VIH.(9,113) En general, la pauta más empleada combina un inhibidor de la calcineurina con corticoides. Un dato interesante es que los pacientes infectados por VIH presentan tasas de rechazo agudo mayores que las observadas en personas sin infección por VIH a pesar de su posible inmunodeficiencia de base.(132,135) Terrault y cols. (132) observaron que la incidencia acumulada de rechazo agudo a los 3 años fue de 39% vs. 24% en los pacientes con o sin infección por VIH, respectivamente ($p=0,01$) y más de la mitad de éstos eventos se presentaron en el primer mes post-trasplante.(132) Otro estudio (135) demostró que el porcentaje de pacientes que presentaron rechazo agudo fue significativamente mayor en los pacientes con infección por VIH (38% vs. 20%; $p=0,001$). Si bien los fenómenos que subyacen a este hallazgo no son del todo conocidos, se ha postulado que los efectos inmunomoduladores del VIH así como las dificultades por alcanzar concentraciones séricas óptimas debido a las considerables interacciones farmacológicas entre medicamentos ARVs e inmunosupresores, podrían ser los responsables del mismo.(135)

En la actualidad, se desconocen los factores asociados a rechazo por lo cual se hace necesario el desarrollo de estudios que generen conocimiento en este área específica del TH.

1.2.6. Recidiva de la infección por virus de la hepatitis B

Las series de pacientes trasplantados hepáticos con coinfección VIH/VHB son mucho menos numerosas que las de pacientes coinfectados VIH/VHC, pero los autores coinciden en señalar que los resultados en el período post-TH son muy buenos.(127,128) El estado de la infección por VHB pre-TH suele mostrar escasa replicación viral (ADN negativo, debido fundamentalmente a la administración de agentes con acción anti-VIH y anti-VHB, como lamivudina, emtricitabina y tenofovir), (127,128) lo que configura una situación de bajo riesgo de recidiva de infección viral post-trasplante. Además, a pesar de la alta prevalencia de cepas de VHB resistentes a lamivudina (128), la tasa de recidiva de infección por VHB es muy baja debido a la administración peri- y post-TH de gammaglobulina hiperinmune anti-hepatitis B junto con fármacos con actividad frente al VHB, lo que contribuye a prevenir eficazmente la recidiva viral post-TH.(127,128) Probablemente debido a la baja incidencia de recidiva de infección por VHB, se ha constatado que la supervivencia a corto y mediano plazo en pacientes coinfectados VIH/VHB es elevada y similar a la de la población trasplantada VIH negativa (>80% a los 5 años) (**Tabla 2**).(127,128)

1.2.7. Recidiva de la infección por virus de la hepatitis C

En los pacientes trasplantados mono infectados por VHC, la recidiva de la infección vírica es prácticamente universal y, en la mayoría de casos, se acompaña de hepatitis en el injerto (148) siendo la mediana de tiempo hasta la recurrencia de cirrosis es de 8-10 años (149). Por otra parte, el tratamiento antiviral convencional (interferón pegilado más ribavirina) contra el VHC en pacientes trasplantados era menos eficaz que en pacientes no trasplantados.(148) Todo ello ha conducido a que la recidiva de hepatitis C sea la primera causa de muerte tardía (a partir de los 2-3 años) en pacientes receptores de TH con infección por VHC y a que la supervivencia de estos pacientes sea notablemente inferior a la de los pacientes trasplantados por otras enfermedades.(148) En la población con coinfección VIH/VHC se observa un patrón de evolución similar.

En primer lugar, las tres cohortes nacionales (Francia, España y EEUU) más importantes de pacientes trasplantados hepáticos con coinfección VIH/VHC han observado, de forma uniforme, que las tasas supervivencia post-TH de paciente son menores que las de los pacientes mono infectados VHC (**Tabla 2**). (108,132,135) La probabilidad de supervivencia varía entre 76-88% en el primer año, 60-62% a los 3 años y 51-54% a los 5 años en los pacientes con coinfección VIH/VHC. Por su parte, los pacientes mono infectados VHC tienen una tasa de supervivencia de 90-92%, 70-76% y 71-81% en el primer, tercer y quinto año post-TH, respectivamente. La infección por VIH fue identificada como un factor independientemente asociado a mortalidad. (132,135) Otros factores de riesgo de muerte fueron el genotipo 1 del VHC y el *donor risk index* (DRI). (135) Por el contrario, la ausencia de replicación viral del VHC pre- o post-TH se asoció a un riesgo significativamente menor de muerte (HR 0,23; $p < 0,001$). (135)

La progresión post-TH de la recidiva por el VHC es más rápida en pacientes coinfectados VIH/VHC que en pacientes mono infectados VHC. (108,129,150) En la cohorte nacional francesa (108) se observó que las tasas de incidencia acumulada de estadio de fibrosis hepática F4 a los 2 y 5 años fue de 28% y 47% en pacientes coinfectados mientras que en los pacientes sin infección por VIH estos resultados fueron de 10% y 18% ($p = 0,03$). En la cohorte FIPSE, la proporción de pacientes que desarrollan estadios de fibrosis hepática avanzados (F3/F4) fue también significativamente mayor en pacientes con infección por VIH (46% vs. 29%, $p = 0,014$). (135) Asimismo, los pacientes coinfectados VIH/VHC presentan con mayor frecuencia hepatitis colestásica fibrosante (HCF) que los mono infectados por VHC (11% vs. 4%; $p = 0,029$). (135) La mortalidad de los pacientes con HCF es muy alta (9/11, 82%) y la mediana de supervivencia es significativamente menor comparada con aquellos que no presentan HCF (26 vs. 70 meses, $p = 0,004$). (129)

Dado que la supervivencia a medio plazo y largo plazo es afectada por la recurrencia de la infección por VHC, es muy importante obtener la curación de la reinfección. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los resultados del tratamiento convencional con interferón-pegilado y ribavirina son pobres. De 151 pacientes que cumplían criterios histológicos de tratamiento, sólo 25 (17%) alcanzaron respuesta

viroológica sostenida (**Tabla 4**). Cuando se comparó la tasa de respuesta con pacientes mono infectados por VHC esta fue menor (21% vs. 36%, $p=0,013$).⁽¹⁵¹⁾

La infección por VIH, edad del donante menor de 60 años, el genotipo 1-4 del VHC y la severidad histológica de la recidiva del VHC fueron factores independientemente asociados a respuesta virológica sostenida.⁽¹⁵¹⁾

Tabla 4. Efectividad del tratamiento con interferon pegilado más ribavirina para la recurrencia del VHC post-trasplante

Autor/Año de publicación	Coinfectados VIH/VHC		Mono infectados VHC	
	n	RVS n (%)	n	RVS n (%)
Duclos-Vallée 2011 (152)	36	4 (11)	-	-
Terrault 2014 (153)	37	5 (14)	-	-
Castells 2014 (151)	78	16 (21)	176	64 (36%)
Total	151	25 (17)	-	-

RVS, respuesta virológica sostenida

Por todo ello, se espera que la introducción de los nuevos antivirales de acción directa frente al VHC cambie la historia natural de estos pacientes. Aún no se dispone de evidencia robusta sobre la efectividad de estos fármacos en el contexto del TH en pacientes con infección por VIH porque muchos ensayos clínicos excluían a estos pacientes.^(154,155) Sin embargo, los datos que comienzan a publicarse en la literatura son promisorios.^(156–158)

1.2.8. Experiencia en trasplante hepático por carcinoma hepatocelular

Los primeros resultados publicados relacionados con el pronóstico de los pacientes con infección por VIH cuya indicación de TH era el CHC se limitaban a series de casos pequeñas cuyos resultados eran satisfactorios.^(159,160) En los últimos años se han publicado estudios más importantes en este campo aunque el escaso número de pacientes y el corto período de seguimiento no permiten conocer la efectividad del TH en este escenario específico (**Tabla 5**). Un estudio francés ⁽⁸⁶⁾ reclutó, desde el

momento de su inclusión en lista de espera, 21 pacientes con infección por VIH y 65 sin infección por VIH cuya indicación de TH era el CHC; De ellos, 16 (76%) pacientes infectados por VIH y 58 (89%) sin infección por VIH recibieron un TH. Los pacientes trasplantados hepáticos con infección por VIH eran más jóvenes (50 vs. 58 años, $p<0,002$) y no existían diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las características tumorales en el momento de entrada en lista de espera, previa al TH así como en el explante hepático. Además, el tiempo en lista de espera fue similar en ambos grupos (6,4 vs. 4,1 meses, $p=0,2$) (**Tabla 5**). Los pacientes infectados por VIH presentaron una tendencia hacia un mayor salida de lista de espera (5/21, 23% vs. 7/64, 10%; $p=0,08$). La tasa de supervivencia a 1 y 3 años desde el momento de la entrada en lista de espera fue de 81% y 55% en el grupo de los pacientes con infección por VIH y de 91% y 82% en aquellos no infectados por el VIH ($p=0,005$). Por otra parte, la tasa de recidiva tumoral post-TH fue de 31% en los pacientes con infección por VIH y de 15% en los no infectados por VIH ($p=0,15$). (86) Más reciente, investigadores italianos (133) publicaron los datos de una cohorte de 30 casos con infección por VIH sometidos a TH por CHC y los compararon con 125 controles sin infección por VIH. El tiempo de permanencia en lista de espera fue menor en los pacientes con infección por VIH (8 vs. 19 meses, $p<0,001$) y la proporción de recidiva tumoral post-TH fue mayor en los controles no infectados por VIH (2/30, 7% vs 18/125, 14%, respectivamente, $p=0,15$). Además, la tasa de supervivencia 1 y 3 años después del TH fue similar en ambos grupos (77% y 65% vs. 86% y 70%, respectivamente; $p=0,32$). Dos factores se identificaron como independientemente asociados a supervivencia: la edad del receptor mayor de 60 años (HR 2.16, 95% IC 1,2–3,9) y una permanencia en lista de espera mayor de 12 meses (HR 2.5, 95% IC 1,4–4.5).

Estos dos estudios de cohorte representan la evidencia más importante disponible en la actualidad sobre la efectividad del TH por CHC en pacientes infectados por VIH. Sin embargo, ambos tienen dos limitaciones importantes: el pequeño tamaño muestral y el limitado período de seguimiento. Las tasas de recidiva tumoral post-TH observadas en ambos estudios tienen diferencias relevantes aunque no significativas estadísticamente. En el estudio francés (86) es el doble en pacientes con infección por VIH mientras que en el estudio italiano (133) es la mitad que en los pacientes no infectados por VIH. Finalmente, también se observaron diferencias notables en los resultados de

supervivencia, aunque no eran significativas por las limitaciones anteriormente descritas. Todos estos hechos impiden sacar conclusiones robustas sobre la efectividad del TH en los pacientes infectados por el VIH con CHC.

Tabla 5. Principales características de las cohortes más importantes de pacientes trasplantados hepáticos por CHC con infección por VIH

	Cohorte francesa (86)	Cohorte italiana (133)
Período del estudio	2002-2008	2004-2009
Pacientes VIH+ y VIH- en lista de espera (n)	21 vs. 65	No informado
Tiempo en lista de espera (meses)	6,4 vs. 4,1 ($p=0,2$)	8,4 vs. 19,1 ($p<0,001$)
Pacientes VIH+ y VIH- sometidos a TH (n,%)	16 (77%) vs. 58 (90%) ($p=0,08$)	30 vs. 125
Pacientes fuera de criterios de Milan previo al TH (n,%)	3 (18%) vs. 15 (25%) ($p=0,62$)	4 (13%) vs. 31 (25%) ($p=0,27$)
Pacientes fuera de criterios de Milan en explante	5 (31%) vs. 20 (34%) ($p=0,84$)	8 (27%) vs. 54 (43%) ($p=0,15$)
Mediana de seguimiento post-TH (meses)	26 vs. 35 ($p=0,20$)	32 vs. 32 ($p=0,91$)
Recidiva tumoral post-TH (n,%)	5 (31%) vs. 9 (15%) ($p=0,15$)	2 (7%) vs. 18 (14%) ($p=0,37$)
Incidencia acumulada de recidiva tumoral post-TH a 1 y 3 años	VIH+: 26% y 26% VIH-: 8% y 18% ($p=0,15$)	VIH+: 0% y 5% VIH-: 9% y 16% ($p=0,32$)
Supervivencia post-TH a 1 y 3 años	VIH+: 81% y 74% VIH-: 93% y 84% ($p=0,07$)	VIH+: 77% y 65% VIH-: 86% y 70% ($p=0,32$)

1.2.9. Experiencia en retrasplante hepático

En los pacientes no infectados por VIH, el reTH representa aproximadamente el 10% de todos los trasplantes hepáticos realizados. (161,162) La tasa de supervivencia de estos pacientes suele ser 15-20% menor que aquellos que reciben un primer TH.(163) Estos resultados han hecho que se cuestione este procedimiento, especialmente en el contexto de la infección por VHC, dada la escasez de órganos existente.(163–165)

La experiencia sobre reTH en el contexto de la infección por VIH hasta el año 2012 era escasa ya que se limitaba a casos anecdóticos (166,167) o descripciones de casos esporádicos de cohortes de casos sometidos a TH.(130,168) El pronóstico de los pacientes con infección por VIH sometidos a reTH era por tanto desconocido.

2. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad hepática terminal es una causa de morbilidad y mortalidad muy frecuente en los pacientes con infección por VIH coinfectados por los VHC y VHB. El TH es el tratamiento de elección en los pacientes con enfermedad hepática terminal y existe una creciente evidencia de que los pacientes seleccionados con infección por VIH para un TH obtienen resultados satisfactorios a medio y largo plazo si no presentan coinfección por VHC. Sin embargo existen dos escenarios en los cuales la efectividad del TH en los pacientes con infección por VIH no se conoce con precisión: el reTH y la indicación de TH por CHC.

Relacionado con el reTH esta tesis busca conocer si los resultados observados en los pacientes infectados por VIH son similares a los observados en pacientes sin infección por VIH. Sobre este apartado, no existe información más allá de algunas descripciones de casos esporádicas y esta información podría justificar en las guías clínicas la indicación de reTH en la creciente población de pacientes infectados por el VIH con TH.

En el caso específico del CHC, esta parte de la tesis pretende responder, principalmente, a la pregunta de si los pacientes infectados por VIH sometidos a TH tienen una supervivencia similar a medio-largo plazo y si su tasa de recidiva tumoral post-TH es igual que en los pacientes sin infección por VIH. La información disponible actualmente en la literatura sobre este particular es escasa y los resultados son contradictorios y al igual que el en reTH, esta información podría justificar en las guías clínicas la indicación de TH en los pacientes infectados por el VIH con CHC que cumplan los criterios de TH.

Además, los factores pronósticos de supervivencia en ambos escenarios (reTH y CHC) así como los factores predictores de recidiva tumoral post-trasplante en los pacientes trasplantados hepáticos por CHC no son bien conocidos.

En resumen, esta tesis pretende generar un conocimiento científico que permita definir el impacto de la infección por VIH en éstos dos escenarios del área del TH. La evidencia derivada de esta tesis contribuirá a conocer la efectividad de este procedimiento en estos dos contextos especiales y facilitará la optimización de la utilización de un recurso escaso como el órgano de donante.

3. HIPÓTESIS DE LA TESIS DOCTORAL

- 1.** La frecuencia de reTH y la tasa de supervivencia en los pacientes con infección por VIH sometidos a este procedimiento es similar a la observada en controles emparejados sin infección por VIH.

- 2.** Las tasas de supervivencia y de recidiva tumoral post-TH de los pacientes con infección por VIH sometidos a TH por CHC son similares a las observadas en controles emparejados sin infección por VIH.

4. OBJETIVOS DE LA TESIS DOCTORAL

OBJETIVO GENERAL

Conocer si la infección por el VIH influye en la supervivencia de los pacientes sometidos a reTH y en los trasplantados hepáticos cuya indicación es el CHC.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.** Conocer la frecuencia, indicaciones, características clínicas, supervivencia y causas de muerte de los pacientes con infección por VIH sometidos a reTH y compararlos con controles emparejados sin infección por VIH.
- 2.** Analizar los factores asociados a supervivencia de los pacientes infectados por VIH sometidos a reTH.
- 3.** Conocer la frecuencia, características clínicas e histológicas, supervivencia y recidiva tumoral post-TH de los pacientes con infección por VIH sometidos a TH por CHC y compararlas con controles emparejados sin infección por VIH.
- 4.** Analizar los factores asociados a supervivencia de paciente y a la recidiva de CHC en una cohorte de pacientes VIH sometidos a TH por CHC.

El presente trabajo de tesis doctoral es un compendio de tres artículos originales que abordan los resultados principales del reTH en pacientes con infección por VIH y del TH en aquellos pacientes infectados por VIH cuya indicación es el CHC.

Los tres artículos de esta tesis doctoral son:

Gastaca M, **Aguero F**, Rimola A, Montejo M, Miralles P, Lozano R, Castells L, Abradelo M, Mata Mde L, San Juan Rodríguez F, Cordero E, Campo Sd, Manzardo C, de Urbina JO, Pérez I, Rosa Gde L, Miro JM; FIPSE OLT-HIV investigators.

Liver retransplantation in HIV-infected patients: a prospective cohort study. *Am J Transplant.* 2012;12:2465-76

Agüero F, Rimola A, Stock P, Grossi P, Rockstroh J, Agarwal K, Garzoni C, Barcan L, Maltez F, Manzardo C, Mari M, Ragni M, Anadol E, Di Benedetto F, Nishida S, Gastaca M, Miró JM and the FIPSE/NIH HIVTR/NEAT023 Investigators. Liver Retransplantation in Patients With HIV-1 Infection: An International Multicenter Cohort Study. Aceptado en *American Journal of Transplantation*

American Journal of Transplantation está incluida en el *Journal Citation Reports de Web of Science* con un factor de impacto de 5,683 en 2014 (Posición 4/198 en la categoría *SURGERY* y 2/25 en la categoría *TRANSPLANTATION*)

Agüero F, Forner F, Manzardo C, Valdivieso A, Blanes M, Barcena R, Rafecas A, Castells L, Abradelo M, Torre-Cisneros J, González-Diéguez L, Salcedo M, Serrano T, Jiménez-Pérez M, Herrero JI, Gastaca M, Aguilera V, Fabregat J, del Campo S, Bilbao I, Jiménez Romero C, Moreno A, Rimola A, Miro JM, FIPSE Investigators. HIV Infection Does Not Worsen Prognosis of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma (aceptado con cambios menores en *Hepatology*, septiembre 2015)

Hepatology está incluida en el *Journal Citation Reports de Web of Science* con un factor de impacto de 11,055 en 2014 (Posición 5/76 en la categoría *GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY*)

5. MÉTODOS Y RESULTADOS

5.1. Capítulo 1

Gastaca M, **Aguero F**, Rimola A, Montejo M, Miralles P, Lozano R, Castells L, Abradelo M, Mata Mde L, San Juan Rodríguez F, Cordero E, Campo Sd, Manzardo C, de Urbina JO, Pérez I, Rosa Gde L, Miro JM; FIPSE OLT-HIV investigators. [Liver retransplantation in HIV-infected patients: a prospective cohort study](#). Am J Transplant. 2012 Sep;12(9):2465-76. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04142.x. Epub 2012 Jun 15.

Gastaca M, Agüero F, Rimola A, Montejó M, Miralles P, Lozano R, Castells L, Abradelo M, Mata Mde L, San Juan Rodríguez F, Cordero E, Campo Sd, Manzardo C, de Urbina JO, Pérez I, Rosa Gde L, Miro JM; FIPSE OLT-HIV investigators.. [Liver retransplantation in HIV-infected patients: a prospective cohort study](#). Am J Transplant. 2012 Sep;12(9):2465-76.
doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04142.x

5.2. Capítulo 2

Agüero F, Rimola A, Stock P, Grossi P, Rockstroh J, Agarwal K, Garzoni C, Barcan L, Maltez F, Manzardo C, Mari M, Ragni M, Anadol E, Di Benedetto F, Nishida S, Gastaca M, Miró JM and the FIPSE/NIH HIVTR/NEAT023 Investigators. Liver Retransplantation in Patients With HIV-1 Infection: An International Multicenter Cohort Study. Aceptado en *American Journal of Transplantation*

Agüero F, Rimola A, Stock P, Grossi P, Rockstroh JK, Agarwal K, Garzoni C, Barcan LA, Maltez F, Manzardo C, Mari M, Ragni MV, Anadol E, Di Benedetto F, Nishida S, Gastaca M, Miró JM; FIPSE/NIH HIVTR/NEAT023 Investigators.. [Liver Retransplantation in Patients With HIV-1 Infection: An International Multicenter Cohort Study](#). Am J Transplant. 2016 Feb;16(2):679-87. doi: 10.1111/ajt.13461

5.3. Capítulo 3

Agüero F, Forner F, Manzardo C, Valdivieso A, Blanes M, Barcena R, Rafecas A, Castells L, Abradelo M, Torre-Cisneros J, González-Diéguez L, Salcedo M, Serrano T, Jiménez-Pérez M, Herrero JI, Gastaca M, Aguilera V, Fabregat J, del Campo S, Bilbao I, Jiménez Romero C, Moreno A, Rimola A, Miro JM, FIPSE Investigators. HIV Infection Does Not Worsen Prognosis of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma (aceptado con cambios menores en *Hepatology*, septiembre 2015)

Agüero F, Forner A, Manzardo C, Valdivieso A, Blanes M, Barcena R, Rafecas A, Castells L, Abradelo M, Torre-Cisneros J, Gonzalez-Dieguez L, Salcedo M, Serrano T, Jimenez-Perez M, Herrero JI, Gastaca M, Aguilera V, Fabregat J, Del Campo S, Bilbao I, Romero CJ, Moreno A, Rimola A, Miro JM; FIPSE Investigators.. [Human immunodeficiency virus infection does not worsen prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma.](#) Hepatology. 2016 Feb;63(2):488-98.
doi: 10.1002/hep.28321

6. DISCUSIÓN CONJUNTA

Este apartado es complementario a la discusión desarrollada en cada uno de los manuscritos que componen esta tesis y pretende dar una interpretación general e integrada de los hallazgos relacionados con ella.

Desde la introducción del TARGA en 1996, la infección por VIH ha dejado de ser una enfermedad rápidamente mortal para transformarse en una enfermedad crónica. El aumento de la esperanza de vida de las personas con infección por VIH, ha permitido que las comorbilidades presentes en éstos pacientes tengan el tiempo suficiente para desarrollar su historia natural. En este contexto, la enfermedad hepática terminal es un escenario clínico cuya frecuencia es creciente en los pacientes con coinfección VIH/VHC y VIH/VHB y constituye una causa muy importante de morbimortalidad en este grupo de pacientes. El TH es el tratamiento de elección para los pacientes que desarrollan enfermedad hepática terminal y, por lo tanto, existe una necesidad cada vez mayor para que pacientes infectados por el VIH sean sometidos a un TH. Si bien, se ha avanzado considerablemente en el conocimiento relacionado con el TH en los pacientes infectados por VIH en la última década, existen dos escenarios en los cuales la evidencia es escasa y/o los resultados contradictorios. La investigación relacionada con los artículos presentados en esta tesis doctoral ha pretendido llenar, al menos parcialmente, estos vacíos de conocimiento.

6.1. RETRASPLANTE HEPÁTICO

Hasta el año 2012, la evidencia científica relacionada con reTH en el contexto de la infección por VIH se limitaba a algunos *case reports* (166) o casos esporádicos descritos en cohortes de trasplantados hepáticos infectados por VIH.(130)

El primer artículo de esta tesis doctoral, presentó los primeros resultados de una cohorte prospectiva de 14 pacientes infectados por VIH que recibieron un reTH en España.(169) Estos pacientes fueron comparados con 157 controles sin infección por VIH emparejados por centro y período de trasplante, y por la indicación del TH primario (VHC o VHB). La frecuencia de reTH fue similar en ambos grupos (6% vs. 9%, $p=0,165$). Las indicaciones de reTH fueron similares en ambos grupos salvo la recurrencia de la infección por VHC que fue menor en el grupo de los pacientes con infección por VIH (7% vs. 37%, $p=0,036$), destacando la baja tasa de reTH de pacientes

coinfectados VIH/VHC que presentaron fallo del injerto debido a la recurrencia de la infección por VHC (1/36 pacientes, 3%). Ello contrasta fuertemente con la elevada frecuencia con que el fallo del injerto por recidiva de la hepatitis C observada en pacientes con TH y coinfección VHC/VIH (36/237, 15%). Existen varios hechos que podrían explicar estas observaciones. En primer lugar, los resultados a largo plazo poco satisfactorios observados en los receptores de un TH primario coinfectados por VIH/VHC. Éstos pacientes presentaron una progresión de la fibrosis significativamente más rápida y una tasa de supervivencia menor (51% a los 5 años) comparada con las observadas en controles negativos VIH negativos.(108) Además, la pobre tasa de respuesta al tratamiento convencional (interferón pegilado más ribavirina) contra la recurrencia de la infección por VHC después del TH (86,108,126,129,170) y la escasez de donantes existente históricamente (164) podrían haber contribuido con esta baja aceptación para lista de espera de reTH.

El resultado más destacable de este primer estudio fue que la tasa de supervivencia de paciente fue poco satisfactoria y considerablemente menor que en los pacientes no infectados por VIH (50% vs. 72% al año y 42% vs. 64%, a los 3 años, respectivamente; $p=0,160$) Cuando se estratificaron los pacientes según la replicación del VHC previa al reTH se observó que, aquellos pacientes con coinfección VIH/VHC que presentaban un ARN del VHC detectable en el momento del reTH, tenían tasa de supervivencia muy pobre y peor que en los controles (22% vs. 65% a 3 años, respectivamente; $p=0,008$). Contrariamente, en los pacientes sin replicación del VHC en el momento del reTH, las tasas de supervivencia fueron alentadoras y similares a las observadas en el grupo control (80% vs. 72% a 3 años, respectivamente; $p=0,977$). En los pacientes sometidos a reTH en los primeros 30 días después del TH primario también se observaron diferencias clínicamente importantes en la tasa de supervivencia a 3 años entre ambos grupos (25% vs. 59%, respectivamente; $p=0,282$). La recurrencia del VHC fue la causa de muerte en 3 de los 6 pacientes fallecidos en este grupo. Por el contrario, los pacientes que se retrasplantaron más allá de los 30 días del TH primario presentaron tasas de supervivencia aceptables y similares a la de los controles VIH-negativos. En este grupo de 6 pacientes con coinfección VIH/VHC, el único individuo que tenía ARN del VHC detectable en el momento del reTH falleció por recurrencia de la infección VHC después del reTH.

El pequeño tamaño muestral de este estudio impedía que la mayoría de diferencias observadas alcanzaran significación estadística y que por tanto impedía sacar conclusiones sólidas. Por ello se decidió crear una cohorte internacional multicéntrica con el objeto de aumentar el número de pacientes participantes para obtener resultados más robustos. En el segundo estudio de esta tesis doctoral se comunicaron los resultados de esta cohorte internacional de pacientes con infección por VIH sometidos a reTH.(171) Se reclutaron 37 pacientes en los 8 países participantes y se observó que la frecuencia de reTH fue similar a la obtenida en el estudio previo (5%) y a la observada en cohortes históricas.(172–174) Las indicaciones más frecuentes fueron las complicaciones vasculares y la disfunción primaria del injerto (n=21, 57%) mientras que la recurrencia de la infección por VHC fue la indicación en 13% de los casos. La tasa de supervivencia de paciente de toda la cohorte fue del 56% al año y 51% a los 3 y 5 años lo que es inferior a los observado en pacientes con reTH pero sin infección por el VIH (aprox. 70%, 60% y 55%, respectivamente).(102,175)

Según este estudio, los pacientes coinfectados VIH/VHC con ARN detectable en el momento del reTH, tuvieron una tasa de supervivencia pobre (30% a los 3 y 5 años) y este factor aumentó casi 5 veces el riesgo de mortalidad post-reTH.

El pequeño tamaño muestral de ambos estudios constituye la principal limitación de los mismos y ha imposibilitado la realización de un análisis multivariado, lo cual hubiera permitido extraer conclusiones más robustas sobre la efectividad del reTH en esta población. La falta de controles es una limitación adicional del segundo estudio que impidió conocer el papel de la infección por VIH en este contexto. Sin embargo, el conocimiento adquirido permitió definir con mayor precisión las características y resultados principales de un procedimiento que se estaba realizando en la práctica diaria y sobre el cual, la evidencia científica disponible era casi inexistente.

La indicación de reTH en pacientes con infección por VIH se enfrenta a dos problemas aún no resueltos y de vital importancia teniendo en cuenta la escasez de órganos imperante desde que el TH se ha establecido como el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad hepática terminal. En primer lugar, el reTH es una indicación sobre la cual aún existen controversias en la población general debido, principalmente, a que la tasa de supervivencia observada en los pacientes sometidos a reTH suele ser menor (10-15%) que la de aquellos que reciben un TH primario.(164) Por otro lado, los

resultados inferiores a medio y largo plazo en los receptores de un TH primario coinfectados por VIH/VHC comparados con los observados en mono infectados por el VHC, (108,132,135) oscurecen aún más el panorama. Consecuentemente, la conjunción de reTH y coinfección VIH/VHC suman las preocupaciones y cuestiones no resueltas inherentes a cada una de ellas por separado. En este contexto, la selección de candidatos es crucial y se debe dar prioridad a quienes tengan mayor probabilidad de aprovechar este bien escaso. De acuerdo con los resultados de los dos estudios de reTH de esta tesis, los pacientes con infección por VIH que tienen ARN del VHC indetectable en el momento del reTH tienen resultados satisfactorios a medio y largo plazo y serían candidatos idóneos para recibir un reTH. Por el contrario, los pacientes coinfectados VIH/VHC que presentan replicación viral del VHC en el momento del reTH, tienen un mal pronóstico a corto plazo y la efectividad del procedimiento deberá ser reevaluada en el futuro en el contexto del uso generalizado de AADs.

6.2. CARCINOMA HEPATOCELULAR

En la actualidad, el conocimiento existente relacionado con los resultados del TH en pacientes infectados por VIH cuya indicación es el CHC proviene principalmente de dos estudios de cohortes con un escaso número de pacientes y un período de seguimiento limitado.(86,133) Más importante, los hallazgos relacionados con los dos resultados principales en este tipo de estudios (tasa de supervivencia y tasa de recidiva post-TH) no fueron homogéneos entre ambos estudios. En una análisis por intención de tratar (desde la inclusión en lista de espera), el estudio de Vibert y cols. (86) observó una menor tasa de supervivencia de paciente al año y a los 3 años del TH en los receptores con infección por VIH comparada con la observada en los controles (81% y 55% vs. 91% y 82%, respectivamente; $p=0,005$). Cuando el tiempo cero considerado para del análisis de supervivencia fue el momento del TH, las tasas de supervivencia a 3 años en los 16 pacientes infectados por VIH y en los 58 sin infección por VIH, fueron de 74% vs. 84%, respectivamente ($p=0,07$). Por su parte, Di Benedetto y cols. (133) observaron tasas de supervivencia a 1 y 3 años similares al comparar 30 receptores de TH infectados por VIH con un grupo de 125 receptores sin infección por VIH (77% y 65% vs. 86% y 70%, respectivamente, $p=0,32$). En el tercer estudio de la presente tesis, con un número de pacientes con y sin infección por el VIH sensiblemente mayor ($n=74$ y 222 ,

respectivamente), las tasas de supervivencia a corto y largo plazo fueron similares en ambos grupos (88% vs. 89% en el primer año, 78% vs. 78% a los 3 años, y 67% vs. 73% a 5 años, respectivamente). Estos resultados, son similares a los observados previamente en población general.(111,176,177). Tanto en los dos estudios previos (86,133) que representan los antecedentes en este campo como el que se incluye en esta tesis doctoral, las características basales del CHC fueron similares en ambos grupos (con y sin infección por VIH) tanto en los aspectos radiológicos observados previo al TH como en los anatomopatológicos analizados en el explante hepático.

En cuanto a los factores independientemente asociados a mortalidad, el estudio francés (86) no dio información sobre este apartado mientras que el estudio italiano (133) encontró que la edad del receptor mayor de 60 años y un tiempo en lista de espera mayor de 12 meses tuvieron una probabilidad de muerte mayor del doble que la de su grupo de referencia. Nuestro estudio, por su parte, encontró que la infección por VHC y un tamaño nodular mayor de 3 cm. en el explante hepático se asociaron independientemente con muerte. De hecho, la infección por VHC fue la segunda causa de muerte en frecuencia (20/89, 22%) de toda la cohorte. Es más, del total de los 89 pacientes fallecidos a lo largo del estudio, sólo uno no estaba infectado por el VHC. Se trataba de un paciente con infección por VIH que excedía los criterios de Milan y de la *Universidad de California, San Francisco* (UCSF) en el momento de entrada en lista de espera y en el explante hepático.

Existen tres factores relacionados con la carga tumoral (tamaño de la lesión, número de nódulos e invasión microvascular) que han sido clásicamente descriptos como inversamente proporcionales a la probabilidad de supervivencia en el período post-trasplante.(177) En la línea de éstos hallazgos previos, junto con la infección por VHC, el otro factor identificado por nuestro estudio que se asoció con un mayor riesgo de muerte fue la presencia de un tumor mayor de 3 cm. en el explante hepático.

Es importante resaltar que los resultados de este estudio en términos de supervivencia de paciente a medio y largo plazo, son sensiblemente mejores (10-15% de diferencia) que los observados en las cohortes nacionales más importantes de receptores de TH primario coinfectados por VIH publicados previamente.(108,132,135) Este hallazgo era esperable teniendo en cuenta que, los pacientes sometidos a TH cuya indicación es el CHC, suelen tener una función hepática mejor que aquellos en los cuales el TH se

indica por enfermedad hepática terminal. Esta mayor reserva de funcionalidad hepática observada en la indicación de TH por CHC, jugaría un papel importante en la mayor supervivencia que presentan estos pacientes.

El otro resultado de interés a la hora de analizar la efectividad del TH en pacientes con CHC es la tasa de recurrencia tumoral post-TH que suele ser entre el 8% y 20% en la población general.(111,178) En pacientes con infección por VIH los resultados de los dos estudios que analizaron este tema eran contradictorios.(86,133) Si bien ambos estudios no encontraron diferencias estadísticas significativas en la tasa de recurrencia tumoral después del TH, los resultados tenían una gran importancia clínica. El estudio francés (86) encontró una frecuencia de recurrencia del CHC dos veces mayor en los pacientes con infección por VIH (5/16, 31% vs. 9/58, 15%, respectivamente; $p=0,15$). Contrariamente, Di Benedetto y cols.(133) encontraron una frecuencia de recurrencia de CHC del doble en los pacientes sin infección por VIH comparada con la observada en pacientes infectados por VIH (18/125, 14% vs. 2/30, 7%, respectivamente; $p=0,37$).

Nuestro estudio observó una frecuencia de recurrencia tumoral post-TH similar en ambos grupos (16% y 14%, respectivamente; $p=0,706$). Por otra parte, la incidencia acumulada también fue similar en ambos grupos (4% vs. 5% en el primer año y 20% vs. 19% al quinto año, respectivamente; $p=0,904$). Estos resultados así como el hecho de haber identificado a la presencia de invasión microvascular en el explante hepático como factor asociado a recurrencia tumoral post-TH, son semejantes a los de estudios previos que son de referencia en este área del TH.(176,177)

El estudio de la cohorte de pacientes infectados por VIH trasplantados hepáticos por CHC en España presentado en esta tesis es el de mayor tamaño muestral y tiene el mayor período de seguimiento de los publicados hasta el día de hoy. Por otra parte, refleja con fidelidad la práctica clínica diaria relacionada con este procedimiento.

En resumen, nuestro estudio observó que tanto las tasas de supervivencia del paciente como la tasa de recurrencia tumoral posterior al TH fueron similares en los pacientes con y sin infección por VIH.

6.3. IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR VIH

En los 3 estudios originales que componen esta tesis doctoral, la infección por VIH fue controlada adecuadamente con los regímenes de TARGA habituales en el período post-

TH y, salvo un caso que presentó una meningoencefalitis por VIH en los primeros días posteriores al TH en el estudio del CHC, ningún paciente presentó complicaciones relacionadas con IOs.

6.4. IMPACTO DE LA INFECCIÓN POR VHC

Los resultados presentados en todos los estudios que componen esta tesis doctoral señalan a la infección por VHC como un factor preponderante y ominoso en el pronóstico de los pacientes con infección por VIH sometidos a un reTH o aquellos trasplantados hepáticos cuya indicación es el CHC. Como se ha explicado previamente, esta asociación entre la infección por VHC y un peor pronóstico se basa en dos hechos fundamentales. Por un lado la reinfección del injerto es universal después del TH y suele provocar un desarrollo acelerado de la fibrosis hepática.(108,135) En segundo lugar, los resultados del tratamiento convencional de la recidiva post-TH de la infección por VHC con interferon pegilado más ribavirina suelen ser pobres con tasas de respuesta menores en los pacientes con coinfección VIH/VHC comparada con los mono infectados por VHC (21% vs. 36%, respectivamente, $p=0,013$).(151) Por ello, la introducción de los nuevos AADs contra el VHC, cuya eficacia y seguridad son muy altas, es una noticia esperanzadora para el conjunto de la comunidad involucrada en el campo del TH. De hecho, en la actualidad los regímenes terapéuticos contra el VHC libres de interferón son los idóneos para tratar a estos pacientes y representan su *standard of care* tanto en el período anterior como en el posterior al TH. Se espera que el tratamiento contra la infección por VHC con éstos nuevos fármacos tenga un impacto positivo en el pronóstico de éstos pacientes.

6.5. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

A la luz de los hallazgos presentados en esta tesis doctoral, hay dos estudios que ameritan ser realizados en el futuro cercano.

En el campo de reTH, es de vital importancia evaluar el impacto de la introducción de los nuevos AADs frente a la infección por VHC con un doble objetivo. En primer lugar, para saber si permitiría reducir el número de reLT por recidiva de la infección por VHC. En segundo lugar, debido a la alta tasa de mortalidad en los primeros meses posteriores al segundo TH, sería deseable conocer si el tratamiento frente al VHC

inmediatamente posterior al reTH podría tener un impacto positivo en la evolución de éstos pacientes.

En el campo del TH por CHC en pacientes infectados por VIH, sería deseable conocer con mayor precisión lo que ocurre con éstos pacientes desde el momento en que son admitidos en lista de espera. El estudio presentado en esta tesis no analizó este aspecto y constituye una limitación del mismo a pesar de que no era su objetivo. El único estudio que ha abordado este asunto, observó una tendencia hacia una mayor salida de lista de espera de los pacientes con infección por VIH es mayor a la observada en los controles no-infectados por VIH. El pequeño tamaño muestral de dicho estudio impide sacar conclusiones sólidas sobre este hallazgo. Por ello, sería necesario desarrollar un estudio de cohorte prospectivo con un adecuado número de pacientes cuya indicación de TH es el CHC desde el momento de inclusión en lista de espera. Un estudio de éstas características permitirá tener una visión general más clara e integral del proceso del TH aportando información sobre la características y eventos principales del período comprendido entre la admisión en lista de espera y el TH.

7. CONCLUSIONES

Relacionadas con el reTH

7.1. La frecuencia y las indicaciones de reTH en pacientes infectados por VIH son similares a las observadas en los controles sin infección por VIH salvo la indicación por recurrencia del VHC que fue menor en los casos infectados por VIH.

7.2. Las causas de muerte de los pacientes infectados por VIH sometidos a reTH son similares a las observadas en pacientes sin infección por VIH. La mortalidad debida a la recurrencia de la infección por VHC post-reTH añade un factor adicional a la ya elevada mortalidad que suele tener este procedimiento.

7.3. Las tasas de supervivencia de pacientes VIH positivos no infectados por el VHC o coinfectados por el VIH y el VHC pero con ARN del VHC indetectable en el momento del reTH son satisfactorias y similares a la observadas en sujetos sin infección por VIH. Por lo tanto, la indicación de reTH en éstos pacientes es adecuada.

7.4. Las tasas de supervivencia de pacientes coinfectados VIH/VHC con ARN del VHC detectable en el momento del reTH son bajas y menores que en los pacientes sin infección por VIH. Consecuentemente, la indicación de reTH en éstos pacientes es cuestionable. La indicación de reTH en los pacientes que tienen replicación del VHC previa al reTH deberá ser reevaluada en el futuro en el nuevo contexto que se presenta con la introducción de los AADs.

Relacionadas con el CHC

7.5. La frecuencia de la indicación de TH por CHC es similar a la observada en otras cohortes de pacientes con infección por VIH sometidos a TH. Las características radiológicas del CHC previas al TH en los pacientes infectados por VIH fueron similares a las de los controles sin infección por VIH. Los hallazgos

anatomopatológicos del CHC estudiados en el explante hepático también fueron similares en ambos grupos.

7.6. Las tasas de supervivencia de paciente y la de recidiva tumoral post-TH en pacientes infectados por VIH son aceptables y similares a las observadas en los receptores de TH sin infección por VIH. Consecuentemente, el TH debe considerarse como una opción válida en pacientes con infección por VIH y CHC.

7.7. La infección por VHC y la presencia de un tumor mayor de 3 cm. en el explante hepático son los factores independientemente asociados a mortalidad en los pacientes trasplantados hepáticos por CHC mientras que la presencia de invasión microvascular en el explante hepático es un factor asociado a recurrencia tumoral post-TH.

Relacionadas con el VIH

7.8. La infección por VIH se controla adecuadamente con TARGA en los pacientes con reLT y con un TH por CHC y las complicaciones relacionadas con ella son excepcionales.

8. GLOSARIO

Criterios de Milan: Fueron definidos por Mazzaferro y cols. (111) en 1996 con el objeto de determinar las características que debe cumplir un CHC para ser idóneo para el TH. Consisten en los siguientes hallazgos radiológicos: tumor solitario de diámetro menor o igual a 5 de cm., hasta tres lesiones tumorales que no excedan los 3 cm de diámetro, ausencia de invasión vascular y ausencia de diseminación ganglionar o de metástasis a distancia. Estos criterios marcaron un hito en la historia del TH por CHC ya que la tasa de supervivencia de paciente fue del 75% a los 5 años cuando en estudios previos esta tasa solía ser de entre 30 y 40%.(111)

Criterios UCSF: Fueron definidos por Yao y cols. (179) en 2001 en un intento por establecer la efectividad del TH por CHC utilizando criterios radiológicos menos restrictivos que los de Milan. Consisten en: presencia de un tumor menor o igual a 6,5 cm de diámetro, tres o menos nódulos que no excedan los 4,5 cm de diámetro y un diámetro tumoral total menor o igual a 8 cm. Con estos criterios se obtuvieron tasas de supervivencia a 5 años mayores de 70%.

Enfermedad hepática terminal: Término derivado del inglés *end-stage liver disease*. Definida por García-Tsao y cols. (180) desde el punto de vista anatomopatológico como el máximo estadio posible de fibrosis hepática (Estadío 6 de escala Ishak y estadio 4 de escalas METAVIR, Knodell y Scheuer). Desde el punto de vista clínico, ha sido caracterizada por Boyd y cols.(181) como la fase de descompensación final de la historia natural de la enfermedad hepática en la cual se presentan episodios de reagudización que suelen requerir hospitalización.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Collaboration ATC. Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries : a collaborative analysis of 14 cohort studies. *Lancet*. 2008;372(9635):293–9.
2. Barré-Sinoussi F, Ross AL, Delfraissy J-F. Past, present and future: 30 years of HIV research. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(12):877–83.
3. Joshi D, O’Grady J, Dieterich D, Gazzard B, Agarwal K. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet*. 2011;377(9772):1198–209.
4. Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, Miller R, Scott JD, Boyko EJ. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2013;57:249–57.
5. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): A multicohort collaboration. *Lancet*. 2014;384(9939):241–8.
6. Weber R, Ruppik M, Rickenbach M, Spoerri A, Furrer H, Battegay M, et al. Decreasing mortality and changing patterns of causes of death in the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2013;14(4):195–207.
7. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-Related Deaths in Persons Infected With the Human Immunodeficiency Virus. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632–41.
8. Agüero F, Laguno M, Moreno A, Rimola A, Miro JM. Management of end-stage liver disease in HIV-infected patients. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007;2(6):474–81.
9. Miro JM, Agüero F, Laguno M, Tuset M, Cervera C, Moreno A, et al. Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection. *J HIV Ther*. 2007 Mar;12(1):24–35.
10. Taylor LE, Swan T, Mayer KH. HIV coinfection with hepatitis C virus: evolving epidemiology and treatment paradigms. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1(Suppl 1):33–42.
11. Peters L, Mocroft A, Lundgren J, Grint D, Kirk O, Rockstroh JK. HIV and hepatitis C co-infection in Europe , Israel and Argentina : a EuroSIDA perspective. *BMC Infect Dis*. 2014;14(Suppl 6):S13.
12. Kim AY, Onofrey S, Church DR. An epidemiologic update on hepatitis C infection in persons living with or at risk of HIV infection. *J Infect Dis*. 2013;207 Suppl(Suppl 1):S1–6.

13. Soriano V, Poveda E, Vispo E, Barreiro P. Hepatitis B in HIV-infected patients. *Clin Liver Dis* ; 2013;17(3):489–501.
14. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C, et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*. 2005;19:593–601.
15. Caro-Murillo AM, Gutiérrez F, Manuel Ramos J, Sobrino P, Miró JM, López-Cortés LF, et al. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana en inmigrantes en España: características epidemiológicas y presentación clínica en la cohorte CoRIS, 2004-2006. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27(7):380–8.
16. Serrano-Villar S, Sobrino-Vegas P, Monge S, Dronda F, Hernando A, Montero M, et al. Decreasing prevalence of HCV coinfection in all risk groups for HIV infection between 2004 and 2011 in Spain. *J Viral Hepat*. 2014 Nov 3;
17. Rotman Y, Liang TJ. Coinfection with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus: virological, immunological, and clinical outcomes. *J Virol*. 2009;83:7366–74.
18. Chen JY, Feeney ER, Chung RT. HCV and HIV co-infection: mechanisms and management. *Nat Publ Gr*. 2014;11(6):362–71.
19. Konerman MA, Mehta SH, Sutcliffe CG, Vu T, Higgins Y, Torbenson MS, et al. Fibrosis Progression in Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Coinfected Adults: Prospective Analysis of 435 Liver Biopsy Pairs. 2013;002862:767–75.
20. Graham CS, Baden LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33:562–9.
21. Lin W, Weinberg EM, Chung RT. Pathogenesis of accelerated fibrosis in HIV/HCV co-infection. *J Infect Dis*. 2013;207(SUPPL.1):13–8.
22. Mastroianni CM, Lichtner M, Mascia C, Zuccalà P, Vullo V. Molecular mechanisms of liver fibrosis in HIV/HCV coinfection. *Int J Mol Sci*. 2014;15(6):9184–208.
23. Operskalski E a., Kovacs A. HIV/HCV co-infection: Pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2011;8:12–22.
24. Thein H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy : a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22(15):1979–91.

25. Cooper C, Rollet-Kurhajec KC, Young J, Vasquez C, Tyndall M, Gill J, et al. HIV virological rebounds but not blips predict liver fibrosis progression in antiretroviral-treated HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *HIV Med.* 2014;24–31.
26. Limketkai BN, Sutcliffe CG, Torbenson MS, Brinkley SC, Moore RD, Thomas DL, et al. Relationship of Liver Disease Stage and Antiviral Therapy With Liver-Related Events and Death in Adults Coinfected. *JAMA.* 2013;308(4):370–8.
27. Macías J, Mancebo M, Márquez M, Merino D, Téllez F, Rivero A, et al. Low risk of liver decompensation among human immunodeficiency virus/hepatitis c virus-coinfected patients with mild fibrosis in the short-term. *Hepatology.* 2014 ;61(5):1503–11.
28. Lo Re V, Kallan M, Tate J, Localio R, Lim J, Bidwell Goetz M, et al. Hepatic Decompensation in Antiretroviral-Treated Patients Co-Infected With HIV and Hepatitis C Virus Compared With Hepatitis C Virus – Monoinfected Patients. *Ann Intern Med.* 2014;160(6):369–79.
29. Macías J, Márquez M, Téllez F, Merino D, Jiménez-Aguilar P, López-Cortés LF, et al. Risk of liver decompensation among HIV/Hepatitis C virus-coinfected individuals with advanced fibrosis: Implications for the timing of therapy. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1401–8.
30. Berenguer J, Zamora FX, Aldámiz-echevarría T, Wichmann MA Von, Crespo M, López-aldeguer J, et al. Comparison of the Prognostic Value of Liver Biopsy and FIB-4 Index in Patients Coinfected With HIV and Hepatitis C Virus. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):950–8.
31. Chen T-Y, Ding EL, Seage Iii GR, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis.* 2009;49(10):1605–15.
32. Anderson KB, Guest JL, Rimland D. Hepatitis C Virus Coinfection Increases Mortality in HIV-Infected Patients in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era : Data from the HIV Atlanta VA Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(10):1507–13.
33. Branch AD, Natta ML Van, Vachon M, Dieterich DT, Meinert CL. Mortality in Hepatitis C Virus – Infected Patients With a Diagnosis of AIDS in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. 2012;55:137–44.
34. Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, Von Wichmann MA, López-Aldeguer J, Mallolas J, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis.* 2012;55(5):728–36.

35. Casado JL, Quereda C, Moreno a., Pérez-Elías MJ, Martí-Belda P, Moreno S. Regression of liver fibrosis is progressive after sustained virological response to HCV therapy in patients with hepatitis C and HIV coinfection. *J Viral Hepat.* 2013;20:829–37.
36. Lissen E, Clumeck N, Sola R, Mendes-Correa M, Montaner J, Nelson M, et al. Histological response to pegIFNalpha-2a (40KD) plus ribavirin in HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS.* 2006;20(17):2175–81.
37. Labarga P, Fernández-montero J V, Mendoza C De, Barreiro P, Soriano V. Original article Long-term survival and liver-related events after pegylated interferon / ribavirin therapy in HIV - infected patients with chronic hepatitis C. 2015;72:65–72.
38. Mira J a., Rivero-Juárez A, López-Cortés LF, Girón-González J a., Téllez F, Santos-Gil IDL, et al. Benefits from sustained virologic response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients with compensated cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1646–53.
39. Berenguer J, Zamora FX, Carrero A, Von Wichmann MA, Crespo M, López-Aldeguer J, et al. Effects of sustained viral response in patients with HIV and chronic hepatitis C and nonadvanced liver fibrosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2014;66(3):280–7.
40. Rockstroh JK. Optimal therapy of HIV/HCV co-infected patients with direct acting antivirals. *Liver Int.* 2015 Jan;35 Suppl 1:51–5.
41. Lundgren JD, Gatell JM, Furrer H, Rockstroh J. EACS Guidelines. Version 7.1 November 2014. 2014. 1-86 p.
42. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults. 2015; Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
43. Shafran SD. HIV Co-infected Have Similar SVR Rates as HCV Monoinfected with DAAs: It's Time to End Segregation and Integrate HIV Patients into HCV Trials. *Clin Infect Dis.* 2015;Jun 9. pii:1–26.
44. Arends JE, Lieveld F, Boeijsen L, De Kanter C, Van Erpecum KJ, Salmon D, et al. Natural history and treatment of Hepatitis C/HIV coinfection: is it time to change paradigms? *J Hepatol.* 2015;doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.034. [Epub ahead of print]
45. Miller MF, Haley C, Koziel MJ, Rowley CF. Impact of hepatitis C virus on immune restoration in HIV-infected patients who start highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):713–20.

46. Grint D, Peters L, Rockstroh JK, De Wit S, Mitsura V, Knysz B, et al. Increased incidence of antiretroviral drug discontinuation among patients with viremic hepatitis C virus coinfection and high hyaluronic acid, a marker of liver fibrosis. *AIDS*. 2014;28(4):577–87.
47. Hua L, Andersen JW, Daar ES, Glesby MJ, Hollabaugh K, Tierney C. Hepatitis C virus/HIV coinfection and responses to initial antiretroviral treatment. *AIDS*. 2013;27(17):2725–34.
48. Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, Pradier C, Rey D, Bentata M, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network (MORTAVIC 2003 Study). *J Viral Hepat*. 2007;14(3):183–8.
49. 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;10:282–9.
50. Berenguer J, Alejos B, Hernando V, Viciano P, Salavert M, Santos I, et al. Trends in mortality according to hepatitis C virus serostatus in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 2012;26(17):2241–6.
51. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS*. 2014;28(8):1181–91.
52. Merchante N, Merino E, López-Aldeguer J, Jover F, Delgado-Fernández M, Galindo MJ, et al. Increasing incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients in Spain. *Clin Infect Dis*. 2013;56:143–50.
53. Sahasrabudde V V., Shiels MS, McGlynn K a., Engels E a. The risk of hepatocellular carcinoma among individuals with acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *Cancer*. 2012;118:6226–33.
54. Salmon-Ceron D, Rosenthal E, Lewden C, Bouteloup V, May T, Burty C, et al. Emerging role of hepatocellular carcinoma among liver-related causes of deaths in HIV-infected patients: The French national Mortalité 2005 study. *J Hepatol*. 2009;50:736–45.
55. Rosenthal E, Roussillon C, Salmon-Céron D, Georget A, Hénard S, Huleux T, et al. Liver-related deaths in HIV-infected patients between 1995 and 2010 in France: the Mortavic 2010 study in collaboration with the Agence Nationale de Recherche sur le SIDA (ANRS) EN 20 Mortalité 2010 survey. *HIV Med*. 2014 ;16(4):230–9.

56. Pineda J a, Aguilar-Guisado M, Rivero A, Girón-González J a, Ruiz-Morales J, Merino D, et al. Natural history of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1274–82.
57. Lo Re V, Wang L, Devine S, Baser O. Hepatic Decompensation in Patients With HIV / Hepatitis B Virus (HBV)/ Hepatitis C Virus (HCV) Triple Infection Versus HIV / HCV Coinfection and the Effect of Anti- HBV Nucleos (t) ide Therapy. 2014;59:1027–31.
58. Pineda J a, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González J a, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(34):779–89.
59. Shaw E, Castellote J, Santín M, Xiol X, Euba G, Gudiol C, et al. Clinical features and outcome of spontaneous bacterial peritonitis in HIV-infected cirrhotic patients: a case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006;25:291–8.
60. Anderson JP, Tchetgen Tchetgen EJ, Lo Re V, Tate JP, Williams PL, Seage GR, et al. Antiretroviral therapy reduces the rate of hepatic decompensation among HIV-and hepatitis C virus-coinfected veterans. *Clin Infect Dis*. 2014;58:719–27.
61. Merchante N, Girón-González J a, González-Serrano M, Torre-Cisneros J, García-García J a, Arizcorreta A, et al. Survival and prognostic factors of HIV-infected patients with HCV-related end-stage liver disease. *AIDS*. 2006;20(1):49–57.
62. López-Diéguez M, Montes ML, Pascual-Pareja JF, Quereda C, Von Wichmann M a, Berenguer J, et al. The natural history of liver cirrhosis in HIV-hepatitis C virus-coinfected patients. *AIDS*. 2011;25(January):899–904.
63. Murillas J, Rimola A, Laguno M, de Lazzari E, Rascón J, Agüero F, et al. The model for end-stage liver disease score is the best prognostic factor in human immunodeficiency virus 1-infected patients with end-stage liver disease: A prospective cohort study. *Liver Transplant*. 2009;15(9):1133–41.
64. Thorpe J, Saeed S, Moodie EEM, Klein MB. Antiretroviral treatment interruption leads to progression of liver fibrosis in HIV-hepatitis C virus co-infection. *AIDS*. 2011;25:967–75.
65. Ingle SM, May MT, Gill MJ, Mugavero MJ, Abgrall S, Fätkenheuer G, et al. Impact of Risk Factors for Specific Causes of Death in the First and Subsequent Years of Antiretroviral Therapy Among HIV-Infected Patients. *CID*. 2014;59(7):287–97.
66. Ragni M V., Eghtesad B, Schlesinger KW, Dvorchik I, Fung JJ. Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transplant*. 2005;11(11):1425–30.

67. Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, Stablein D, Curry M, Nissen N, et al. MELD Score Is an Important Predictor of Pretransplantation Mortality in HIV-Infected Liver Transplant Candidates. *Gastroenterology*. 2010;138(1):159–64.
68. Tan-tam C, Liao P, Montaner JS, Frcpc D, Frcpc MWH, Frcsc CHS, et al. HIV and liver transplantation : The British Columbia experience , 2004 to 2013. 2014;25(3):159–62.
69. Martel-Laferrrière V, Michel A, Schaefer S, Bindal S, Bichoupan K, Branch AD, et al. Clinical characteristics of HIV patients being referred for liver transplant evaluation: a descriptive cohort study. *Transpl Infect Dis*. 2015;n/a – n/a.
70. Maida I, Núñez M, González-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(7):599–601.
71. Martel-Laferrrière V, Wong M, Dieterich DT. HIV/Hepatitis C Virus-coinfecting patients and cirrhosis: How to diagnose it and what to do next? *Clin Infect Dis*. 2014;58:840–7.
72. Liou IW. Management of End-stage Liver Disease. *Med Clin North Am*. 2014;98(1):119–52.
73. Spengler U. Management of end-stage liver disease in HIV/hepatitis C virus co-infection. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6:527–33.
74. Back D, Gibbons S. The University of Liverpool HIV drug interactions website. [Internet]. [cited 2015 Jun 26]. Available from: Available at: www.hiv-druginteractions.org.
75. Thio CL. Hepatitis B and Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Hepatology*. 2009;49:S138–45.
76. Günthard HF, Aberg J a, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson C a, et al. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection: 2014 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA*. 2014;312(4):410–25.
77. Piroth L, Paniez H, Taburet A, Vincent C, Rosenthal E, Lancombe K, et al. High cure rate with 24 weeks of daclatasvir-based quadruple therapy in treatment-experienced null-responder HIV/HCV genotype 1/4 co-infected patients: the ANRS HC 30 QUADRIH study. *Clin Infect Dis*. 2015;May 14. pi.
78. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C.
79. Panel De Expertos De Gesida Y Plan Nacional Sobre el SIDA. Documento de consenso de GESIDA/ Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

- (actualización enero 2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;10.1016/j.eimc.2015.03.016. [Epub ahead of print].
80. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. 2015;Panel on A. Available from: <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
 81. Tuset M, Miro JM, Codina C, Ribas J. Guía de interacciones en HIV. [Internet].. Available from: <http://www.interaccioneshiv.com>. Acceso septiembre, 2015
 82. Hernández-Novoa B, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Quereda C, Drona F, Casado JL, et al. Raltegravir pharmacokinetics in HIV/HCV-coinfected patients with advanced liver cirrhosis (Child-Pugh C). *J Antimicrob Chemother*. 2014;69:471–5.
 83. Dick TB, Lindberg LS, Ramirez DD, Charlton MR. A Clinician’s guide to drug-drug interactions with direct acting antiviral agents for the treatment of hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2015;doi: 10.1002/hep.27920. [Epub ahead of print].
 84. Berretta M, Garlassi E, Cacopardo B, Cappellani A, Guaraldi G, Cocchi S, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: check early, treat hard. *Oncologist*. 2011 Jan;16(9):1258–69.
 85. 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(5):2285–93.
 86. Vibert E, Duclos-Vallée J-C, Ghigna M-R, Hoti E, Salloum C, Guettier C, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the impact of human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2011;53:475–82.
 87. Bourcier V, Winnock M, Ait Ahmed M, Sogni P, Pambrun E, Poizot-Martin I, et al. Primary liver cancer is more aggressive in HIV-HCV coinfection than in HCV infection. A prospective study (ANRS CO13 Hepavih and CO12 Cirvir). *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36(3):214–21.
 88. 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;47:527–37.
 89. Lim C, Goutte N, Gervais A, Vullierme MP, Valla DC, Degos F, et al. Standardized care management ensures similar survival rates in HIV-positive and HIV-negative patients with hepatocellular carcinoma. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(5):581–7.
 90. Montes Ramírez ML, Miró JM, Quereda C, Jou A, von Wichmann MÁ, Berenguer J, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients

- with cirrhosis: a prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;65(1):82–6.
91. Gelu-Simeon M, Sobesky R, Haïm-Boukobza S, Ostos M, Teicher E, Fontaine H, et al. Do the epidemiology, physiological mechanisms and characteristics of hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients justify specific screening policies? *AIDS*. 2014;28(4):1379–91.
 92. Hearn B, Chasan R, Bichoupan K, Suprun M, Bagiella E, Dietrich D, et al. Low Adherence of HIV Providers to Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma Screening in HIV/Hepatitis B Co-infection. *Clin Infect Dis*. 2015;2015 Aug 3.
 93. Jain MK, Opio CK, Osuagwu CC, Pillai R, Keiser P, Lee WM. Do HIV care providers appropriately manage hepatitis B in coinfecting patients treated with antiretroviral therapy? *Clin Infect Dis*. 2007;44(7):996–1000.
 94. Beauchamp E, Rollet K, Walmsley S, Wong DK, Cooper C, Klein MB, et al. Missed opportunities for hepatocellular carcinoma screening in an HIV/Hepatitis C virus-coinfected cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;57:1339–42.
 95. Joshi D, O’Grady J, Taylor C, Heaton N, Agarwal K. Liver Transplantation in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients. *Liver Transplant*. 2011;17:881–90.
 96. Blumberg E a., Rogers CC. Human immunodeficiency virus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:169–78.
 97. Bismuth H. Consensus statement on indications for liver transplantation: Paris, June 22-23, 1993. *Hepatology*. 1994;20(1 Pt 2):63S – 68S.
 98. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. The problem of human immunodeficiency virus (HIV) infection and transplantation. *Transpl Int*. 1988 Apr;1(1):36–42.
 99. Tzakis A. Transplantation in HIV+ Patients. *Transplantation*. 1990;49(2):354–8.
 100. Gordon F, Mistry P, Sabin C, Lee C. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with haemophilia. 1998;13:744–9.
 101. Bouscarat F, Samuel D, Simon F, Debat P, Bismuth H, Saimot AG. An observational study of 11 French liver transplant recipients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis*. 1994 Nov;19(5):854–9.
 102. European Liver Transplant Registry [Internet]. Available from: www.eltr.org. [Acceso 10 septiembre 2015].

103. Roland ME, Lo B, Braff J, Stock PG. Key clinical, ethical, and policy issues in the evaluation of the safety and effectiveness of solid organ transplantation in HIV-infected patients. *Arch Intern Med.* 2003;163:1773–8.
104. 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.* 2006;23(6):353–62.
105. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(marzo):353–62.
106. Grady JO, Grady JO, Taylor C, Taylor C, Brook G, Brook G. Guidelines for liver transplantation in patients with HIV infection (2005). *HIV Med.* 2005;6:149–53.
107. Grossi P. Update in HIV infection in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012;7(6):586–93.
108. Duclos-Vallée J-C, Féray C, Sebagh M, Teicher E, Roque-Afonso A-M, 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(33):407–17.
109. Fox A, Vagefi P, Stock P. Liver Transplantation in HIV Patients. *Semin Liver Dis.* 2012;32:177–85.
110. De La Mata García M. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicadores de calidad. *Cir Esp.* 2008;83(6):290–300.
111. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14;334(11):693–9.
112. Fox RK. When to consider liver transplant during the management of chronic liver disease. *Med Clin North Am.* 2014;98(1):153–68.
113. Miro JM, Stock P, Teicher E, Terrault N, Rimola A. Outcome and management of HCV / HIV coinfection pre- and post-liver transplantation . A 2015 update. *J Hepatol.* European Association for the Study of the Liver; 2015;62(3):701–11.
114. Tateo M, Sebagh M, Bralet M-P, Teicher E, Azoulay D, Mallet V, et al. A new indication for liver transplantation: nodular regenerative hyperplasia in human immunodeficiency virus-infected patients. *Liver Transpl.* 2008 Aug;14(8):1194–8.

115. Sultanik P, Coilly A, Sebagh M, Antonini TM, Teicher E, Roche B, et al. Lengthy follow-up after liver transplantation for nodular regenerative hyperplasia in human immunodeficiency virus-infected patients: does the disease recur? *Transplantation*. 2013;96(11):e79–81.
116. Roland ME. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients in the potent antiretroviral therapy era. *Top HIV Med*. 2004;12:73–6.
117. Stock PG, Fung J. Viable Strategies to Facilitate Liver Transplantation for Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *Liver Transplant*. 2009;15:1003–6.
118. Gelu-Simeon M, Bayan T, Ostos M, Boufassa F, Teicher E, Steyaert J, et al. MELD Score Kinetics in Decompensated HIV/HCV Patients. 2015;94(30):1–7.
119. Teicher E, Boufassa F, Vittecoq D, Antonini TM, Tateo G, Coilly A, et al. Infectious complications after liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected recipients. *Transpl Infect Dis*. 2015;Jul 20. doi: 10.1111/tid.12422. [Epub ahead of print].
120. Jiao M, Greanya ED, Haque M, Yoshida EM, Soos JG. Methadone maintenance therapy in liver transplantation. *Prog Transplant*. 2010;20(3):209–14;
121. Muller E, Barday Z, Mendelson M, Kahn D. HIV-Positive-to-HIV-Positive Kidney Transplantation — Results at 3 to 5 Years. *N Engl J Med*. 2015;372:613–20.
122. Malani PN. New law allows organ transplants from deceased HIV-infected donors to HIV-infected recipients. *JAMA*. 2013;310(23):2492–3.
123. Boyarsky BJ, Hall EC, Singer a. L, Montgomery R a., Gebo K a., Segev DL. Estimating the potential pool of HIV-infected deceased organ donors in the United States. *Am J Transplant*. 2011;11(6):1209–17.
124. Ragni M V, 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;188:1412–20.
125. 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 Transplant*. 2004;10(10):1271–8.
126. Vennarecci G, Ettorre GM, Antonini M, Santoro R, Perracchio L, Visco G, et al. Liver Transplantation in HIV-Positive Patients. *Transplant Proc*. 2007;39:1936–8.
127. Tateo M, Roque-Afonso A-M, Antonini TM, Medja F, Lombes A, Jardel C, et al. Long-term follow-up of liver transplanted HIV/hepatitis B virus coinfect

- patients: perfect control of hepatitis B virus replication and absence of mitochondrial toxicity. *AIDS*. 2009;23(9):1069–76.
128. Coffin CS, Stock PG, Dove LM, Berg CL, Nissen NN, Curry MP, et al. Virologic and clinical outcomes of hepatitis B virus infection in HIV-HBV coinfecting transplant recipients. *Am J Transplant*. 2010;10:1268–75.
 129. Antonini TM, Sebah M, Roque-Afonso a. M, Teicher E, Roche B, Sobesky R, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in HIV/HCV co-infected transplant patients—usefulness of early markers after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11:1686–95.
 130. Cherian PT, Alrabih W, Douiri A, Quaglia A, Heneghan MA, O’Grady J, et al. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: procoagulant, but is antithrombotic prophylaxis required? *Liver Transpl*. 2012;18(1):82–8.
 131. Anadol E, Beckebaum S, Radecke K, Paul A, Zoufaly A, Bickel M, et al. Orthotopic liver transplantation in human-immunodeficiency-virus-positive patients in Germany. *AIDS Res Treat*. 2012;Epub Jul 3.
 132. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, Dove L, Wong MT, Poordad F, et al. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl*. 2012 Jun;18(6):716–26.
 133. Di Benedetto F, Tarantino G, Ercolani G, Baccarani U, Montalti R, De Ruvo N, et al. Multicenter Italian experience in liver transplantation for hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Oncologist*. 2013;18:592–9.
 134. Baccarani U, Adani GL, Bragantini F, Londero A, Comuzzi C, Rossetto A, et al. Long-term outcomes of orthotopic liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients and comparison with human immunodeficiency virus-negative cases. *Transplant Proc*. 2011;43(4):1119–22.
 135. Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F, et al. Outcome of HCV/HIV-coinfecting liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2012;12(5):1866–76.
 136. Locke JE, Durand C, Reed RD, MacLennan P a., Mehta S, Massie A, et al. Long-Term Outcomes After Liver Transplantation Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Recipients. *Transplantation*. 2015;July:[Epub ahead of print].
 137. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transplant*. 2013 Jan;19(1):3–26.

138. Moreno A, Cervera C, Fortún J, Blanes M, Montejo E, Abradelo M, et al. Epidemiology and outcome of infections in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected liver transplant recipients: a FIPSE/GESIDA prospective cohort study. *Liver Transpl.* 2012;18(1):70–81.
139. Teicher E, Duclos-Vallée J-C. Opportunistic infections after liver transplantation in patients infected with human immunodeficiency virus. *Liver Transpl.* 2012;18(3):376–7; author reply 378–9.
140. Danzinger-Isakov L, Kumar D. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(Suppl 4):258–62.
141. Gavaldà J, Vidal E, Lumbreras C. Infection prevention in solid organ transplantation. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30 Suppl 2(Supl 2):27–33.
142. Nissen NN, Barin B, Stock PG. Malignancy in the HIV-infected patients undergoing liver and kidney transplantation. *Curr Opin Oncol.* 2012;24:517–21.
143. Harbell J, Fung J, Nissen N, Olthoff K, Florman SS, Hanto DW, et al. Surgical complications in 275 HIV-infected liver and/or kidney transplantation recipients. *Surg (United States).* 2012;152:376–81.
144. Frassetto L, Floren L, Barin B, Browne M, Wolfe A, Roland M, et al. Changes in clearance, volume and bioavailability of immunosuppressants when given with HAART in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Biopharm Drug Dispos.* 2013;34(4):442–51.
145. Frassetto L a., Browne M, Cheng a., Wolfe a. R, Roland ME, Stock PG, et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2816–20.
146. Immunodeficiency Clinic. Toronto General Hospital. Drug Interaction Tables. Antiretroviral Interactions With Transplant Medications. [Internet]. [cited 2015 Feb 26]. Available from: Available at: http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact.
147. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, Zucman D, Conti F, Calmus Y, et al. Safety and efficacy of raltegravir in hiv-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant.* 2009;9:1946–52.
148. Terrault N. Liver transplantation in the setting of chronic HCV. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(4):531–48.
149. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayón M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol.* 2000; 32(4):673–84.

150. 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;11:1061–70.
151. Castells L, Rimola A, Manzardo C, Valdivieso A, Luis Montero J, Barcena R, et al. Pegylated Interferon Plus Ribavirin in HIV-infected Patients With Recurrent Hepatitis C After Liver Transplantation: A Prospective Cohort Study. *J Hepatol.* European Association for the Study of the Liver; 2014;62(1):92–100.
152. Duclos-Vallee J-C, Tateo MG, Teicher E, Roque-Afonso A-M, Antonini TM, Coilly A. Results of Liver Transplantation in a Large Cohort of More Than 100 HIV Infected Patients - A Monocentric Experience. *Hepatology.* 2011;S80–S80.
153. Terrault N, Reddy KR, Poordad F, Curry M, Schiano T, Juhl J, et al. Peginterferon and Ribavirin for Treatment of Recurrent Hepatitis C Disease in HCV-HIV Coinfected Liver Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2014;14(5):1129–35.
154. Campos-varela I, Peters MG, Terrault N a. Advances in Therapy for HIV / Hepatitis C Virus – Coinfected Patients in the Liver Transplant Setting. *Clin Infect Dis.* 2015;60(1):108–16.
155. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown RS, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;649–59.
156. Antonini TM, Furlan V, Teicher E, Haim-Boukobza S, Sebah M, Coilly A, et al. Therapy with boceprevir or telaprevir in HIV/hepatitis C virus co-infected patients to treat recurrence of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *AIDS.* 2015 Jan 2;29(1):53–8.
157. Borentain P, Colson P, Dhiver C, Gregoire E, Hardwigsen J, Botta-fridlund D, et al. Successful treatment with sofosbuvir of fibrosing cholestatic hepatitis C after liver transplantation in an HIV – HCV coinfecting patient. *Antivir Ther.* 2014;20(3):353–6.
158. Campos-varela I, Straley S, Agudelo E, Carlson L, Terrault N. Sofosbuvir, simeprevir, and ribavirin for the treatment of hepatitis C virus recurrence in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfecting liver transplant recipients. *Liver Transplant.* 2015;21(2):272–4.
159. Di Benedetto F, De Ruvo N, Berretta M, Masetti M, Montalti R, Di Sandro S, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV patients treated by liver transplantation. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:422–7.
160. Di Benedetto F. Don't Deny Liver Transplantation to HIV Patients With Hepatocellular Carcinoma in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *J Clin Oncol.* 2006;24(14):e26–7.

161. Reese PP, Yeh H, Thomasson a. M, Shults J, Markmann JF. Transplant center volume and outcomes after liver retransplantation. *Am J Transplant.* 2009;9(2):309–17.
162. Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl.* 2007 Feb;13(2):248–57.
163. Carrión J, Navasa M, Forns X. Retransplantation in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2010;53(5):962–70.
164. Biggins SW. Futility and rationing in liver retransplantation: When and how can we say no? *J Hepatol.* 2012;56(6):1404–11.
165. Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, Emre SH, Fishbein TM, Miller CM, et al. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38(6):1428–36.
166. Polard E, Camus C, Abault A-Y, Turlin B, Arvieux C, Messner M, et al. Retransplantation for Acute Liver Failure Due to Combined Antiviral Agents in an HIV-HCV Coinfected Liver Transplant Recipient. *Transplantation.* 2005;80(8):1137–8.
167. Jao J, Sturdevant M, Del Rio Martin J, Schiano T, Fiel MI, Huprikar S. Nevirapine-induced Stevens Johnson-syndrome and fulminant hepatic failure requiring liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(7):1713–6.
168. Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N, Berretta M, Montalti R, Guerrini GP, et al. Human Immunodeficiency Virus and Liver Transplantation: Our Point of View. *Transplant Proc.* 2008;40:1965–71.
169. Gastaca M, Agüero F, Rimola a., Montejo M, Miralles P, Lozano R, et al. Liver retransplantation in HIV-infected patients: A prospective cohort study. *Am J Transplant.* 2012;12(1):2465–76.
170. De Vera ME, Dvorchik I, Tom K, Egtesad 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 Transplant.* 2006;6:2983–93.
171. Agüero F, Rimola A, Stock P, Grossi P, Rockstroh JK, Agarwal K, et al. Liver retransplantation in Patients with HIV-1 infection: An international Multicenter Cohort Study. *Am J Transplant.* 2015;Accepted.
172. Yoo PS, Umman V, Rodriguez-Davalos MI, Emre SH. Retransplantation of the liver: Review of current literature for decision making and technical considerations. *Transplant Proc.* 2013;45(3):854–9.

173. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, Johnson LB, Rayhill SC, Pelletier SJ. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010;10(Part 2):1003–19.
174. Kim WR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Schnitzler MA, Edwards EB, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: liver. *Am J Transplant.* 2014;14(Suppl 1):69–96.
175. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) Web site. [Internet]. [cited 2015 May 25]. Available from: <http://optn.transplant.hrsa.gov>
176. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25:181–200.
177. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):35–43.
178. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd; 2012;13(1):e11–22.
179. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001;33:1394–403.
180. Garcia-Tsao G, Friedman S, Iredale J, Pinzani M. Now there are many (stages) where before there was one: In search of a pathophysiological classification of cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51:1445–9.
181. Boyd K, Kimbell B, Murray S, Iredale J. Living and dying well with end-stage liver disease: time for palliative care? *Hepatology.* 2012;55(6):1650–1.

10. OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS

En el proceso de elaboración de esta Tesis Doctoral, el doctorando ha participado en los siguientes artículos originales y artículos/capítulos de revisión con el fin de mejorar la formación médica continuada en este tema.

10.1. Artículos originales publicados en revistas de revisión por pares

10.1.1. Artículo 1

Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, **Agüero F**, Abradelo M, Miralles P, Torre-Cisneros J, Pedreira JD, Cordero E, de la Rosa G, Moyano B, Moreno A, Perez I, Rimola A; the Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group investigators. [Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study](#). Am J Transplant. 2012; 12(7):1866-76. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04028.x. Epub 2012 Apr 4.

American Journal of Transplantation está incluida en el *Journal Citation Reports de Web of Science* con un factor de impacto de 5,683 en 2014 (Posición 4/198 en la categoría *SURGERY* y 2/25 en la categoría *TRANSPLANTATION*)

El doctorando participó en el comité metodológico del estudio y colaboró con la coordinación de los centros transplantadores participantes en el estudio y en la recogida de datos.

Miro JM, Montejo M, Castells L, Rafecas A, Moreno S, Agüero F, Abradelo M, Miralles P, Torre-Cisneros J, Pedreira JD, Cordero E, de la Rosa G, Moyano B, Moreno A, Perez I, Rimola A; Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group investigators.. [Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study](#). Am J Transplant. 2012 Jul;12(7):1866-76. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04028.x

10.1.2. Artículo 2

Castells L, Rimola A, Manzardo C, Valdivieso A, Luis Montero J, Barcena R, Abradelo M, Xiol X, Aguilera V, Salcedo M, Rodriguez M, Bernal C, Suarez F, Antela A, Olivares S, Del Campo S, Laguno M, Fernandez JR, de la Rosa G, **Agüero F**, Perez I, Gonzalez J, Esteban-Mur JI, Miro JM; the FIPSE LT-HIV investigators. [Pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a prospective cohort study](#). J Hepatol. 2015 ;62(1):92-100. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.034. Epub 2014 Aug 13.

Journal of Hepatology está incluida en el *Journal Citation Reports* de *Web of Science* con un factor de impacto de 11,336 en 2014 (Posición 4/76 en la categoría *GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY*)

El doctorando participó en el comité metodológico del estudio y colaboró con la coordinación de los centros transplantadores participantes en el estudio, en la recogida de datos y con el análisis estadístico.

Castells L, Rimola A, Manzardo C, Valdivieso A, Montero JL, Barcena R, Abradelo M, Xiol X, Aguilera V, Salcedo M, Rodriguez M, Bernal C, Suarez F, Antela A, Olivares S, Del Campo S, Laguno M, Fernandez JR, de la Rosa G, Agüero F, Perez I, González-García J, Esteban-Mur JI, Miro JM; FIPSE LT-HIV Investigators.. [Pegylated interferon plus ribavirin in HIV-infected patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation: a prospective cohort study](#). J Hepatol. 2015 Jan;62(1):92-100. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.034.
Erratum in: J Hepatol. 2016 Mar;64(3):757

10.2. Artículo de revisión publicado en revista de revisión por pares

Miro JM, Agüero F, Duclos-Vallée JC, Mueller NJ, Grossi P, Moreno A; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts. [Infections in solid organ transplant HIV-infected patients](#). Clin Microbiol Infect. 2014 Sep;20 Suppl 7:119-30. doi: 10.1111/1469-0691.12754.

Clinical Microbiology and infection está incluida en el *Journal Citation Reports de Web of Science* con un factor de impacto de 5,768 en 2014 (Posición 5/78 en la categoría *INFECTIOUS DISEASES* y 16/119 en la categoría *MICROBIOLOGY*)

El doctorando participó en el elaboración del primer borrador del manuscrito y a lo largo del proceso de publicación del mismo.

Miro JM, Agüero F, Duclos-Vallée JC, Mueller NJ, Grossi P, Moreno A; ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts.. [Infections in solid organ transplant HIV-infected patients](#). Clin Microbiol Infect. 2014 Sep;20 Suppl 7:119-30. doi: 10.1111/1469-0691.12754

10.3. Capítulo de libro

Miró JM, **Agüero F**, Forner A, Manzardo C, Laguno M, Tuset M, Cervera C, Lligoña A, Moreno A, García-Valdecasas JC, Rimola A, and the Hospital Clinic OLT in HIV Working Group. End-stage Liver Disease, HIV Infection and Liver Transplantation. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H (Eds). Hepatology 2015. A Clinical Textbook. Sixth Edition. 978-3-924774-92-9. Disponible en: <http://flyingpublisher.com/>. Acceso 10, septiembre, 2015.

Miró JM, Agüero F, Forner A, Manzardo C, Laguno M, Tuset M, Cervera C, Lligoña A, Moreno A, García-Valdecasas JC, Rimola A, and the Hospital Clinic OLT in HIV Working Group. End-stage Liver Disease, HIV Infection and Liver Transplantation. Dins: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H (Eds). Hepatology 2015. A Clinical Textbook. Sixth Edition. Flying Publisher. 978-3-924774-92-9. Pàg.: 464-486

Disponible en: http://www.liver.ca/files/Professional_Education___Partnerships/Information___Resources_for_HCP/Hepatology_2015_-_A_Clinical_Textbook.pdf

Consulta: 26/01/17

11. ANEXOS

11.1. Cuadernos de recodiga de datos (CRD) del estudio FIPSE de pacientes con y sin infección por VIH trasplantados hepáticos en España (2002-2012).

11.1.1. CRD de paciente en lista de espera

11.1.2. CRD de paciente trasplantado hepático y sub-CRD de paciente trasplantado hepático que recibió tratamiento para la recurrencia del VHC después del trasplante

11.1.3. Listado de variables recogidas en los pacientes sin infección por VIH (controles emparejados) trasplantados hepáticos

Nombre, etiqueta y valores

A) VARIABLES GENERALES

codigo_caso: Código de identificación del caso con el que está emparejado el control VIH-

etiologia: Etiología de la enfermedad hepática del control. Valores 0=VHC; 1=VHB; 2=VHC+VHB; 3= Otras

id: Número de identificación del control

centro: Centro de trasplante

sexo: Sexo del receptor. Valores: 1 Male ;2 Female

edad: Edad del receptor en el momento del trasplante (Años)

año_nacimiento: Año de nacimiento del receptor

fecha_transplante: Fecha en que se realizó el trasplante (dd/mm/yyyy)

creatinina_le: Valor de creatinina sérica en el momento de entrar en LE

bilirrubina_total_le: Valor de bilirrubina total en el momento de entrar en LE

tiempo_protrombina_le: Valor de tiempo de protrombina en el momento de entrar en LE

inr_le: Valor de INR en el momento de entrar en LE

meld_calculado_le: Valor de MELD calculado en el momento de entrada en LE

creatinina_le3: Valor de creatinina sérica si el paciente permanece > 3 meses en LE

bilirrubina_total_le3: Valor de bilirrubina total si el paciente permanece > 3 meses en LE

tiempo_protrombina_le3: Valor de tiempo de protrombina si el paciente permanece > 3 meses en LE

inr_le3: Valor de INR si el paciente permanece > 3 meses en LE

meld_calculado_le3: Valor de MELD calculado si el paciente permanece > 3 meses en LE

unidades_sangre: Unidades de sangre transfundidas durante el acto quirúrgico (Número de bolsas)

hcf: Si el paciente presentó hepatitis colestásica fibrosante. Valores: 0=NO; 1=SI

fecha_bh_hcf: Fecha de biopsia hepática de HCF (dd/mm/aaaa)

estadio_f3-f4: Si el paciente presentó estadio de fibrosis 3-4 (METAVIR) ó Estadío F4-F6 (ISHAK). Valores: 0=N0; 1=SI

fecha_bh_f34: Fecha de biopsia hepática de F3-F4 (dd/mm/aaaa)

cirrosis_nh: Diagnóstico de cirrosis no histológico. Valores: 0=NO; 1=SI

fecha_cirrosisnh: Fecha de diagnóstico no-histológico de cirrosis (dd/mm/aaaa)

exitus_vhc: Fallecimiento por recidiva VHC (no considerada grave hasta entonces). Valores: 0=NO; 1=SI

rechazo_agudo: Si el paciente presentó rechazo agudo: Valores: 0=NO; 1=SI, diagnóstico por Biopsia; 2=SI, diagnóstico No-Histológico (Bolos de esteorides).

fecha_rechazo: Fecha de Rechazo agudo (dd/mm/aaaa)

terapia_induccion: Si el paciente recibió terapia de inducción con basiliximab, daclizumab, antilymphocyte globulins, o alemtuzumab. Valores: 0=NO; 1=SI

is_esteroides: Si recibía inmunosupresión con esteroides al alta/1 mes. Valores: 0=NO; 1=SI

is_ca: Si recibía inmunosupresión con ciclosporina al alta/1 mes. Valores: 0=NO; 1=SI

is_fk: Si recibía inmunosupresión con tacrolimus al alta/1 mes. Valores: 0=NO; 1=SI

is_mtor: Si recibía inmunosupresión con inhibidores del complejo mTOR al alta/1 mes. Valores: 0=NO; 1=SI

is_mmf: Si recibía inmunosupresión con micofenolato al alta/1 mes. Valores: 0=NO; 1=SI

reth: Si recibió un segundo injerto hepático. Valores: 0=No / 1=Sí

fecha_retx: Fecha en que se realizó el trasplante hepático.(dd/mm/aaaa)

status_vital: Estado vital en la fecha de ultimo control. Valores: 1=Vivo ; 2=Exitus ; 3=Pérdida de seguimiento

fecha_uc: fecha de último control y/o de exitus (dd/mm/aaaa)

causa_exitus: Causa de muerte. Campo abierto.

otras_obs: Si el investigador desea añadir alguna información de interés. Campo abierto.

B) VARIABLES RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR VHC

gen_vhc: Genotipo del VHC Genotipo VHC. Valores: 1,2,3,4, no tipable (8), desconocido (9). Añadir Subtipo si conoce.

tto_vhc_pre: Tratamiento contra el VHC pretrasplante. Valores: 1=Si; 0=NO; 9=Desconocido

pauta_tto_vhc: Fármacos utilizados para el tratamiento del VHC post-trasplante

dosis_ifn: Dosis inicial de interferon

dosis_rbv: Dosis inicial de ribavirina

criterio_80: Si el paciente ha cumplido la regla del 80/80/80. Valores: 1=SI; 0=NO; 9=Desconocido

motivo_fin_tto: Motivo de finalización de tratamiento contra VHC Pretrasplante. Valores: Efectos Adversos; Falta Eficacia; Abandono por paciente; Desconocido; Otra causa (especificar)

rna_preth: ARN del VHC previo al trasplante hepático. Valores: 1=Positivo; 0=Negativo

tto_vhc: Tratamiento VHC post-trasplante. Valores: 1=Sí ;2=No; 9=Desc

fecha_tto_vhc: Fecha de inicio del tratamiento contra el VHC post-trasplante. (dd/mm/yyyy)

is_tto_vhc: Pauta inmunosupresora en el momento de inicio del tratamiento para el VHC. Campo abierto.

epo: Si el paciente recibió eritropoyetina o darbopoetina. Valores (0=No; 1=Sí)

fecg: Si el paciente recibió factores estimulantes de colonias (G-CSG/Filgrastim). Valores: 0=No; 1=Sí.

motivo_fin_ttovhc: Motivo de fin de tratamiento del VHC. Valores: Efectos Adversos; Falta Eficacia; Abandono por paciente; Desconocido; Otra causa (especificar); Muerte.

rvv_vhc: Si el paciente presentó respuesta virológica rápida (ARN VHC indetectable a las 4 semanas). Valores: 0=No; 1=Sí; 9=ND

rvp_vhc: Si el paciente presentó respuesta virológica precoz (ARN VHC -2 logs a las 12 semanas). Valores 0=No; 1=Sí; 9=ND

rvf_vhc: si el paciente presentó respuesta virológica al final del tratamiento (RNA VHC indetectable). Valores: 0=No; 1=Sí; 9=ND

rvs_post: Si el paciente alcanzó respuesta virológica sostenida en el tratamiento post-TH. Valores 1=Sí; 0=No; 9=ND

r_bioq: Si el paciente alcanzó respuesta bioquímica. Valores 1=Si; 0=NO; 9=ND

alt_pre: Valores de ALT previos al tratamiento frente al VHC

ast_pre: Valores de AST previos al tratamiento frente al VHC

alt_post: Valores de ALT posteriores al tratamiento frente al VHC

ast_post: Valores de AST posteriores al tratamiento frente al VHC

tto_mant: Si el paciente mantuvo tratamiento de mantenimiento para el VHC.

Valores: 1=SI; 0=NO

fecha_inimant: Fecha de inicio de tratamiento de mantenimiento (dd/mm/aaaa)

fecha_finmant: Fecha de fin de tratamiento de mantenimiento (dd/mm/aaaa)

dosis_mant: Dosis de interferón utilizada para el tratamiento de mantenimiento frente al VHC.

crit_finmant: Criterios de finalización del tratamiento de mantenimiento frente al VHC. Valores: Efectos Adversos; Falta Eficacia; Abandono por paciente; Desconocido; Otra causa (especificar); Muerte.

C) VARIABLES RELACIONADAS CON EL CARCINOMA HEPATOCELULAR

afp_le: Valores de alfafetoproteína (AFP) en el momento de entrada en LE (ng/ml)

fecha_afple: Fecha de valor de AFP en LE (dd/mm/aaaa)

afp_tx: Valores de alfafetoproteína (AFP) en el momento del trasplante (ng/ml)

fecha_afpth: Fecha de valor de AFP en el momento del TH (dd/mm/aaaa)

num_nodle: Número de nódulos en estudio por imágenes en el momento de entrada en LE.

tam_nod1le: Tamano del nódulo mayor en centímetros en el momento de entrada en LE.

tam_nod2le: Tamano del nódulo 2 en centímetros en el momento de entrada en LE.

tam_nod3le: Tamano del nódulo 3 en centímetros en el momento de entrada en LE.

tam_nod4le: Tamano del nódulo 4 en centímetros en el momento de entrada en LE.

grad_pvple: Gradiente de presión vena porta en la entrada a LE

tto_rfale: Tratamiento por radiofrecuencia (RFA) previo o en los primeros 3 meses de LE. Valores:0=no;1=si

fecha_inirfale: Fecha de inicio de tratamiento por RFA (dd/mm/aaaa)

num_rfale: Número de sesiones de RFA

res_rfale: Resultado del tratamiento por RFA. Valores: 1=mejoria; 2=curación; 3=estabilidad; 4=progresión; 9=ND

tto_ohle: Tratamiento por alcoholización previo o en los primeros 3 meses de LE. Valores:0=no;1=si

fecha_iniohle: Fecha de inicio de tratamiento por alcoholización (dd/mm/aaaa)

num_ohle: Número de sesiones de alcoholización

res_ohle: Resultado del tratamiento por alcoholización. Valores: 1=mejoria; 2=curación; 3=estabilidad; 4=progresión; 9=ND

tto_tacele: Tratamiento por quimioembolización previo o en los primeros 3 meses de LE. Valores:0=no;1=si

fecha_initacele: Fecha de inicio de tratamiento por quimioembolización (dd/mm/aaaa)

num_tacele: Número de sesiones de quimioembolización

res_tacele: Resultado del tratamiento por quimioembolización. Valores: 1=mejoría; 2=curación; 3=estabilidad; 4=progresión; 9=ND

tto_otrosle: Otros tratamientos de CHC previo o en los primeros 3 meses de LE. Valores:0=no;1=si

fecha_otrosle: Fecha de inicio de tratamiento por quimioembolización (dd/mm/aaaa)

num_otrosle: Número de sesiones de otros tratamientos

res_otrosle: Resultado de otros tratamientos. Valores: 1=mejoría; 2=curación; 3=estabilidad; 4=progresión; 9=ND

num_nodle3: Número de nódulos en estudio por imágenes si permanencia > 3meses.

tam_nod1le3: Tamano del nódulo mayor en centímetros si permanencia > 3meses

tam_nod2le3: Tamano del nódulo 2 en centímetros si permanencia > 3meses.

tam_nod3le3: Tamano del nódulo 3 en centímetros si permanencia > 3meses.

tam_nod4le3: Tamano del nódulo 4 en centímetros si permanencia > 3meses.

tto_rfale3: Tratamiento por radiofrecuencia (RFA) si permanencia en LE > de 3 meses. Valores:0=no;1=si

fecha_inirfale3: Fecha de inicio de tratamiento por RFA (dd/mm/aaaa)

num_rfale3: Número de sesiones de RFA si permanencia en LE > de 3 meses

res_rfale3: Resultado del tratamiento por RFA si permanencia en LE > de 3 meses . Valores: 1=mejoría; 2=curación; 3=estabilidad; 4=progresión; 9=ND

tto_ohle3: Tratamiento por alcoholización si permanencia en LE > de 3 meses. Valores:0=no;1=si

fecha_iniohle3: Fecha de inicio de tratamiento por alcoholización si permanencia en LE > de 3 meses (dd/mm/aaaa)

num_ohle3: Número de sesiones de alcoholización si permanencia en LE > de 3 meses

res_ohle3: Resultado del tratamiento por alcoholización si permanencia en LE > de 3 meses. Valores: 1=mejoría; 2=curación; 3=estabilidad; 4=progresión; 9=ND

tto_tacele3: Tratamiento por quimioembolización si permanencia en LE > de 3 meses. Valores:0=no;1=si

fecha_initacele3: Fecha de inicio de tratamiento por quimioembolización si permanencia en LE > de 3 meses (dd/mm/aaaa)

num_tacele3: Número de sesiones de quimioembolización si permanencia en LE > de 3 meses

res_tacele3: Resultado del tratamiento por quimioembolización si permanencia en LE > de 3 meses. Valores: 1=mejoría; 2=curación; 3=estabilidad; 4=progresión; 9=ND

tto_otrosle3: Otros tratamientos de CHC si permanencia en LE > de 3 meses. Valores:0=no;1=si

fecha_otrosle3: Fecha de inicio de tratamiento por quimioembolización si permanencia en LE > de 3 meses (dd/mm/aaaa)

num_otrosle3: Número de sesiones de otros tratamientos si permanencia en LE > de 3 meses

res_otrosle3: Resultado de otros tratamientos si permanencia en LE > de 3 meses. Valores: 1=mejoría; 2=curación; 3=estabilidad; 4=progresión; 9=ND

chc_ap: Hepatocarcinoma confirmado en explante hepático. Valores: 0=no;1=si

chc_apin: Hepatocarcinoma incidental en explante hepático. Valores: 0=no;1=si

num_nodap: Número de nodulos de chc en explante hepático.

tam_nodap1: Tamaño del nódulo mayor en centímetros en explante hepático

tam_nodap2: Tamaño del nódulo 2 en centímetros en explante hepático

tam_nodap3: Tamaño del nódulo 3 en centímetros en explante hepático

tam_nodap4: Tamaño del nódulo 4 en centímetros en explante hepático

edmondson: Grade de diferenciación histológica del CHC en el explante hepático según clasificación de Edmondson. Valores: 1=bien diferenciado; 2=moderadamente diferenciado; 3=pobremente diferenciado; 4=indiferenciado

micro_ap: Presencia de invasión microvascular en explante. Valores: 0=no;1=si

macro_ap: Presencia de invasión macrovascular en explante. Valores: 0=no;1=si

sate_ap: Presencia de satelitos en explante. Valores: 0=no;1=si

necro_ap: Porcentaje de necrosis en los nódulos hepáticos del explante.

obs_ap: Observaciones de interés según el investigador. Campo abierto

re_hccin: Recidiva del CHC en el injerto. Valores: 0=no;1=si

fecha_rein: Fecha de la recidiva en el injerto (dd/mm/aa)

num_nodre: Número de nódulos de recidiva de CHC en el explante hepático.

tam_nodre1: Tamaño del nódulo mayor en centímetros de la recidiva en el explante hepático.

tam_nodre2: Tamaño del nódulo 2 en centímetros de la recidiva en explante hepático

tam_nodre3: Tamaño del nódulo 3 en centímetros de la recidiva en explante hepático

tam_nodre4: Tamaño del nódulo 4 en centímetros de la recidiva en explante hepático

re_hccext: Recidiva extrahepática del CHC. Valores: 0=no;1=si

fecha_reext: Fecha de la recidiva extrahepática (dd/mm/aa)

loc_rec: Localización de la recidiva extrahepática

tto_locre: Tratamiento local de recidiva. Valores: 0=no;1=si

tto_rfare: Tratamiento de la recidiva con Radiofrecuencia. Valores: 0=no;1=si

tto_ohre: Tratamiento de la recidiva con Alcoholización. Valores: 0=no;1=si

tto_tacere: Tratamiento de la recidiva por Quimioembolización. Valores: 0=no;1=si

otro_ttore: Otros tratamientos para la recidiva. Especificar

fecha_inttore: Fecha de inicio de tratamiento de la recidiva (dd/mm/aaaa)

num_ttore: Número de sesiones de tratamiento de la recidiva

res_ttore: Resultado del tratamiento de la recidiva. Valores: 1=mejoría; 2=curación; 3=estabilidad; 4=progresión

tto_mtorre: Tratamiento sistémico de la recidiva del CHC con Inhibidor mTOR. Valores: 0=No; 1=Sí

tto_mtorresp: Especificar pauta y dosis de tratamiento con mTOR.

fecha_inimtorre: Fecha de inicio de tratamiento con mTOR. (dd/mm/aaaa)

fecha_finmtorre: Fecha de fin de tratamiento con mTOR. (dd/mm/aaaa)

tto_sorare: Tratamiento sistémico de la recidiva CHC con Sorafenib. Valores: 0=No; 1=Sí

tto_sorarep: Especificar pauta y dosis de tratamiento de la recidiva CHC con sorafenib.

fecha_inisorare: Fecha de inicio de tratamiento con sorafenib. (dd/mm/aaaa)

fecha_finsorare: Fecha de fin de tratamiento consorafenib. (dd/mm/aaaa)

tto_sistotro: Otro tratamiento sistémico de la recidiva del CHC. Valores: 0=No; 1=Sí

tto_sistotroesp: Especificar otro tratamiento sistémico de la recidiva CHC

tto_otrore: Especificar pauta y dosis de otro tratamiento de la recidiva CHC.

fecha_iniotrore: Fecha de inicio de otro tratamiento para recidiva CHC. (dd/mm/aaaa)

fecha_finotrore: Fecha de fin de otro tratamiento para recidiva CHC. (dd/mm/aaaa)

D) VARIABLES RELACIONADAS CON NEOPLASIAS DE NOVO

denovo_neo: Neoplasia post-trasplante hepático. Valores: No=0; Si=1; No datos=9

tipo_denovo1: Localización y/o tipo de neoplasia

esp_denovo1: Especificar estirpe histológica

fecha_dxneo1: Fecha diagnóstico de neoplasia *de novo* (dd/mm/yyyy)

estadiaje1: Indicar el estadio de la neoplasia *de novo* en el momento del diagnóstico

tipo_denovo2: Localización y/o tipo de neoplasia de una segunda neoplasia *de novo*

esp_denovo2: Especificar estirpe histológica de la segunda neoplasia

fecha_dxneo2: Fecha diagnóstico de la segunda neoplasia *de novo* (dd/mm/yyyy)

estadiaje2: Indicar el estadio de la segunda neoplasia *de novo* en el momento del diagnóstico

11.2. Manuales de investigador del estudio estudio FIPSE de pacientes con y sin infección por VIH trasplantados hepáticos en España (2002-2012)

11.2.1. Manual del CRD de pacientes en lista de espera

11.2.2. Manual del CRD de pacientes trasplantados

11.2.3. Manual del Sub-CRD de pacientes con tratamiento para VHC

11.3. Comentarios de los revisores de la segunda revisión del manuscrito del Capítulo 3 aceptado con cambios menores en *Hepatology*.

Editor(s)' Comments to Author:

We apologize for not including this request with the first review. However, we feel it is an issue that the authors can readily address and would increase the value of the manuscript to the readership.

You have a unique opportunity to provide additional insights into the role of HIV per se in HCC recurrence post-LT but including a sub-analysis of predictors of HCC recurrence AMONG HIV patients. This allows the reader to see whether any HIV specific factors - CD4 count, HIV viral detection, history of OI/ONs, etc) and IMS-specific factors appear to influence outcomes among those with HIV. While the sample size and number of HCCs will prevent multivariate analysis, at least in univariate or stratified analyses can be presented. Please provide these additional analyses and discuss relevant findings.

Reviewer(s)' Comments to Author:

Reviewer: 1

Comments to the Author

I believe that the authors have addressed the comments to the best of their ability in this study without a standard post-transplant surveillance protocol. The results will be of significant value to the hepatology and transplant fields. One additional comment is that it's somewhat unusual to keep all variables with $p < 0.10$ in the multivariable model, especially when just the ones with $p < 0.05$ are actually listed in that column of the table. If this is how the model will be presented in the final version, I would have footnotes in the table that reflect what these variables are being adjusted for or report the data for these variables in the table as well even if not significant. Finally, I think with only 44 patients with recurrence, one limitation that could be noted is that although this is a relatively large multicenter cohort, it is probably underpowered for multivariable analysis for factors predictive of recurrence.

Reviewer: 2

Comments to the Author

This is a large study of HIV HCC patients, mostly HCV co-infected (matched to HIV negative patients) undergoing liver transplant. It is multi center so many details are not described or not available. The authors show that there was no impact of HIV on outcome and comment in the discussion that they were not able to study the effect of HIV on drop out rates pre-transplant.

