

Trasplante renal en pacientes infectados por el VIH

Joan-Carles Trullás^a, José M. Miró^a, Guillermina Barril^b, Silvia Ros^c, Francisco-Javier Burgos^d, Asunción Moreno^a, Auxiliadora Mazuecos^e, Ricardo Álvarez-Vijande^a, Federico Oppenheimer^a, M. Carmen Sánchez^c, José L. Blanco^a, Montserrat Tuset^a, Julián Torre-Cisneros^f, Rosa Polo^g, Juan González^c y el Grupo de Trabajo del Trasplante Renal en pacientes infectados por el VIH en España (GTTRVIH)*

^aHospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona. ^bHospital La Princesa, Madrid y Comisión de la "Guía de Actuación ante Enfermedades Viricas en Hemodiálisis" de la Sociedad Española de Nefrología. ^cHospital Universitario La Paz, Madrid. ^dHospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. ^eHospital Puerta del Mar, Cádiz. ^fHospital Reina Sofía, Córdoba. ^gSecretaría Plan Nacional del Sida, Ministerio de Sanidad y Consumo, España.

IDIBAPS: Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer.

La prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en pacientes en terapia renal sustitutiva (TRS) es muy variable, pero de forma global se estima que en Europa es del 1% y en Estados Unidos del 1,5%. La supervivencia de estos pacientes en TRS también ha mejorado notablemente con la introducción de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). La experiencia acumulada en la era del TARGA en trasplante renal en pacientes infectados por el VIH en Estados Unidos indica que la supervivencia a los 3 años es similar a la de los pacientes sin infección por el VIH, con un buen control virológico e inmunológico de la infección por el VIH bajo TARGA y sin presentar mayor número de infecciones oportunistas y/o tumores. Los criterios de selección de pacientes infectados por el VIH que han utilizado los diferentes grupos de trasplante han sido: ausencia de manifestaciones oportunistas previas, tener una cifra de linfocitos CD4⁺ superior a 200 cél./μl y una carga viral del VIH suprimible con TARGA. En España, donde la mayoría de pacientes eran antiguos drogadictos, para el trasplante hepático se exigiría además una abstinencia de heroína y cocaína de 2 años de duración, y el paciente podía estar en el programa de metadona. Los principales problemas detectados en el período postrasplante son las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los antirretrovirales y los inmunosupresores, el manejo de la coinfección por el virus de la hepatitis C y la elevada tasa de rechazo. En España se han realizado hasta la fecha siete trasplantes renales, con buena evolución del paciente y del injerto y sin progresión de la infección por el VIH.

Palabras clave: Trasplante renal. Diálisis. Infección por el VIH. Tratamiento antirretroviral. Infección por el VHC.

Correspondencia: Dr. J.M. Miró.
Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona, España.
Correo electrónico: jmmiro@ub.edu

Manuscrito recibido el 18-3-2005; aceptado el 18-3-2005.

*Al final del artículo se ofrece la relación de miembros del GTTRVIH.

Renal transplantation in patients with HIV infection

The prevalence of human immunodeficiency virus (HIV) infection among patients under renal replacement therapy varies, with estimates of 1% for Europe and 1.5% for the United States. Survival in HIV infected individuals receiving renal replacement therapy has improved since the introduction of high activity antiretroviral therapy (HAART). Current experience in renal transplantation in HIV-infected patients in the United States indicates that the three-year survival rate is similar to that of HIV-negative transplant recipients, with virological and immunological control of the infection by HAART and no increase in the number of opportunistic infections or tumors. The criteria for selecting renal transplantation candidates in this population are the following: no aids-defining events, CD4 cells > 200 cells/μl and undetectable viral load under HAART. In Spain, where most of these patients are former drug abusers, a two-year period of abstinence from cocaine and heroine abuse is also required, although patients can be participating in the methadone program. The main problems in the post-transplantation period have been interactions between HAART and immunosuppressive drugs, management of hepatitis C virus (HCV) coinfection and the high rate of acute rejection. To date, seven such renal transplantations have been performed in Spain, with favorable patient and graft survival and no progression to aids.

Key words: Renal transplantation. Dialysis. HIV infection. HAART. HCV infection.

Introducción

Hasta hace unos años la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituía una contraindicación absoluta para la realización de cualquier tipo de trasplante. El temor a que la inmunosupresión necesaria en el período postrasplante para evitar el rechazo pudiera acelerar la progresión a sida o incrementar el riesgo de infecciones oportunistas hacía desestimar esta medida¹.

A partir de 1996 y tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) el curso clínico de la infección por el VIH ha cambiado de forma significativa, con un descenso de la morbilidad por procesos oportunistas y de la mortalidad global de los pacientes con sida². Esta mejoría en el pronóstico ha hecho que exista una mayor mortalidad por enfermedad orgánica terminal que por infecciones oportunistas o neoplasias asociadas al sida²⁻⁴.

A diferencia de la insuficiencia hepática terminal, en el que la única alternativa es el trasplante hepático, en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) existe también la posibilidad de terapia renal sustitutiva (TRS). Probablemente por este y otros motivos existe más experiencia en trasplante hepático que renal en pacientes infectados por el VIH. La experiencia en trasplante hepático en España ha sido recientemente comunicada, con unos resultados a corto y medio plazo favorables⁵.

Es necesario un nuevo planteamiento en el tratamiento a largo plazo de los pacientes infectados por el VIH y ERCA, de tal manera que en la actualidad la infección por el VIH ha dejado de ser una contraindicación formal para el trasplante renal⁴. Los objetivos de este trabajo son los siguientes: conocer cuál es la situación de los pacientes infectados por el VIH que están en TRS (causas de ERCA, prevalencia y supervivencia) y revisar la experiencia que existe hasta la fecha en trasplante renal en pacientes infectados por el VIH antes y después de la introducción del TARGA.

ERCA y TRS en el paciente infectado por el VIH

Enfermedad renal crónica e infección por el VIH

Una tercera parte de los enfermos con sida o portadores del VIH desarrollan algún tipo de lesión renal, ya sea por enfermedades no relacionadas con el VIH o por otras directamente relacionadas con esta infección. Pueden desarrollar enfermedad renal por causas diagnosticadas previamente al VIH como diabetes, nefroangiosclerosis, poliquistosis renal, o más comúnmente relacionada con el consumo de heroína u otras drogas o con la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o C (VHC). Se han descrito tres tipos de nefropatía estrechamente relacionada con la infección por el VIH: la nefropatía asociada al VIH, las glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos y las microangiopatías trombóticas⁶.

La nefropatía asociada al VIH es la causa global más común de enfermedad renal crónica en pacientes infectados por el VIH^{7,8}. En Estados Unidos es la tercera causa en pacientes de raza negra de entre 20 y 64 años⁸. La prevalencia de nefropatía asociada al VIH en la población infectada por el VIH oscila entre el 1 y el 10%, según las características de la población estudiada⁹. En Europa la incidencia es menor que en Estados Unidos y afecta sobre todo a varones descendientes de raza africana. Aparece como una complicación tardía en el curso de la infección por el VIH y su curso clínico suele ser rápido con progresión a ERCA en 3-4 meses. Con la introducción del TARGA el curso clínico está mejorando.

Prevalencia de la infección por el VIH en pacientes con ERCA y TRS

La seroprevalencia de infección por el VIH en las unidades de hemodiálisis es muy variable entre los diferentes países y también dentro de un mismo país, dependiendo de la localización geográfica de la unidad de hemodiálisis y de la demografía de los pacientes que se tratan en cada unidad. Las diferentes encuestas publicadas en los años ochenta y principios de los noventa, muestran un rango muy amplio, desde el 0% en unidades de hemodiálisis de países como Japón hasta el 39% en algunas unidades de hemodiálisis en Brooklyn (Nueva York, EE.UU.)¹⁰. En Europa se estimó en 0-5%¹⁰ y los Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) estudiaron en el año 2000 la prevalencia en los centros de hemodiálisis de Estados Unidos. Los resultados mostraron un aumento constante del número de pacientes infectados por el VIH en hemodiálisis, desde el 0,3% en 1985 hasta el 1,5% en 1992, manteniéndose después estable en el 1,4-1,5% hasta el año 2000. Se estima que los pacientes infectados por el VIH constituyen menos del 1% del total de pacientes que están en TRS^{10,11}.

Supervivencia de los pacientes con infección por el VIH en TRS

El pronóstico de los pacientes infectados por el VIH y TRS depende más del estado de la infección por el VIH que de la naturaleza de la lesión renal. El pronóstico ha ido mejorando de forma progresiva a lo largo de las dos últimas décadas.

En la década de los años ochenta la mayoría de pacientes infectados por el VIH en ERCA presentaban un estado avanzado de la infección y una supervivencia media muy corta, entre un mes y 13,2 meses¹²⁻¹⁵. Muchos de estos pacientes presentaban caquexia y malnutrición, y las principales causas de muerte eran infecciones oportunistas y/o enfermedades malignas¹⁶. En esta misma época, el pronóstico era significativamente mejor en los pacientes con infección por el VIH asintomática y en programa de hemodiálisis, con una media de supervivencia aproximada de 16 meses^{13,15}.

En la década de los años noventa hubo estudios que pusieron de manifiesto un progresivo aumento de supervivencia con medias de supervivencia de 15 meses¹⁷, 22 meses¹⁸ y hasta 57 meses¹⁹. Son varios los factores que contribuyeron a mejorar el pronóstico de estos pacientes en hemodiálisis: mejor soporte nutricional, mejoras en la propia diálisis, corrección de la anemia con eritropoyetina y el inicio del tratamiento antirretroviral y la profilaxis de las infecciones oportunistas. A consecuencia de ello, en Estados Unidos, mientras la incidencia de pacientes infectados por el VIH en TRS estaba disminuyendo progresivamente, la prevalencia de estos siguió aumentando¹⁰. A pesar de esta mejoría en la supervivencia a lo largo de 10 años, al comparar la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH en hemodiálisis (la mayoría de ellos jóvenes) con la de la población general en programa de hemodiálisis (sin infección por el VIH) se vio que seguía siendo significativamente menor en el grupo de infectados por el VIH, incluso cuando la población general era de edad más avanzada y con una elevada prevalencia de diabetes^{10,20,21}.

Existen algunos estudios que evidencian una correlación entre la cifra de linfocitos CD4+ y la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH en hemodiálisis, siendo mayor la supervivencia cuanto mayor es la cifra de

TABLA 1. Trasplante renal en pacientes infectados por el VIH en la era anterior al TARGA

Autor	Año	Número	Donante	Seguimiento*	Evolución
Feduska et al ²⁹	1980	2	Cadáver	44,5	2 muertos
Kumar et al ³⁰	1982	1	Donante vivo	8	1 muerto
Imbasciati et al ³¹	1982	1	Cadáver	50	1 muerto
Milgrom et al ³²	1982	1	Cadáver	19	1 muerto
Lang et al ³³	1983	1	Cadáver	17	1 vivo
Poli et al ³⁴	1984	5	Cadáver	51	4 vivos; 1 muerto
Erice et al ³⁵	1984	2	Cadáver	74,5	2 vivos
Prompt et al ³⁶	1984	2	Cadáver	26,5	2 muertos
L'age-Stehr et al ³⁷	1984	1	Cadáver	74	1 muerto
Schwarz et al ³⁸	1984	4	Cadáver	69,2	2 vivos; 2 muertos
Margreiter et al ³⁹	1984	1	Cadáver	69	1 vivo
Briner et al ⁴⁰	1984	1	Cadáver	48	1 muerto
Simonds et al ⁴¹	1985	2	Cadáver	23	2 muertos
Bowen et al ⁴²	1986	1	Cadáver	31	1 vivo
Ward et al ⁴³	1986	1	Cadáver	31	1 vivo
Tzakis et al ⁴⁴	1990	5	Cadáver	33	4 vivos; 1 muerto
Carbone et al ⁴⁵	1988	2	1 Donante vivo/1 cadáver	31,5	2 muertos
Kerman et al ⁴⁶	1987	2	Cadáver	27,5	1 vivo; 1 muerto
Ahuja et al ⁴⁷	1997	1	Cadáver	109	1 muerto
Global	1980-1997	36	2 Donantes vivos/34 Cadáveres	44 (8-109)	17 vivos/19 muertos

*Media en meses.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

Modificada de Schwarz et al²⁸.

linfocitos CD4⁺^{7,22-24}. Otros estudios han sugerido una mayor supervivencia de los pacientes que estaban bajo TARGA en comparación con los que no recibían TARGA^{7,21,23-26}.

La mayoría de datos sobre supervivencia de los pacientes infectados por el VIH en ERCA proceden de Estados Unidos (donde las causas de ERCA en estos pacientes son distintas respecto a Europa) y además pocos de ellos son de la era TARGA, existiendo escasa información al respecto en nuestro país.

Experiencia con el trasplante renal en el paciente infectado por el VIH antes del TARGA (antes de 1996)

En la era anterior al TARGA se pueden extraer datos que sugieren que el trasplante renal tuvo un pronóstico subóptimo, pero no del todo decepcionante^{2,27}. En la tabla 1 se describen los casos trasplantados en este período²⁸⁻⁴⁷. Casi todos los casos proceden de cadáver y hay muy pocos casos de donante vivo. Hasta mediados de los años noventa, muchos trasplantes en pacientes infectados por el VIH se realizaron sin conocer bien el estado virológico e inmunológico del paciente. Además muchos de los pacientes se infectaron por el VIH como consecuencia del propio trasplante o debido a transfusiones de sangre y/o hemoderivados en el postrasplante. Los receptores acortaban la progresión a sida en comparación con los no trasplantados, y la supervivencia era menor que en los trasplantados sin infección por el VIH⁴⁸. La mortalidad era directamente atribuible al sida y las infecciones oportunistas⁴⁹.

El estudio más representativo de la era anterior a TARGA fue publicado por Swanson et al⁴⁸. Se estudió una cohorte histórica de 63.210 receptores de trasplante renal de cadáver realizados en Estados Unidos entre 1987 y 1997. Del total de pacientes, 32 (0,5%) presentaban serología para infección por el VIH en el momento del trasplante. La

TABLA 2. Porcentaje de supervivencia a los 3 años (del paciente y del injerto) en receptores de trasplante renal en Estados Unidos en pacientes infectados por el VIH (antes y después del TARGA)

Supervivencia a los 3 años	1987-1997*		1996-2001**	
	USRDS (n = 63.210)	VIH+ (n = 32)	USRDS (n = 27.851)	VIH+ (n = 47)
Del paciente	88	83	87,2	95,7
Del injerto	73	53	93,2	97,9

*Modificada de Swanson et al⁴⁸.**Modificada de Abbott et al⁵⁸.

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; USRDS: United States Renal Data System.

supervivencia a 3 años de los pacientes y del injerto era significativamente menor en los pacientes infectados por el VIH (injerto, 53%; paciente, 83%) en comparación con la población sin infección por el VIH (injerto, 73%; paciente, 88%). En el análisis multivariante ser portador de la infección por el VIH se asoció de forma independiente a la mortalidad del paciente y a una menor supervivencia del injerto (tabla 2). Es importante subrayar que la mayoría de estos pacientes no recibían TARGA y en muchos casos no existía información inmunológica ni virológica^{50,51}.

Experiencia con el trasplante renal en el paciente infectado por el VIH en la era del TARGA (1996-2004)

Se han publicado casos aislados, pequeñas series de casos y estudios retrospectivos con buenos resultados a corto y medio plazo (tablas 3 y 4). En esta época hay más casos de trasplante renal de donante vivo que en la era pre-TARGA. Los criterios de selección de pacientes utilizados

TABLA 3. Trasplante renal en pacientes infectados por el VIH después del TARGA

Autor	Año	Número	Donante	Seguimiento*	Evolución
Kuo y Stock ²	1999	2	ND	6-36	2 vivos
Stock et al ³	2000	6	2 donante vivo/4 cadáver	1-17	6 vivos
Roland et al ^{27,55}	2002	26	ND	10	24 vivos; 2 muertos
Toso et al ⁴⁹	2003	1**	Cadáver	24	1 vivo
Kumar et al ⁵²	2002	12	ND	12	12 vivos
Stock et al ⁵⁴	2003	10	4 donante vivo/6 cadáver	12	10 vivos
Mazuecos et al (comunicación personal)	2005	3	Cadáver	2-38	3 vivos
Burgos (comunicación personal)	2005	3	ND	3-45	3 vivos
Oppenheimer (comunicación personal)	2005	1	Cadáver	2	1 vivo

*Media o rango en meses.

**Reno-pancreático.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; ND: no disponible.

TABLA 4. Trasplante renal en 26 pacientes infectados por el VIH

Evolución del trasplante renal en 26 pacientes infectados por el VIH	
Media de seguimiento	314 días (rango: 3-1.696)
Muertes	2 pacientes
Infecciones oportunistas	1 caso (esofagitis por <i>Candida</i>)
Recuento CD4+ (media)	Basal: 441/ μ l Postrasplante: 436/ μ l (rango: 3-975/ μ l)
ARN del VIH en plasma (media)	Basal: < 50 copias/ml Postrasplante: < 50 copias/ml (rango: 50-533)
Retrasplante	Ninguno
Pérdida del injerto	3 casos (2 rechazos; 1 trombosis)
Total rechazos	38%
Supervivencia al año del injerto y del paciente en comparación con la base de datos de UNOS	
Supervivencia al año	UNOS-infectados por el VIH (n = 14)
Del paciente	94,8%/97,6%-91%
Del injerto	89,4%/94,5%-71%

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; UNOS: United Network of Organ Sharing Database (Cadáver/Donante vivo).
Modificada de Roland⁵⁶.

por los diferentes grupos de trasplante fueron similares; ausencia de manifestaciones oportunistas definitivas de sida, recuento de linfocitos CD4+ > 200 cél./ μ l y carga viral plasmática del VIH indetectable.

Kuo y Stock² refieren que entre 1994-1999 se realizaron dos trasplantes en pacientes infectados por el VIH. La media de seguimiento varió entre 6 meses y 3 años, con una supervivencia del 100%.

Kumar et al⁵² presentan los resultados preliminares de un estudio prospectivo incluyendo 75 pacientes infectados por el VIH en ERCA. Se presentan las experiencias de 12 pacientes trasplantados, con una supervivencia del paciente y del injerto del 100% a los 6 y 12 meses de seguimiento postrasplante. Un 33% presentaron rechazo agudo con tratamiento satisfactorio en todos los casos. Los autores concluyen que la evolución al año es comparable a la de los pacientes sin infección por el VIH⁵³.

Stock et al³ presentan 6 casos de trasplante renal en pacientes infectados por el VIH y tras un período de seguimiento entre 4 y 70 semanas todos estaban vivos, con injerto renal funcional, mantenían una carga viral inde-

tectable, presentaban una cifra de linfocitos CD4+ entre 214 y 444, y sin evidencia de progresión clínica de la enfermedad. Los únicos datos desfavorables fueron la alta tasa de rechazo del injerto (4 de los 6). La misma serie de casos ampliada posteriormente a 10 pacientes⁵⁴, con una media de seguimiento de 380 días, mostró una supervivencia de paciente e injerto del 100% y una tasa de rechazo del 50% (5/10). Los pacientes seguían con TARGA después del trasplante, con una carga viral indetectable y una cifra de linfocitos CD4+ estable.

Roland et al^{10,55} en la Conferencia Mundial de Sida celebrada en Barcelona en el año 2002 presentaron la evolución de 26 trasplantes renales en pacientes infectados por el VIH⁵⁴. Se trata de la serie con más pacientes publicada hasta el momento (incluye algunos de los pacientes de la series anteriores de Kumar y Stock et al) y forma parte de un estudio multicéntrico que se está llevando a cabo para evaluar la seguridad y la eficacia de los trasplantes renales y hepático en pacientes infectados por el VIH⁵⁶ (tabla 4). La media de seguimiento fue de 314 días. Hubo dos muertes no relacionadas con la infección por el VIH. La cifra de linfocitos CD4+ en sangre se mantuvo estable durante el seguimiento (con una media de 436 cél./ μ l) y la carga viral del VIH indetectable en la mayoría de pacientes. Tres pacientes perdieron el injerto por rechazo o trombosis. La tasa de rechazo fue relativamente elevada (38%), y un seguimiento adicional de la misma cohorte mostró tasas de rechazo incluso superiores (aproximadamente el 70%). La explicación para justificar esta tasa elevada de rechazo es todavía incierta^{56,57}.

Abbott et al⁵⁸ publicaron recientemente un estudio de cohortes retrospectivo incluyendo receptores de trasplante renal de cadáver en Estados Unidos en el período 1996-2001. Del total de pacientes analizados (27.851 pacientes con serología válida para el VIH) el 0,2% presentaban serología al VIH positiva (47 pacientes). La supervivencia a los 3 años de los pacientes y del injerto en los infectados por el VIH era incluso mejor a la de los no infectados por el VIH (95,7 y 87,2%, respectivamente), no siendo estadísticamente significativa esta diferencia. En esta publicación existe un sesgo en el grupo de pacientes infectados por el VIH receptores de trasplante renal, ya que la mayoría de ellos era de raza blanca y en ningún caso la nefropatía asociada al VIH era la causa de ERCA. Por este motivo el grupo infectado por el VIH receptor de trasplante renal era menos representativo de la población general infectada por el VIH de Estados Unidos (tabla 2).

Las conclusiones que se pueden extraer del período TARGA son que con unos criterios de selección adecuados y previamente consensuados, la supervivencia a corto y medio plazo es similar en los pacientes infectados por el VIH que en los pacientes sin infección por el VIH, sin que el trasplante renal suponga una mayor progresión de la infección por el VIH (no ha existido mayor número de infecciones oportunistas ni neoplasias relacionadas con el sida). Es posible mantener un buen control virológico e inmunológico de la infección por el VIH mediante la administración de TARGA en el período postrasplante. Se ha observado una mayor tasa de rechazo del injerto en los pacientes infectados por el VIH.

Experiencia en España

En el año 2004 en España la Sociedad Española de Nefrología (SEN) ha realizado una encuesta para conocer la prevalencia de la infección por el VIH en pacientes bajo TRS; de un total de 4.962 pacientes en TRS, 57 presentaban infección por el VIH (prevalencia del 1,15%). En 40 de ellos se obtuvo un cuestionario clínico completo para poder valorar los criterios de trasplante renal y encuentran que 9 (22,5%) cumplirían los criterios españoles para ser incluidos en lista de espera para trasplante renal⁵⁹.

Hasta la actualidad sólo se ha publicado un caso de trasplante renal en un paciente infectado por el VIH en España realizado en el Hospital Puerta del Mar (Cádiz)⁶⁰. El mismo grupo de trasplante ha realizado otros dos trasplantes renales más (Mazuecos A, comunicación personal). Los tres trasplantes se realizaron en noviembre de 2001, marzo de 2004 y diciembre de 2004, en pacientes con infección por el VIH bien controlada bajo una pauta de TARGA que incluía inhibidores de la proteasa (IP). Los pacientes están vivos y con un injerto funcional a los 36, 11 y 2 meses de seguimiento, respectivamente. Ningún paciente ha presentado infecciones oportunistas y todos tienen una carga viral indetectable y una cifra de linfocitos CD4 > 300 células/μl. El tratamiento inmunosupresor utilizado incluía glucocorticoides, micofenolato mofetil y tacrolimus, y para reducir las interacciones con los IP, estos se cambiaron por inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) (nevirapina o efavirenz). Dos de los 3 pacientes presentaron un rechazo agudo.

También se han realizado tres trasplantes renales en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid, que a los 3, 11 y 45 meses de seguimiento, muestran una evolución satisfactoria del injerto en 2 casos y del paciente en todos ellos (Burgos FJ, comunicación personal) y un trasplante renal en el Hospital Clínic de Barcelona (F. Oppenheimer, comunicación personal) con buena evolución del injerto y del paciente a los 2 meses de seguimiento.

Criterios para la inclusión en lista de trasplante renal de pacientes infectados por el VIH

Hasta hace poco no existían unos criterios de inclusión unificados y cada grupo de trasplante utilizaba los suyos propios. En mayo de 2001 apareció publicado un primer documento de consenso del Comité de Práctica Clínica

TABLA 5. Criterios de trasplante renal dependientes de la infección por el VIH*

- | |
|---|
| A. Pacientes infectados por el VIH sin criterios de TARGA |
| – Cifra de linfocitos CD4 > 350 células/μl |
| B. Pacientes infectados por el VIH con criterios de TARGA |
| – No haber tenido sida (salvo tuberculosis, candidiasis o <i>Pneumocystis jirovecii</i>) |
| – Cifra de linfocitos CD4 > 200 células/μl |
| – Carga viral plasmática en el momento del trasplante < 200 copias/ml o tener opciones válidas de TARGA en el período postrasplante |
| C. Criterios generales y en relación con la conducta de riesgo |
| – Abstinencia de drogas (heroína y cocaína) durante al menos 2 años |
| – No consumo de alcohol al menos 6 meses |
| – Evaluación psiquiátrica/psicológica favorable |
| – Comprender la técnica y las obligaciones que el trasplante comporta |
| – Tener apoyo familiar y social |
| – En mujeres que no están embarazadas |

*Si un paciente incluido en la lista deja de cumplir los criterios citados, se excluirá temporalmente de ella y se incluirá de nuevo cuando los cumpla. VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

de la Sociedad Americana de Trasplante en el que se recogen los criterios de deben cumplir estos pacientes para acceder al trasplante renal⁶¹ (tabla 5). En España, la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en colaboración con los Grupos de Estudio de Sida (GESIDA) y del Trasplante (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la OCATT y la Secretaría del Plan Nacional del Sida han consensado unos criterios que se publican en este mismo número de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA⁶².

Relacionados con la enfermedad renal que motiva el trasplante

Se seguirán los mismos criterios empleados en pacientes sin infección por el VIH.

Relacionados con la infección por el VIH

Criterios clínicos

No haber padecido previamente enfermedades definitivas de sida por mayor riesgo de que estas se reactivasen. Se consideran excepciones a este criterio el antecedente de candidiasis esofágica, de tuberculosis y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* ya que son infecciones oportunistas que se pueden tratar y prevenir^{27,63}.

Criterios inmunológicos

Se ha acordado que la cifra de linfocitos CD4+ debe ser superior a 200 células/μl (la mayoría de infecciones oportunistas aparecen cuando la cifra de linfocitos CD4+ < 200 células/μl)⁶⁴.

Criterios virológicos

En los pacientes en ERCA en espera de trasplante renal la carga viral del VIH debe ser indetectable. A diferencia de los pacientes con insuficiencia hepática terminal en espera de trasplante hepático, que con frecuencia tienen intolerancia o toxicidad relacionada con TARGA, los pa-

TABLA 6. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal, hemodiálisis y diálisis peritoneal⁶⁵⁻⁶⁸

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	HD/DP
ITIAN		
Abacavir	No requiere ajuste de dosis Evitar en ERCA por falta de experiencia	Evitar en ERCA por falta de experiencia
Didanosina Formulación clásica en comprimidos tamponados*	≥ 60 kg Cl ≥ 60 : 200 mg b.i.d. o 400 mg q.d. Cl 30-59: 100 mg b.i.d. o 200 mg q.d. Cl 10-29: 150 mg q.d. Cl < 10: 100 mg q.d.	HD/DP: los días de la HD, administrar post-HD/DP (no requiere suplemento)
	< 60 kg Cl ≥ 60 : 125 mg b.i.d. o 250 mg q.d. Cl 30-59: 75 mg b.i.d. o 150 mg q.d. Cl 10-29: 100 mg q.d. Cl < 10: 75 mg q.d.	HD/DP: los días de la HD, administrar post-HD/DP (no requiere suplemento)
Didanosina en cápsulas entéricas	≥ 60 kg Cl ≥ 60 : 400 mg q.d. Cl 30-59: 200 mg q.d. Cl 10-29: 125 mg q.d. Cl < 10: 125 mg q.d.	HD/DP: los días de la HD, administrar post-HD/DP (no requiere suplemento)
	< 60 kg Cl ≥ 60 : 250 mg q.d. Cl 30-59: 125 mg q.d. Cl 10-29: 125 mg q.d. Cl < 10: no se recomienda	HD/DP: no se recomienda
Emtricitabina	Cl ≥ 50 : 200 mg cada 24 h Cl 30-49: 200 mg cada 48 h Cl 15-29: 200 mg cada 72 h Cl < 15: 200 mg cada 96 h Truvada®: no administrar a pacientes con Cl < 30 ml/min	HD: 200 mg cada 96 h (los días de la HD, administrar post-HD) Truvada®: no administrar a pacientes en HD
Estavudina	≥ 60 kg Cl ≥ 50 : 40 mg b.i.d. Cl 26-49: 20 mg b.i.d. Cl 10-25: 20 mg q.d. Cl < 10: 20 mg q.d.	HD: 20 mg q.d. (los días de la HD, administrar post-HD)
	< 60 kg Cl ≥ 50 : 30 mg b.i.d. Cl 26-49: 15 mg b.i.d. Cl 10-25: 15 mg q.d. Cl < 10: 15 mg q.d.	HD: 15 mg q.d. (los días de la HD, administrar post-HD)
Lamivudina <i>Nota:</i> ajustes de dosis para la indicación de infección por el VIH	Cl ≥ 50 : 150 mg b.i.d. o 300 mg q.d. Cl 30-49: 150 mg q.d. Cl 15-29: 100 mg q.d. (primera dosis 150 mg) Cl 5-14: 50 mg q.d. (primera dosis 150 mg) Cl < 5: 25 mg q.d. (primera dosis 50 mg)	HD: 25 mg q.d. (primera dosis 50 mg) (los días de la HD, administrar post-HD)
Zalcitabina	Cl ≥ 40 : 0,75 mg t.i.d. Cl 10-40: 0,75 mg b.i.d. Cl < 10: 0,75 mg q.d.	HD: 0,75 mg q.d. (los días de la HD, administrar post-HD)
Zidovudina	Puede acumularse el metabolito glucurónico (GAZT) Cl 10-50: 250-300 mg cada 12 h Cl < 10: 250-300 mg cada 24 h No administrar Combivir® y Trizivir® en pacientes con Cl < 50 ml/min	HD/DP: no afecta la eliminación de zidovudina y aumenta la eliminación de GAZT
ITIAN		
Tenofovir disoproxil fumarato	Cl ≥ 50 : no requiere ajuste de dosis Cl 30-49: 300 mg cada 48 h Cl 10-29: 300 mg cada 72 a 96 h No hay recomendaciones disponibles para pacientes con Cl < 10 sin HD	HD: habitualmente 300 mg una vez por semana, después de una de las sesiones (asumiendo 3 sesiones de diálisis semanales de 4 h)
ITINN		
Efavirenz	No hay estudios específicos Probablemente no requiera ajuste de dosis	HD: datos escasos. De 2 pacientes en HD, en uno la farmacocinética de efavirenz no se alteró, mientras que en el otro la vida media fue 4 veces menor. Se recomienda controlar los niveles plasmáticos DP: un estudio farmacocinético preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis (datos de un solo paciente)

(Continúa)

TABLA 6. Ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal, hemodiálisis y diálisis peritoneal⁶⁵⁻⁶⁸ (Continuación)

Antirretrovirales	Insuficiencia renal	HD/DP
Nevirapina	No requiere ajuste de dosis en pacientes con Cl \geq 20 ml/min	HD: se recomienda administrar una dosis adicional de 200 mg después de cada sesión de HD (en 6 pacientes en HD se redujo el ABC de un 41%)
IP		
Amprénvir	No requiere ajuste de dosis La solución oral de Agenerase [®] debe evitarse en pacientes con alteración renal, por riesgo de acumulación de su excipiente polietilenglicol	
Atazanavir	No requiere ajuste de dosis	
Fosamprenavir	No requiere ajuste de dosis	
Indinavir	No hay datos específicos Probablemente no requiera ajuste de dosis	HD: probablemente no requiera ajuste de dosis si función hepática conservada (datos de un solo paciente)
Lopinavir	No requiere ajuste de dosis	HD/DP: debido a la elevada unión a proteínas plasmáticas de lopinavir y ritonavir, no es de esperar que se eliminen en las sesiones de HD/DP
Nelfinavir	No hay datos específicos Probablemente no requiera ajuste de dosis en insuficiencia renal leve-moderada	HD: no es probable que se elimine significativamente a través de la HD. Datos de un paciente con insuficiencia hepática mostraron la ausencia de eliminación durante una sesión de HD de 4 h DP: no es probable que se elimine significativamente a través de la DP. En un paciente tratado con 1.250 mg cada 12 h, las concentraciones en el líquido de diálisis fueron inferiores al límite de detección
Ritonavir	No requiere ajuste de dosis	HD/DP: debido a su elevada unión a proteínas plasmáticas, no es de esperar que se elimine en las sesiones de HD/DP
Saquinavir (Invirase [®] y Fortovase [®])	Insuficiencia renal leve-moderada: no requiere ajuste de dosis Insuficiencia renal grave: precaución por falta de experiencia	
Atazanavir	No requiere ajuste de dosis	
Tipranavir	No hay datos específicos	
Inhibidores de la fusión		
Enfuvirtide (T-20)	Cl > 35 ml/min: no requiere ajuste de dosis No hay datos para establecer una recomendación de dosis con Cl \leq 35 ml/min	

*Con la formulación de didanosina en comprimidos tamponados es importante que el paciente ingiera dos comprimidos de didanosina en cada toma para asegurar un aporte suficiente de antiácido que impida la degradación del fármaco en el estómago.
ITIAN: análogos de nucleósidos; ITIANT: análogos de nucleótidos; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; DP: diálisis peritoneal; GAZT: glucorónido de zidovudina; b.i.d.: dos veces al día; CH: cirrosis hepática; Cl: aclaramiento de creatinina en ml/min; HD: hemodiálisis; IP: inhibidores de la proteasa; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; ABC: área bajo la curva; q.d.: una vez al día; t.i.d.: tres veces al día.

cientes en ICRT suelen tolerar bien las pautas de TARGA (debidamente ajustadas a la función renal), lo cual permite un buen control de la infección por el VIH en el período pretrasplante.

Crterios psiquiátricos

Todos los pacientes deben tener una valoración psiquiátrica favorable. Esta valoración es aún más pertinente cuanto tengan el antecedente de consumo de drogas. El antecedente de una enfermedad psiquiátrica actualmente compensada no debe contraindicar el trasplante de forma absoluta. Se excluirán a todos los pacientes con consumo activo de drogas. Se recomienda un período libre de consumo de 2 años para heroína y cocaína y de 6 meses de adicción para otros fármacos (cannabis, benzodiazepinas, drogas de diseño y alcohol). Los pacientes incluidos en pro-

gramas de metadona de forma estable no deben ser excluidos.

Crterios sociales

Los pacientes deben tener un grado adecuado de estabilidad social.

Consideraciones especiales del trasplante renal en el paciente infectado por el VIH

La complejidad de tratamiento de los pacientes infectados por el VIH sometidos a un trasplante renal y la variedad de dificultades que pueden surgir obliga a que se realice un trabajo multidisciplinario, en el que deben colaborar los especialistas del equipo de trasplante y los espe-

cialistas en enfermedades infecciosas en pacientes trasplantados y en VIH/sida. También es muy importante la colaboración de los psicólogos, psiquiatras, expertos en alcoholismo y dependencia de sustancias y del trabajador social.

Consideraciones en el período pretrasplante

TARGA

El paciente que está en una situación de ERCA y que precisa ser trasplantado puede tener algunas dificultades para llevar correctamente la terapia antirretroviral, ya sea por la necesidad de ajustar a la función renal la dosis de los fármacos eliminados por vía renal o bien por la nefrotoxicidad propia de algunos antirretrovirales. En la tabla 6 se muestran las recomendaciones para el ajuste de dosis de los antirretrovirales en las diferentes modalidades de TRS⁶⁵⁻⁶⁸. En pacientes en los que no se consigue una carga viral del VIH indetectable a pesar del TARGA es aconsejable realizar pruebas de resistencia a los antirretrovirales para asegurarnos que existen opciones válidas en el período postrasplante.

Aspectos éticos

Spital⁵⁰ realizó un cuestionario dirigido a los directores de unidades de trasplante renal en Estados Unidos. Del total de 248 unidades respondieron 148 (60%). En estos centros se realizaron un total de 7.391 trasplantes a lo largo del año previo a la encuesta (el 65% del total en Estados Unidos en 1996) y ninguno de ellos fue a un paciente infectado por el VIH. La gran mayoría de los centros (88%) contestaron no estar dispuestos a realizar un trasplante renal a un paciente con infección por el VIH asintomática. Las razones fueron las siguientes: *a)* el trasplante y la inmunosupresión podrían acelerar el desarrollo de sida (86%), y *b)* la terapia inmunosupresora podría incrementar el riesgo de infecciones oportunistas y tumores a un nivel inaceptable (83%). La SEN realizó una encuesta a los centros de diálisis en España en el año 2004, donde se preguntaba si los pacientes infectados por el VIH (con buen control clínico, virológico e inmunológico) y en programa de TRS debían ser incluidos en lista de espera para trasplante renal. El 75% de los 50 centros encuestados contestó a la pregunta, y el 88% de ellos contestó estar dispuesto a incluir a estos pacientes en lista de espera para trasplante renal⁵⁹.

Para realizar trasplante renal en pacientes infectados por el VIH se había sugerido usar como donantes a otros pacientes infectados por el VIH o bien donantes con órganos "marginales" (añosos, infectados por el VHC o el VHB, diabéticos, hipertensos, etc.). Es evidente que no existe ninguna justificación para ello⁶⁹. La mayoría de programas de trasplante renal ofrecen órganos a población infectada por el VHC, diabetes, edad avanzada, raza negra, a pesar de que existe evidencia de que la supervivencia postrasplante es menor en estos grupos. Por tanto, no existe justificación para proveer órganos a estos grupos de pacientes pero no a pacientes infectados por el VIH⁶⁹. Además, los datos preliminares del trasplante renal en la era TARGA sugieren que los pacientes infectados por el VIH adecuadamente seleccionados tienen una supervivencia similar a la de los pacientes sin infección por el VIH⁵⁰.

Tipo de injerto

En la era anterior al TARGA casi todos los trasplantes renales se realizaron de donante cadáver y la experiencia con donante vivo fue muy escasa (tabla 1). En la era TARGA existe algo más de experiencia con el donante vivo (tabla 2), pero el número global de casos es tal vez demasiado pequeño y el tiempo de evolución demasiado corto como para extraer conclusiones y poder comparar la evolución de los trasplantes renales en pacientes infectados por el VIH en función de tipo de donante y, por otra parte, con la población no infectada por el VIH que ha recibido un trasplante renal de donante vivo, por lo que no existe en estos momentos suficiente evidencia para poder dar una recomendación sobre este tema.

Consideraciones en el período postrasplante

Problemas de adherencia al tratamiento médico

Tras el trasplante renal los pacientes deben recibir una gran cantidad de medicaciones que pueden comprometer la adherencia: TARGA, inmunosupresores y profilaxis de infecciones oportunistas. El TARGA debe volverse a administrar tan pronto como se inicie la alimentación oral del paciente. La pauta utilizada será individualizada, pero en general está sujeta a las recomendaciones generales de tratamiento antirretroviral del adulto⁶⁵. Se debe elegir las pautas con menos interacciones farmacológicas con los inmunosupresores y, a ser posible, que no incluyan fármacos potencialmente nefrotóxicos y que sean de fácil cumplimiento. Los enfermos en programas de metadona deberán seguir con ella.

Interacciones farmacológicas entre el tratamiento antirretroviral y los fármacos inmunosupresores

En la tabla 7 se enumeran los principales inmunosupresores utilizados en el trasplante renal. Como no existen pautas específicas para los pacientes infectados por el VIH, en la mayoría de los centros se han empleado las mismas pautas que para pacientes sin infección por el VIH.

Muchos fármacos inmunosupresores y antirretrovirales tienen interacciones farmacológicas que en ocasiones pueden ser muy relevantes desde el punto de vista clínico^{2,65,66}. Cuando los antirretrovirales actúan como inhibidores de los sistemas enzimáticos hepáticos, aumentan las concentraciones de los inmunosupresores y pueden condicionar toxicidad (la inhibición es rápida, produciéndose en horas y causando efectos inmediatos); en cambio, cuando actúan como inductores disminuyen los valores de inmunosupresores y pueden provocar rechazo (la inducción es lenta, requiere días o semanas). Por ello es muy importante monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas de inmunosupresores.

Los IP actúan fundamentalmente como inhibidores de la CYP3A (componente del citocromo P-450), incrementando los valores en sangre de ciclosporina A, tacrolimus y sirolimus. El ritonavir es el de mayor potencia inhibidora⁶⁶. Por tanto, cuando se usen IP habrá que reducir las dosis de ciclosporina A, tacrolimus y sirolimus, y controlar cuidadosamente sus concentraciones. Los ITINN (nevirapina y efavirenz) son inductores del citocromo CYP3A y esto condiciona una disminución de los valores de ciclosporina A, tacrolimus y sirolimus^{64,66,70}. En los estudios farmacocinéticos existentes, las concentraciones de nevi-

rapina apenas se modifican en presencia de estos inmunosupresores⁶³. Por último, los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y de los nucleótidos tienen pocas interacciones farmacológicas^{69,71,72}.

No sólo se deben tener en cuenta las interacciones farmacocinéticas. Es bien conocido el riesgo de toxicidad renal de algunos inmunosupresores usados habitualmente en el trasplante renal. Por ello deberá tenerse precaución con el uso de algunos antirretrovirales con potencial toxicidad renal^{65,67}. Es bien conocido que el indinavir se asocia a un mayor riesgo de nefrolitiasis. Se han comunicado casos de insuficiencia renal en relación con tenofovir (síndrome Fanconi-like), así como una mayor susceptibilidad renal a otros fármacos nefrotóxicos en los pacientes que están bajo tratamiento con este fármaco^{73,74}.

Efecto del trasplante y de la inmunosupresión asociada a este sobre la infección por el VIH o el injerto

Uno de los temores clásicos al plantearse el trasplante de órganos en el paciente infectado por el VIH era que los inmunosupresores pudieran favorecer la progresión a sida y a muerte relacionada. Sin embargo, la experiencia acumulada hasta la actualidad sugiere que el uso de la pauta de inmunosupresión estándar utilizada en el trasplante de órgano sólido no aumenta la susceptibilidad de padecer infecciones oportunistas o neoplasias en el paciente infectado por el VIH, e incluso existen evidencias de lo contrario. Algunos inmunosupresores como ciclosporina A, tacrolimus y micofenolato mofetil (MMF), incluso pueden mejorar el control de la replicación del VIH^{2,54,72,75-77}.

De la experiencia que existe hasta la fecha en trasplante renal, llama la atención la elevada tasa de rechazo agudo del injerto renal que existe en los pacientes infectado por el VIH. No se conoce bien cuál es la causa. Como posibles hipótesis, podría tratarse en primer lugar de que fuera un problema farmacodinámico secundario a la interacción entre los inmunosupresores y los antirretrovirales; y en segundo lugar, de que se tratara de un síndrome de reconstitución inmunológica frente al órgano trasplantado. Esta cuestión debe ser contestada en futuras investigaciones.

Infecciones oportunistas y tumores

No existen evidencias de que el paciente infectado por el VIH tenga un mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas o tumores tras el trasplante renal, por lo tanto se deben seguir las mismas pautas de profilaxis utilizadas en el paciente sin infección por el VIH^{27,78}.

Infección por el VHC

La presencia de infección por el VHC es común en pacientes con ERCA y puede comportar morbilidad y mortalidad significativas^{79,80}. El trasplante renal supone el principal factor de riesgo de progresión de la hepatopatía por el VHC en pacientes en hemodiálisis, siendo la insuficiencia hepática relacionada con la hepatitis crónica por el VHC una de las principales causas de muerte a largo plazo en pacientes receptores de trasplante renal⁸¹. El tratamiento inmunosupresor en el postrasplante modifica la historia natural de la hepatopatía, activa la replicación viral y acelera el desarrollo de la hepatopatía crónica. Además, la infección por el VHC participa en el desarrollo de diversas glomerulonefritis en el receptor de trasplante,

TABLA 7. Inmunosupresores utilizados en el trasplante renal

Glucocorticoides
Agentes antilinfoproliferativos
Azatioprina
Micofenolato mofetil
Inhibidores de la calcineurina
Ciclosporina A
Tacrolimus
Otros
Anticuerpos antilinfocitarios policlonales
Anticuerpos antilinfocitarios monoclonales (OKT 3)
Anticuerpos monoclonales antirreceptor de IL-2
Sirolimus

IL-2: interleucina 2.

que podrán influir de manera negativa en la supervivencia del injerto. Por otro lado, el tratamiento con interferón está contraindicado en el paciente trasplantado renal, por el riesgo de desencadenar un rechazo agudo y/o una nefropatía intersticial aguda. Por estos motivos, la correcta valoración y el posible tratamiento antiviral del paciente infectado por el VHC debe prescribirse en la etapa de ERCA y hemodiálisis. Estudios postrasplante demuestran que la negativización del ARN VHC pretrasplante no solamente se acompaña de un mejor curso de la hepatopatía, sino también de una menor incidencia de enfermedades glomerulares postrasplante⁸².

Por tanto, la infección por el VHC se asocia con un incremento del riesgo de muerte en pacientes en ERCA, tanto si permanecen en programa de hemodiálisis como si son sometidos a trasplante renal. De todos modos, este mejora la supervivencia a largo plazo de dichos pacientes y por tanto es más beneficioso que perjudicial. Por todo ello, ser portador del VHC no es por sí mismo una contraindicación para trasplante renal⁸³. Existen estudios (en pacientes sin infección por el VIH) que confirman una mejor supervivencia de pacientes receptores de trasplante renal infectados por el VHC respecto a los pacientes infectados por el VHC (de características similares) en espera de trasplante renal⁸⁴.

La decisión de si un paciente infectado por el VHC puede ser candidato a trasplante renal debe ser inicialmente clínica⁸⁵. El tiempo de evolución de la infección por el VHC y el tiempo de evolución en ERCA son variables que no se han correlacionado con los hallazgos histológicos en la biopsia hepática⁸⁶. Si existen evidencias de cirrosis en la biopsia hepática, el trasplante no debe ser recomendado. Cualquier paciente con serología positiva para el VHC y con determinación de carga viral confirmada por PCR debería ser sometido a una biopsia hepática como parte de la valoración para el trasplante renal⁶¹. En ausencia de cirrosis, el trasplante renal no debería comportar un mayor riesgo de progresión de la enfermedad hepática en pacientes infectados por el VHC, si se compara con pacientes en ERCA infectados por el VHC y que permanecen en hemodiálisis⁶¹.

Todas estas consideraciones son aplicables a la población infectada por el VIH ya que la coinfección por el VHC es frecuente en estos pacientes. Se desconoce si la evolución de los pacientes con trasplante renal y con coinfección por el VHC/VIH va a ser peor que en el paciente sin infección por el VIH. Tampoco existe experiencia suficiente del tratamiento con interferón y ribavirina en estos pa-

cientos como para conocer su eficacia o su toxicidad. Además se deben tener en cuenta las posibles interacciones entre los fármacos antirretrovirales y el interferón y la ribavirina.

Infeción por el VHB

La situación actual del VHB en hemodiálisis y lista de espera se ha modificado de manera notable en los últimos años con un descenso significativo en el número de pacientes con antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) positivo, gracias a la vacunación frente al VHB y al aislamiento de los pacientes en unidades independientes de hemodiálisis. Además, la introducción en los últimos años del tratamiento antiviral con lamivudina ha cambiado considerablemente la evolución de la hepatopatía crónica por el VHB⁸².

En caso de coinfección del VIH y del VHB es necesario abordar la estrategia de tratamiento de ambos virus de forma conjunta, utilizando esquemas de TARGA que incluyan antivirales con actividad frente a ambos⁸⁷.

La lamivudina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN) con actividad frente a los dos virus, pero en los pacientes coinfectados por el VIH es mucho más frecuente la aparición de mutantes de resistencia en el VHB a lamivudina. El tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es un análogo de los nucleótidos (ITIAN) con actividad tanto anti-VIH como anti-VHB. El TDF inhibe la replicación del VHB también en presencia de mutaciones de resistencia a lamivudina y hasta el momento los resultados con este fármaco han sido favorables. El adefovir, que a dosis de 10 mg/día empleadas en el tratamiento del VHB no es activo frente al VIH, podría suponer un riesgo para la selección de mutaciones de resistencia en el VIH. La emtricitabina tiene actividad también frente al VIH y se tolera muy bien, pero su administración no está indicada tras la aparición de fracaso virológico con lamivudina ya que presentan resistencias cruzadas. Aunque a ritmo de desarrollo más lento comparado con la lamivudina, la selección de mutaciones supone una limitación de la eficacia de este fármaco en el tratamiento de la infección por el VHB⁸⁷.

Por tanto, en pacientes con coinfección por el VIH y el VHB el régimen de TARGA debería incluir alguno de estos fármacos: lamivudina, emtricitabina y/o TDF, teniendo en cuenta que el TDF es más potente que la lamivudina y la emtricitabina. Es preciso realizar monitorización de la fosfatemia y de la función renal, ya que como ya se ha comentado recientemente se han comunicado casos aislados de síndrome de Fanconi asociado al uso de TDF⁸⁷.

Conclusiones

La prevalencia de la infección por el VIH en pacientes bajo TRS en España ha sido recientemente estudiada por la SEN, siendo alrededor del 1%⁵⁹. Existe poca información sobre la supervivencia de estos pacientes en la era del TARGA y muy poca experiencia en España en trasplante renal en pacientes infectados por el VIH.

El trasplante renal es una alternativa terapéutica en los pacientes infectados por el VIH y ERCA. La experiencia acumulada en el trasplante hepático en España⁵ y en el renal en Estados Unidos demuestra que la supervivencia

a corto y medio plazo es similar a la de los pacientes sin infección por el VIH.

En estos pacientes no existe un mayor riesgo de infecciones oportunistas ni de tumores, por lo que deben seguirse los mismos protocolos de profilaxis que en la población general. Además es posible realizar un buen control clínico, virológico e inmunológico de la infección por el VIH tras el trasplante renal con tratamiento antirretroviral.

Los principales problemas hasta el momento han sido:

1. Las interacciones entre los inmunosupresores y los antirretrovirales (especialmente IP y en menor medida los ITINN) que exigen el control estrecho de los valores plasmáticos de inmunosupresores.
2. La elevada tasa de rechazo agudo del injerto.
3. El manejo de la coinfección por el VHC en el período postrasplante.

Adenda

Recientemente se ha publicado la experiencia de 40 trasplantes renales (36 donante cadáver y 4 donante vivo) en pacientes con infección por el VIH en un hospital universitario de Filadelfia, siendo la mayor serie publicada hasta la fecha. La mayoría de pacientes eran afroamericanos y las causas más frecuentes de ERCA fueron la hipertensión arterial y la NAVIH. Al año y a los 2 años de seguimiento, la supervivencia de los pacientes fue del 85 y 82%, respectivamente; y la supervivencia del injerto fue del 75 y 71%, respectivamente. La carga viral del VIH permaneció indetectable, el recuento de linfocitos CD4 por encima de 400 céls./ μ l, y no hubo evidencia de progresión a sida a los 2 años de seguimiento. La tasa de rechazo agudo fue del 22% (9 casos)⁸⁸.

Agradecimientos

La revisión de este tema lo dedicamos especialmente a todos nuestros pacientes y queremos agradecer la colaboración de las siguientes organizaciones: *Organización Nacional de Trasplante (ONT)*: B. Miranda, G. Garrido y J. Canón; *Organización Catalana de Trasplante (OCATT)*: J. Vilardell, M. Anguera y M. Sanromà; *Organización Andaluza de Trasplantes (OAT)*: M. Alonso; *Grupo de Estudio de Sida (GESIDA/SEIMC)*: R. Rubio, J.A. Iribarren y J. González; *Grupo de Estudio Infecciones en Trasplantados (GESITRA/SEIMC)*: J. Fortún y C. Lumbreras; *Programa de Prevención de la Sida a Catalunya*: J. Colóm, A. Giménez y E. Buira; *Secretaría del Plan Nacional del Sida (SPNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC)*: F. Parras, L. Guerra, L. Chamorro y R. Polo; *Plan Nacional sobre Drogas del MSC*: J.A. Salvador y L. de la Fuente. El Dr. J.C. Trullàs ha presentado esta revisión como Tesina en el VII Máster de Sida de la Universidad de Barcelona.

Miembros del Grupo de Trabajo del Trasplante Renal en pacientes infectados por el VIH en España (GTTRVIH)

F. Cofán, E. Bergadà, J.M. Miró, J.C. Trullàs, A. Moreno, C. Cervera, J.L. Blanco, F. Oppenheimer, J.M. Campistol, R. Álvarez-Vijande, M. Tuset y J.M. Gatell (Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona); F.J. Burgos, J. Pascual, R. Marcen, J. Fortín y J. Ortuño (Hospital Ramón y Cajal de Madrid); G. Barril, E. González Parra, M. Espinosa, C. Caramelo, J. García-Valdecasas, D. Arenas, J.L. Górriz, J.M. Campistol, R. Alcázar, J.L. Teruel, M.D. López, P. Ruiz y L. Martín (Grupo de Trabajo de Infecciones Virales de Pacientes en Diálisis de la Sociedad Española de Nefrología); A. Mazuecos, M. Ceballos, M. Romero y M. Rivero (Hospital Puerta del Mar de Cádiz); G. Garrido y B. Miranda (Organización Nacional de Trasplante); R. Polo y L. Chamorro (Secretaría Plan Nacional del Sida, Ministerio de Sanidad y Consumo).

Bibliografía

1. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. The problem of human immunodeficiency virus (HIV) infection and transplantation. *Transplant Int.* 1988;1:36-42.
2. Kuo PC, Stock PG. Transplantation in the HIV+ patient. *Am J Transpl.* 2001;1:13-7.
3. Stock P, Roland M, Carlson L, Freise C, Hirose R, Terrault N, et al. Solid organ transplantation in HIV-positive patients. *Transpl Proc.* 2001;33:3646-8.
4. Fishman JA, Rubin RH. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: obstacles and opportunities. *Transpl Proc.* 2001;33:1310-4.
5. Miró JM, Montejo M, Rufi G, Barcena R, Vargas V, Rimola A, et al. Trasplante hepático en pacientes con infección por el VIH: una realidad en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:529-38.
6. Martínez Vea A. Afección renal en la infección por el VIH. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J, editores. *Guía práctica del sida. Clínica, diagnóstico y tratamiento.* 8ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 195-202.
7. Schoenfeld P, Rodríguez R, Mendelson M. Patients with HIV infection and end-stage renal disease. *Adv Ren Replace Ther.* 1996;3:287-92.
8. Ross MUJ, Klotman PE, Winston JA. HIV-associated nephropathy: case study and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS.* 2000;14:637-45.
9. D'Agati V, Appel GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:138-52.
10. Rao TK. Human immunodeficiency virus infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dial.* 2003;16:233-44.
11. Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 1997. *Semin Dial.* 2000;13:75-85.
12. Rao TK, Manis T, Friedman EA. Dismal prognosis despite maintenance hemodialysis in AIDS nephropathy and chronic uremia. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1985;31:160-3.
13. Ortiz C, Meneses R, Jaffe D, Fernandez JA, Pérez G, Bourgoignie JJ. Outcome of patients with human immunodeficiency virus on maintenance hemodialysis. *Kidney Int.* 1988;34(2):248-53.
14. Ribot S, Dean D, Goldblat M, Saavedra M. Prognosis of HIV positive dialysis patients. *Kidney Int.* 1990;37:315.
15. Feinfeld DA, Kaplan R, Dressler R, Lynn RI. Survival of human immunodeficiency virus-infected patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol.* 1989;32:221-4.
16. Rao TK. Maintenance dialysis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Semin Dial.* 1988;1:203-8.
17. Shrivastava D, Delano BG, Lundin P, Rao TKS, Markell M, Friedman EA. Factors affecting survival of HIV+ patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1992;3:320.
18. Barth RH. Long survival of chronically dialyzed patients with HIV disease. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:1439.
19. Ifudu O, Mayers JD, Matthew JJ, Macey LJ, Breznsnyak W, Reydel C, et al. Uremia therapy in patients with end-stage renal disease and human immunodeficiency virus infection: has the outcome changed in the 1990s? *Am J Kidney Dis.* 1997;29:549-52.
20. Kimmel PL, Umama WO, Simmens SJ, Watson J, Bosch JP. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and survival of HIV infected patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1993;44:373-8.
21. Lorch JA, Pollak VE. Outcomes in AIDS patients treated by dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7:1455.
22. Tebben JA, Rigsby MO, Selwyn PA, Brennan N, Klinger A, Finkelstein FO. Outcome of HIV infected patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1993;44:191-8.
23. Perinbasekar S, Brod-Miller C, Pal S, Mattana J. Predictors of survival in HIV-infected patients on hemodialysis. *Am J Nephrol.* 1996;16:280-6.
24. Ahuja TS, Grady J, Khan S. Changing trends in the survival of dialysis patients with human immunodeficiency virus in the United States. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:1889-93.
25. Ahuja TS, Borucki M, Grady J. Highly active antiretroviral therapy improves survival of HIV-infected hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:574-80.
26. Rodríguez RA, Mendelson M, O'Hare AM, Hsu LC, Schoenfeld P. Determinants of survival among HIV-infected chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1307-13.
27. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation.* 2003;75:425-9.
28. Schwarz A, Offermann G, Keller F, Bunnhold I, L'age-Stehr J, Krause PH, et al. The effect of cyclosporine on the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection transmitted by transplantation: data on four cases and review of the literature. *Transplantation.* 1993;56:766.
29. Feduska NJ, Perkins HA, Melzer J, Amend WJ, Vincenti F, Tomlanovich S, et al. Observations relating to the incidence of the acquired immune deficiency syndrome and other possibly associated conditions in a large population of renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1987;19:2161-6.
30. Kumar P, Pearson JE, Martín DH, Leech SH, Buisseret PD, Bezbak HC, et al. Transmission of human immunodeficiency virus by transplantation of a renal allograft, with development of the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1987;106:244-5.
31. Imbasciati E, De Cristofaro V, Sama F, Pagliari B, Baretta A. Acquired immunodeficiency syndrome transmitted by transplanted kidney: clinical course during maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1988;3:681-3.
32. Milgrom M, Esquenazi V, Fuller L, Roth D, Kyriakides GK, Miller J. Acquired immunodeficiency syndrome in a transplant patient. *Transplant Proc.* 1985;17 Supl 2:75.
33. Lang P, Buisson C, Foucher A, et al. Unusual immune deficiency syndrome associated with LAV/HTLV-III in a kidney transplant recipient. *Transplant Proc.* 1986;18:1400.
34. Poli F, Scalamonga M, Pizzi C, Mozzi F, Sirchia G. HIV infection in cadaveric renal allograft recipients in the North Italy Transplant Program. *Transplantation.* 1989;47:724-5.
35. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH. HIV infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. *Rev Infect Dis.* 1991;13:537-47.
36. Prompt CA, Reis MM, Grillo FM, Kopstein J, Kraemer E, Manfro RC, et al. Transmission of AIDS virus at renal transplantation. *Lancet.* 1985;2:672.
37. L'age-Stehr J, Schwarz A, Offermann G, Langmaack H, Bunnhold I, Niedrig M, et al. HTLV-III infection in kidney transplant recipients. *Lancet.* 1985;2:1361-2.
38. Schwarz A, Hoffmann F, L'age-Stehr J, Tegzess AM, Offermann G. Human immunodeficiency virus transmission by organ donation. Outcome in cornea and kidney recipients. *Transplantation.* 1987;44:21-4.
39. Margreiter R, Fuchs D, Hausen A, Hengster P, Schonitzer D, Spielberger M, et al. HIV infection in renal allograft recipients. *Lancet.* 1986;2:398.
40. Briner V, Zimmerli W, Cathomas G, Landmann J, Thiel G. HIV infection caused by kidney transplant: case report and review of 18 published cases. *Schweiz Med Wochenschr.* 1989;119:1046-52.
41. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL, Coleman TR, Bottenfield S, Conley LJ, et al. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *N Engl J Med.* 1992;326:726-32.
42. Bowen PA, Lobel SA, Caruana RJ, Leffell MS, House MA, Rissing JP, et al. Transmission of human immunodeficiency virus (HIV) by transplantation: clinical aspects and time course analysis of viral antigenemia and antibody production. *Ann Intern Med.* 1988;108:46-8.
43. Ward JW, Schable C, Dickinson GM, Makowka L, Yanaga K, Caruana R, et al. Acute human immunodeficiency virus infection. Antigen detection and seroconversion in immunosuppressed patients. *Transplantation.* 1989;47:722-4.
44. Kerman RH, Flechner SM, Van Buren CT, Lorber MI, Dawson G, Falk L, et al. Investigation of human T-lymphotropic virus III serology in a renal transplant population. *Transplant Proc.* 1987;19:2172-5.
45. Carbone LG, Cohen DJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Scully BE, Appel GB. Determination of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 1988;11:387-92.
46. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE. Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation.* 1990;49:354-8.
47. Ahuja TS, Zingman B, Glicklich D. Long-term survival in an HIV-infected transplant recipient. *Am J Nephrol.* 1997;17:480-2.
48. Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW, Jones CA, Agodoa LY, Abbott KC. Impact on HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the United States in the pre highly active antiretroviral therapy (HAART) era: an historical cohort analysis of the United States Renal Data System. *Transpl Infect Dis.* 2002;4:144-7.
49. Toso C, Berney T, Oberholzer J, Chave JP, Martín PY, Zeender E, et al. Kidney-pancreas transplantation in a long-term non-progressor HIV-infected recipient. *Am J Transpl.* 2003;3:631-3.
50. Spital A. Should all human immunodeficiency virus-infected patients with end-stage renal disease be excluded from transplantation? The views of U.S. Transplant Centers. *Transplantation.* 1998;65:1187-91.
51. Kuo PC. Reconsideration of HIV as a contraindication to transplantation. *Transplantation.* 2001;71:1689.
52. Kumar AM, Damask A, Roland M, et al. Kidney transplantation in HIVG positive end stage renal disease patients-a prospective study. *Am J Transplant.* 2002;2:174.
53. Hochegger K, Mayer GJ, Rosenkranz AR. Is HIV infection a contraindication for kidney transplantation? *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:217.
54. Stock PG, Roland ME, Carlson L, Freise CE, Roberts JP, Hirose R, et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation.* 2003;76:370-5.
55. Roland ME, Adey D, Carlson LL, Terrault NA. Kidney and liver transplantation in HIV-infected patients: case presentations and review. *AIDS Patient Care STDS.* 2003;17:501-7.
56. Roland ME. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients in the potent antiretroviral therapy era. *Top HIV Med.* 2004;12:73-6.

57. Ronald M, Stablein D, Carlson L, Frassetto L, Murphy B, Keller M, et al. One to three year outcomes in HIV-infected liver and kidney transplant recipients. Boston: CROI; 2005. Abstract.
58. Abbott KC, Swanson SJ, Agodoa LYC, Kimmel PL. Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1633-9.
59. Barril G, Trullás JC, González-Parra E, Moreno A, Bregada E, Jofre RH, et al. Prevalencia de la infección por el VIH en los centros de diálisis en España y potenciales candidatos para trasplante renal: resultados de una encuesta española. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* En prensa 2005.
60. Mazuecos A, Ceballos M, Romero M, Rivero M. Trasplante renal en un paciente con infección VIH conocida en el momento del trasplante. *Evolución inicial.* *Nefrología.* 2002;22:298-300.
61. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation.* 2001;71:1189-204.
62. 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 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:353-62.
63. Roland ME, Havlir DV. Responding to organ failure in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2003;348:2279-81.
64. Miró JM, Buirra E, Mallolas J, Gallart T, Moreno A, Zamora L, et al. Linfocitos CD4+ e infecciones oportunistas y neoplasias en pacientes con infección por el VIH. *Med Clin (Barc).* 1994;102:566-70.
65. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Spanish GESIDA/Nacional AIDS Plan Recommendations for Antiretroviral Therapy in HIV-infected Adults (October 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:564-642.
66. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Interacciones en VIH [consulta: 15 de junio de 2004]. Disponible en: <http://www.interaccionesshiv.com/>
67. Jayasekara B, Aweeka FT, Rodriguez R, Kalayjian RC, Humphreys MH, Gambertoglio JG. Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999;21:384-95.
68. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos (DHHS) y la fundación Henry J. Kaiser Family. [Updated November 10, 2003]. Disponible en: http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_102904.pdf
69. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-7.
70. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS.* 2002;16:505-6.
71. Margolis D, Kewn S, Coull JJ, Ylisastigui L, Turner D, Wise H, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31:45-9.
72. Gow PJ, Pillay D, Mutimer D. Solid organ transplantation in patients with HIV infection. *Transplantation.* 2001;72:177-81.
73. Gauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *AIDS.* 2005;19:93-9.
74. Krawczyk CS, Holmberg SD, Moorman AC, Gardner LI, McGwin Jr G. Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *AIDS.* 2004;18:2171-8.
75. Groux H, Torpier G, Monte D, Mouton Y, Capron A, Ameisen JC. Activation-induced death by apoptosis in CD4+T cells from human immunodeficiency virus-infected asymptomatic individuals. *J Exp Med.* 1992;175:331-40.
76. Coull JJ, Turner D, Melby T, Betts MR, Lainer R, Margolis DM. A pilot study of the use of mycophenolate mofetil as a component of therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001;26:423-34.
77. Chapuis A, Rizzardi P, D'Agostini C, Attinger A, Knabenhans C, Fleury S, et al. Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection *in vitro* and *in vivo*. *Nat Med.* 2000;6:762-8.
78. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Pérez-Sáenz JL, Torre-Cisneros J. Grupo de Estudio de Infecciones en Trasplantados (GESITRA). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:448-61.
79. Pol S, Thiers V, Noursbaum JB, Legendre C, Berthelot P, Kreis H, et al. The changing relative prevalence of hepatitis C virus genotypes: evidence in hemodialyzed patients and kidney recipients. *Gastroenterology.* 1995;108:581.
80. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1993;328:465.
81. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:608.
82. Barril G, González Parra E, Alcázar R, Arenas D, Campistol JM, Caramelo C, et al; Spanish Society of Nephrology. Guidelines on hemodialysis-associated viral infections. *Nefrología.* 2004;24 Supl 2:43-66.
83. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH, et al. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease: The New England Organ Bank hepatitis C Study Group. *Kidney Int.* 1998;53:1374.
84. Rostaing L, Izopet J, Sandres K, Cisterne JM, Puel J, Durand D, et al. Changes in hepatitis C virus RNA viremia concentrations in long-term renal transplant patients after introduction of mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 2000;69:991.
85. Glicklich D, Thung SN, Kapoian T, Tellis V, Reinus JF. Comparison of clinical features and liver histology in hepatitis C-positive dialysis patients and renal transplant recipients. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:159.
86. Bouthot BA, Murthy BV, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJ. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplant recipients: implications for policies on organ procurement. *Transplantation.* 1997;63:849.
87. Núñez M, García-Samaniego J, Soriano V. Advances in the diagnosis and treatment of the infection by the hepatitis B virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:539-49.
88. Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, Fyfe B, McAlack RF, Heifets M, et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int.* 2005; 67:1622-9.

NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antimicrobianos, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, esta se anunciará oportunamente en la Revista y se abrirá un período de inscripción gratuito para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante 1 mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.

RELACIÓN DE SERIES ACREDITADAS:

"Puesta al día en Métodos Microbiológicos para el Diagnóstico Clínico"

Disponible en: <http://www.doyma.es/eimc/formacion>

17 enero / 31 marzo 2005