



Enfermedad Renal Crónica y Terapia Renal Sustitutiva en Pacientes con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Prevalencia y Supervivencia en Terapia Renal Sustitutiva (Diálisis y Trasplante Renal)

Joan Carles Trullàs Vila

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

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

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



**Enfermedad Renal Crónica y Terapia Renal
Sustitutiva en Pacientes con Infección por el
Virus de la Inmunodeficiencia Humana:**

**Prevalencia y Supervivencia en Terapia Renal
Sustitutiva (Diálisis
y Trasplante Renal)**

TESIS DOCTORAL

JOAN CARLES TRULLÀS VILA

El Doctor JOSÉ MARIA MIRÓ MEDA, profesor titular de la Facultad de Medicina de la UB, Consultor Senior del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona

La Doctora ASUNCIÓN MORENO CAMACHO, profesora agregada de la Facultad de Medicina de la UB, Consultor Senior del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clínic de Barcelona

La Doctora GUILLERMINA BARRIL CUADRADO, profesora honoraria de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, Jefa de Sección de Nefrología del Hospital Universitario La Princesa de Madrid.

CERTIFICAN que la memoria titulada: "**Enfermedad Renal Crónica y Terapia Renal Sustitutiva en Pacientes con Infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana: Prevalencia y Supervivencia en Terapia Renal Sustitutiva (Diálisis y Trasplante Renal)**" presentada por Joan Carles Trullàs Vila, ha sido realizada bajo nuestra dirección y consideramos que reúne las condiciones necesarias para ser defendida delante del Tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dr. José María Miró

Dra. Asunción Moreno

Dra. Guillermina Barril

ÍNDICE

I.- AGRADECIMIENTOS / AGRAÏMENTS

II.- ABREVIATURAS

III.- INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Los primeros 30 años

2. Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad. Cambio en la Historia Natural del VIH

3. Cambio en las Causas de Muerte en los Pacientes con Infección por el VIH

4. El Riñón y el VIH

4.1 Factores de Riesgo para el Desarrollo de Patología Renal en Pacientes con Infección por el VIH

4.2 Fracaso Renal Agudo en Pacientes con Infección por el VIH

4.3 Toxicidad Renal por Fármacos en Pacientes con Infección por el VIH

4.3.1 Fármacos No Antirretrovirales

4.3.2 Fármacos Antirretrovirales

4.4 Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en Pacientes con Infección por el VIH

4.5 Causas de Afectación Renal en Pacientes con Infección por el VIH

4.5.1 Nefropatías Relacionadas con la Infección por el VIH

4.5.1.1 Glomeruloesclerosis colapsante asociada al VIH o Nefropatía Asociada a la Infección por el VIH (NAVIH)

4.5.1.2 Glomerulonefritis por Depósito de Inmunocomplejos

4.5.1.3 Microangiopatías trombóticas

4.5.2 Nefropatías No Relacionadas con la Infección por el VIH

4.6 Consideraciones Especiales de los Pacientes con Infección por el VIH para el inicio de la Diálisis

4.6.1 Modalidad de Diálisis (Hemodiálisis y Diálisis Peritoneal)

4.6.2 Tipo de Acceso Vascular

4.7 Prevalencia de la Infección por el VIH en los Centros de Diálisis

4.7.1 Situación Epidemiológica en Estados Unidos

4.7.2 Situación Epidemiológica en Europa y Otros Países

4.8 Supervivencia de los Pacientes con Infección por el VIH en Diálisis

4.8.1 Tasas de Supervivencia en Diálisis en la era pre-TARGA y TARGA

4.8.2 Factores Asociados a Supervivencia de los Pacientes con Infección por el VIH en Diálisis

4.9 Trasplante Renal en Pacientes con Infección por el VIH

4.9.1 Experiencia en la era anterior al TARGA (antes de 1996)

4.9.2 Experiencia en la era del TARGA (1996-2011)

4.9.3 Experiencia en Europa

4.9.4 Criterios para la Inclusión de Pacientes con Infección por el VIH en Lista de Espera de Trasplante Renal. Documentos de Consenso.

4.9.5 Consideraciones Especiales para el Trasplante Renal en el Paciente con Infección por el VIH

4.9.5.1 Consideraciones en el periodo pre-trasplante

4.9.5.2 Consideraciones en el periodo post-trasplante

4.9.5.3 Inmunosupresión

4.9.5.4 Interacciones farmacológicas

4.9.5.5 Coinfección por el Virus de la Hepatitis C

4.9.6 Trasplante Reno-Pancreático en pacientes con infección por el VIH

IV.- JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Justificación, Interés y Actualidad del tema de esta Tesis Doctoral
2. Hipótesis de Trabajo
3. Objetivo general
4. Objetivos principales

5. Objetivos secundarios

V. MATERIAL Y METODOS

VI.- RESULTADOS. ARTICULOS PUBLICADOS

1.1 DIALISIS

1. Barril G, Trullàs JC, González-Parra E 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* 2005;23(6):335-9.
2. Trullàs JC, Barril G, Cofan F et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV-1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006. *AIDS Res Hum Retrov* 2008;24(10):1229-1235.
3. Trullàs JC, Cofan F, Barril G et al. Outcome and Prognostic Factors in HIV-1-Infected Patients on Dialysis in Spain in the HAART Era: a GESIDA/SEN Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011;57(4):276-283.

1.2 DIALISIS Y TRASPLANTE RENAL

4. Trullàs JC, Mocroft A, Cofan F et al. Dialysis and Renal Transplantation in HIV-infected patients: a European survey. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(5):582-589.
5. Trullàs JC, Cofan F, Cocchi S et al. Effect of thymoglobulin induction on HIV-infected renal transplant recipients: differences between HIV-positive and HIV-negative patients. *AIDS Res Hum Retrov* 2007;23(10):1161-65.
6. Miro JM, Ricart MJ, Trullàs JC et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in an HIV-infected patient treated with raltegravir: case report and literature review. *Transplant Proc* 2010;42(9):3887-91.

ARTICULOS RELACIONADOS CON LA TESIS: REVISIONES

7. Trullàs JC, Miró JM, Barril G et al. Trasplante renal en pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(6):363-74.

8. Trullàs JC, Cofan F, Tuset M et al. Renal Transplantation in HIV-infected patients: a 2010 update. *Kidney Int* 2011;79(8):825-42.
9. F Cofan, JC Trullàs, C Cervera et al. Are HIV-Infected Donors Suitable for Renal Transplantation? *Transplantation* 2011;91(4):e22-3.

VII- DISCUSIÓN

VIII.- CONCLUSIONES

IX.- BIBLIOGRAFÍA

X.- ANEXOS (Cuadernos de Recogida de Datos)

I.- AGRADECIMIENTOS - AGRAÏMENTS

*Tot aquest treball està per sobre de tot dedicat a
vosaltres*

Susanna

Martí, Clara i Joana

Según D. Gracia, los actos médicos han de cumplir siempre dos condiciones básicas que son la corrección y la bondad. Un acto es incorrecto cuando no está técnicamente bien realizado. Si un médico no sabe utilizar en forma adecuada los procedimientos diagnósticos o terapéuticos, decimos que los usa “incorrectamente”. La incorrección implica siempre falta de suficiencia técnica. Por eso al médico que practica su arte de modo incorrecto se le califica de “mal médico”. Hay malos médicos, como hay también malos conductores de automóviles o malos pintores. Los malos médicos no se identifican con los “médicos malos”. Mal médico es el que posee una capacidad técnica insuficiente o incorrecta, en tanto que el médico malo es aquel que la utiliza mal porque es moralmente malo. Un buen médico puede ser a su vez un médico malo, dado que la suficiente técnica no implica necesariamente la bondad moral, por lo que al médico se le deben exigir ambas características. La pericia en el arte de curar define la “corrección técnica” del ejercicio médico y convierte a quien lo realiza en “buen médico”; la bondad humana, por su parte, define la “bondad moral” del profesional y hace de él un “médico bueno”. Son dos factores imprescindibles, que se reclaman mutuamente: la falta de uno de ellos resulta incompatible con el ejercicio adecuado de la profesión. En definitiva, sólo el médico bueno puede ser buen médico.

Principios de la Práctica Médica (Prof. Ciril Rozman)

A los directores de esta tesis, en especial al Dr. Miró y la Dra. Moreno por haber sido el estímulo inicial para que pusiéramos en marcha este proyecto al finalizar mi etapa de residencia y muy a pesar de que haya tenido que ser desde la distancia. Sin vuestro punto de partida inicial y posterior trabajo durante estos largos 6 años este proyecto nunca se hubiera llevado a cabo.

A la Dra. Barril por aceptar co-dirigir este proyecto, creer en él desde el principio y por contribuir al cambio de mentalidad de la Nefrología en España respecto a la situación de los pacientes con infección por el VIH y enfermedad renal crónica. Guillermina, estoy convencido que los trabajos que configuran esta tesis han contribuido de algún modo a mejorar el manejo de estos pacientes con infección por el VIH en diálisis y a facilitar su acceso al trasplante renal. Son ejemplo de ello algunas de las consecuencias de nuestros trabajos como son la creación de grupos de trabajo y la obtención de la Beca FIPSE 24-0858-09 para proseguir con el estudio de la patología renal en la población con infección por el VIH.

Al Dr. Cofan per haver estat com un quart co-director d'aquesta tesi i per haver-nos donat el teu suport i haver treballat en tot moment per tal de que tots els treballs tiessin endavant.

Al Dr. Cervera por haberme prestado su ayuda siempre que ha sido necesaria.

A los miembros de la Fundación SEIMC-GESIDA y la Agencia de Ensayos Clínicos de GESIDA con los que he tenido el placer de trabajar, en especial Herminia Esteban, Beatriz Mahillo, Beatriz Moyano, Esther Aznar y Juan González, por su profesionalidad y apoyo en todo momento a lo largo de estos años.

To the members of EuroSIDA, specially Amanda Mocroft and Ole Kirk, who supported the Renal Survey project from the beginning and worked hard to achieve our objectives. I hope we will work in new projects in the future.

A la Maria Antònia Rodríguez de la Sala d'Infeccions per a qui no passen els anys, per estar sempre allí donant suport, fent sentir bé als Residents i estant sempre disponible per qualsevol cosa que faci falta. No canviïs mai.

Als metges de l'Hospital Clínic de Barcelona que durant el meu període de formació com a Resident em van ajudar a formar-me tant a nivell professional com personal, ensenyant-me tot allò que està escrit però també tot allò que no està escrit als llibres. No m'agrada anomenar-vos doncs hi ha el risc d'oblidar-me algú important però penso que com a mínim haig de citar aquells de vosaltres que heu estat sempre un "referent" a seguir i amb els quals penso sovint. A tots vosaltres moltes gràcies: Josep Maria Grau de Medicina Interna; Gerard Espinosa i Ernest Bragulat entre molts altres Adjunts d'Urgències amb els qui vam compartir guàrdies, pacients, riures i patiments. També el "Nico" i el Santi Nogué de l'AVI per tot el que vaig aprendre durant els 6 mesos a l'AVI, i de nou en Santi Nogué per ajudar-me a fer els primers petits passos en el món de les publicacions científiques. També el Felipe Garcia i la Montse Laguno d'Infeccions, i altres Adjunts amb els qui vaig tenir el plaer de treballar en les diferents rotacions per especialitats mèdiques i que no citaré aquí per no oblidar-ne cap d'important.

A tots els Residents de l'Hospital Clínic amb els que vaig compartir moltes hores de guàrdia, pacients i patiments però també molts riures, alegries i amistat, i als que sovint trobo a faltar. Per sort quan encara parlo amb alguns de vosaltres és com si fos ahir que vam fer la darrera guàrdia. Als

grans, que sempre em vau ajudar, moltes gràcies, i recordant especialment la Maria José Esteban (no oblidaré mai la meva primera guàrdia a portes), la Maria Larrousse (la meva primera R gran quasi tot el R1), el Francesc Fatjó (per totes les coses compartides durant i després de la Residència i per les que vindran), la Meritxell Nomdedeu, la Glòria Garcia, el Victor Gil, el Pedro Castro i un llarg etc. Als meus o millor dit a les meves co-Residents (Sira, Bea, Meritxell i Elisa) amb qui vam fer un bon equip i una bona promoció, a les que estimo molt i amb les que m'agradaria que ens poguéssim trobar més sovint malgrat que les nostres vides han agafat camins força diferents. I també als més petits, als que espero haver pogut ajudar en algun moment, si més no a passar bones estones i riure força. Espero que tingueu molta sort en els vostres camins personals i professionals. En especial a la Georgina Espígol perquè vingui aviat a treballar a terres gironines.

A la Dra. Fina Felisart i el Dr. Josep Bisbe per donar-me la oportunitat de treballar tot just acabada la Residència, així com a la resta de companys (metges, infermeres, auxiliars i resta de personal) de Medicina Interna de l'Hospital d'Olot per fer que el dia a dia sigui tant agradable en la nostra feina i per que seguiu treballant de la mateixa manera, amb gran dedicació i gran factor d'impacte per millorar la vida dels nostres pacients.

Finalment a tots aquells pacients que ens dipositen la seva confiança cada dia, que de fet són la nostra raó de ser i per als quals vam triar aquesta feina.

II. ABREVIATURAS

ARV	Antirretrovirales
AZT	Zidovudina
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CSA	Ciclosporina
D4T	Estavudina
DDI	Didanosina
DP	Diálisis Peritoneal
DV	Donante Vivo
EDTA-ERA	Sociedad Europea de Diálisis y Trasplante
EEUU	Estados Unidos
ERC	Enfermedad Renal Crónica
ERCA	Enfermedad Renal Crónica Avanzada
FK	Tacrolimus
GESIDA	Grupo de Estudio del SIDA
GESITRA	Grupo de Estudio de Infecciones en Trasplantados
GNF	Glomerulonefritis
HD	Hemodiálisis
IC 95%	Intervalo de Confianza del 95%
IMC	Índice de Masa Corporal
IP	Inhibidores de la Proteasa
IF	Inhibidores de la Fusión
ITIAN	Inhibidores Transcriptasa Inversa Análogos Nucleósidos
ITIANt	Inhibidores Transcriptasa Análogos Nucleótidos

Abreviaturas

ITINAN	Inhibidores a Transcriptasa Inversa No Análogos
MMF	Micofenolato Mofetil
NAVIH	Nefropatía Asociada al VIH
ND	Información no disponible
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RNA	Ácido Ribonucleico
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas
SIDA	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
SRL	Sirolimus
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
TARGA	Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad
TARV	Tratamiento Antirretroviral
TDF	Tenofovir
TOR	Target of rapamycin
TR	Trasplante Renal
TRP	Trasplante Reno-pancreático
TRS	Terapia Renal Sustitutiva
USRDS	United States Renal Data System
VHB	Virus de la Hepatitis B
VHC	Virus de la Hepatitis C
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

III. INTRODUCCIÓN Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

1. Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Los primeros 30 años.

Hace 30 años, el 5 de junio de 1981, se publicaron los 5 primeros casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* en individuos jóvenes norteamericanos. Todos ellos fueron descritos como "homosexuales" y se sugirió una "disfunción de la inmunidad celular relacionada con una exposición común" siendo una enfermedad "adquirida por contacto sexual" [1]. En septiembre de 1982 y a pesar de no conocer todavía su patogenia, este síndrome fue formalmente definido como SIDA por los CDC [2]. De forma progresiva fueron apareciendo nuevos casos y se incluyeron a los usuarios de drogas por vía parenteral y los hemofílicos dentro de los grupos de riesgo [3, 4]. En los siguientes meses y años fueron apareciendo nuevas series de casos hasta alcanzar una verdadera epidemia, pero ni el más pesimista de los lectores hubiera augurado la magnitud y la escala que dicha epidemia alcanzaría 20 años más tarde. En los primeros 25 años se calcula que más de 65 millones de personas se han infectado por el VIH y que más de 25 millones de personas han fallecido a consecuencia del SIDA [5].

Jonathan Mann (epidemiólogo de la OMS que encabezó la investigación en SIDA desde el inicio de la epidemia) y más recientemente el conocido virólogo Robert Gallo han dividido la historia del SIDA en 4 periodos [6]: durante el primer periodo (1971-1981) se produjo la propagación silenciosa del VIH afectando probablemente a primates y individuos dentro del continente Africano; durante el segundo periodo (1981-1982) se identificaron los primeros

casos en Estados Unidos y fue definida como una enfermedad del sistema inmune probablemente causada por un retrovirus que afectaba a diferentes grupos de riesgo; el tercer periodo (1983-1985) es definido como de “grandes descubrimientos” siendo los más relevantes el aislamiento del virus, el inicio de tratamientos con AZT y una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad; el cuarto y último periodo (1986-1988) se ha definido como de “movilización global” liderado sobretudo por políticas de prevención de la infección. En los siguientes 20 años se han producido grandes avances pero ninguno tan grande como el desarrollo de diferentes familias de fármacos antirretrovirales.

A pesar de los avances en el tratamiento y también en la prevención de la infección, el VIH y el SIDA siguen siendo un problema de gran magnitud a nivel mundial. La OMS estimó que en el año 2007 el número de pacientes que vivían con el VIH en el mundo era de 33 millones de personas (la mayoría de ellas del África sub-Sahariana) y que el VIH fue la causa de 2 millones de muertes en el mismo año (1.5 millones en África sub-Sahariana). En Europa Central y Oriental el número de casos estimado para el 2007 fue de 730.000 (140.000 casos en España) y el número de muertes relacionadas con el VIH de 8.000 (2.300 en España) [7, 8].

2. Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad. Cambio en la Historia Natural del VIH.

A lo largo de la década de los 90 la progresiva aparición de fármacos antirretrovirales alteró de forma fundamental la historia natural de la infección. Los nuevos y potentes fármacos confirmaron su efectividad incluso antes de

realizarse los primeros ensayos clínicos. Los pacientes con infección crónica empezaron a presentar descensos en los niveles de RNA del VIH reflejando una brusca interrupción en la replicación del virus del orden de billones de copias al día. Por otro lado se incrementaban los recuentos de linfocitos CD4+ revelando la capacidad regenerativa de las poblaciones linfocitarias. A lo largo de la década de los 90 en los países industrializados con acceso a la medicación, la enfermedad se transformó de una infección fatal en poco tiempo a una infección crónica con requerimiento de controles y visitas médicas de forma periódica. Actualmente la mayoría de estudios revelan que la mayoría de los pacientes con buena adherencia a un régimen de triple terapia pueden alcanzar una favorable y duradera respuesta al tratamiento. Como consecuencia del desarrollo de estos fármacos ha existido un brusco y mantenido descenso en la incidencia de SIDA y en la incidencia de la mortalidad relacionada con el SIDA [9]. Estudios recientes han evidenciado que los pacientes con infección por el VIH de diagnóstico reciente pueden vivir muchos años. Una simulación probabilística basada en una cohorte observacional de 3,545 pacientes, estimó que en la actualidad los pacientes con infección por el VIH bajo TARV tienen una expectativa media de vida de aproximadamente 20 años. El mismo estudio postuló que la mitad de los pacientes con una edad aproximada de 40 años fallecerá por procesos no relacionados con el VIH [10, 11]. Se ha descrito también que los pacientes que han recibido TARV durante al menos 6 años y han alcanzado una cifra de linfocitos CD4+ superior a 500 células/ml tienen una mortalidad similar a la población general [12].

3. Cambio en las Causas de Muerte en los Pacientes con Infección por el VIH

Como consecuencia de esta dramática reducción en la mortalidad relacionada con el VIH, la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH se aproxima cada vez más a la de la población general de igual edad. Una de las explicaciones para ello es que a pesar de esta disminución en números absolutos de la mortalidad relacionada con el VIH, existe un incremento en la proporción de muertes por otras causas. Se ha incrementado la mortalidad secundaria a enfermedad hepática y también la relacionada con efectos adversos graves del TARV. Además, con el aumento de la longevidad de estos pacientes se ha incrementado también la comorbilidad relacionada con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y las enfermedades cardíacas, entre otras [13-17].

El incremento en el número de muertes relacionadas con enfermedad hepática se debe al elevado porcentaje de pacientes con coinfección por los VHC y VHB. Además el VIH modifica la historia natural de la infección crónica por el VHC con una progresión acelerada de hepatitis crónica activa hasta cirrosis, enfermedad hepática terminal y muerte [18, 19]. Es tal la magnitud de la enfermedad hepática en pacientes con infección por el VIH que en algunos estudios de mortalidad en la era del TARGA se sitúa ya como primera causa de muerte en esta población [20].

4. El Riñón y el VIH

Este cambio global de escenario ha hecho que en el momento actual la población VIH pueda desarrollar enfermedades crónicas que al inicio de la

epidemia hubieran sido impensables. En los primeros 10-15 años de la epidemia los pacientes que desarrollaban ERCA progresaban de forma rápida hacia la muerte. De forma lógica en este periodo la investigación de las enfermedades renales tuvo muy poco protagonismo en comparación con otros aspectos más necesarios como los eventos definitorios de SIDA y la necesidad de nuevos tratamientos. A pesar de que las complicaciones renales en los pacientes con infección por el VIH eran ya conocidas al inicio de la epidemia [21] el creciente interés por su estudio se ha producido en los últimos años.

A pesar de que la función renal puede llegar a estar alterada hasta en un 30% de los pacientes infectados por el VIH (con diferencias según las series y metodología utilizada), la investigación clínica y epidemiológica en esta emergente línea de investigación es todavía escasa para poder ofrecer evidencias científicas de cómo manejar algunos aspectos importantes en estos pacientes. En el año 2005 la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas publicó las primeras Guías Clínicas sobre el manejo de las ERC en pacientes con infección por el VIH, en las que se realizan recomendaciones diagnósticas y terapéuticas para estos pacientes [22]. De forma más reciente un panel de expertos de GESIDA y del Plan Nacional sobre el SIDA han elaborado un documento de consenso sobre el diagnóstico, tratamiento y prevención de las alteraciones renales en pacientes con infección por el VIH. Para su elaboración, se han utilizado algunos de los trabajos de esta Tesis Doctoral [23].

Hoy en día es tan relevante la patología renal en los pacientes con infección por el VIH que se incluye la afectación renal dentro de los criterios utilizados para decidir cuando iniciar el tratamiento en un paciente con infección por el VIH. Así, en las Guías Clínicas sobre tratamiento antirretroviral en caso de que

un paciente sea diagnosticado de NAVIH se recomienda el inicio de TARV independientemente de cual sea su estado virológico e inmunológico [24, 25]. Habrá que ver si en el futuro esta recomendación se hará extensible también a otras etiologías de ERC.

4.1. Factores de Riesgo para el Desarrollo de Patología Renal en Pacientes con Infección por el VIH

Se han descrito factores de riesgo asociados a un deterioro de la función renal en pacientes con infección por el VIH: edad avanzada, raza negra, cifras elevadas de carga viral basal (>4,000 copias/ml), cifras bajas de recuento de linfocitos CD4+ basales (<200cels/mL), coinfección por el VHC, diagnóstico de diabetes o hipertensión, y la presencia de proteinuria con o sin elevación concomitante de los valores de creatinina sérica [26-31]. Un reciente estudio sobre la prevalencia de ERC y sus factores de riesgo en un amplio número de pacientes de la cohorte EuroSIDA encontró además que el recuento nadir de linfocitos CD4+ y el diagnóstico previo de SIDA se asociaban también a un mayor riesgo de ERC. El tratamiento con indinavir o tenofovir también incrementaron dicho riesgo [32].

Respecto a la NAVIH es bien conocida su fuerte asociación con la raza siendo una patología casi exclusiva de los individuos de raza negra. Otros factores de riesgo específicos de la NAVIH al margen de la raza son un bajo recuento de linfocitos CD4+ y una historia familiar de patología renal [33]. Cada vez es mayor el conocimiento sobre los polimorfismos genéticos que determinan el desarrollo de NAVIH en pacientes con infección por el VIH [34]. Estudios más antiguos realizados al inicio de la epidemia sugerían que el

consumo de drogas por vía parenteral podía ser también un factor de riesgo, pero en estudios posteriores se vio que se trataba de un factor de confusión relacionado con otros factores epidemiológicos (socioeconómicos, raciales, etc.) [35].

4.2. Fracaso Renal Agudo en Pacientes con Infección por el VIH (Tabla 1).

Los factores de riesgo para el desarrollo de fracaso renal agudo en los pacientes con infección por el VIH son los mismos que para la población general (edad avanzada, diabetes, ERC, etc.), pero de forma más específica para la población con infección por el VIH también lo son la inmunosupresión (definida como una cifra baja de linfocitos CD4+) y la coinfección por el VHC [36].

El desarrollo de fracaso renal agudo en pacientes con infección por el VIH hospitalizados se asocia a un incremento en la mortalidad intra-hospitalaria. Además de tener un significado pronóstico, el fracaso renal agudo en estos pacientes implica el ajuste de dosis de fármacos y evitar el uso concomitante de otros nefrotóxicos [37, 38].

Las causas de fracaso renal agudo en pacientes con infección por el VIH suelen ser las mismas que en la población general quizás con una ligera variación en los últimos años. En la era anterior al TARGA las principales causas eran la hipovolemia, la nefrotoxicidad por contrastes yodados o por fármacos utilizados para tratar las infecciones oportunistas y los estados de shock o sepsis. En el momento actual son las mismas que para la población general sin infección por el VIH (causas pre-renales y necrosis tubular aguda)

[39, 40] existiendo otras causas que son más particulares de la población con infección por el VIH (toxicidad por fármacos (antirretrovirales o antibióticos/antivirales utilizados para el tratamiento de complicaciones infecciosas asociadas), sepsis y enfermedades hepáticas) [41]. Estudios más recientes han sugerido un ligero aumento en la incidencia de microangiopatías trombóticas relacionadas con el VIH así como de rabdomiolisis (esta última justificada por el aumento del tratamiento con estatinas en los pacientes con infección por el VIH) [42, 43].

Tabla 1. Causas de Fracaso Renal Agudo en Pacientes con Infección por el VIH[†]

1. Pre-renal

- Causas digestivas: diarrea, náuseas y vómitos, pancreatitis, síndrome hepatorenal por insuficiencia hepática, etc.
- Causas cardíacas: insuficiencia cardíaca
- Contracción de volumen circulante: insuficiencia suprarrenal, sepsis, etc.

2. Parenquimatosa tubulo-intersticial

- Necrosis Tubular Aguda
- Nefrotoxicidad por fármacos o contrastes
- Nefrotoxicidad por AINES
- Nefritis intersticial inmunoalérgica
- Rabdomiolisis
- Infiltración intersticial por procesos infecciosos (tuberculosis, hongos, virus)
- Infiltración tumoral renal (linfomas, mieloma, etc.)
- Cristaluria por fármacos

3. Vascular

- Microangiopatías trombóticas
- Hipertensión arterial maligna
- Procesos glomerulares agudos

4. Post-renal

- Compresión del tracto urinario por tumores retroperitoneales
- Compresión del tracto urinario por adenopatías (linfoma, etc.)

[†]Modificado de Praga Terente M et al [44]

4.3. Toxicidad Renal por Fármacos en Pacientes con Infección por el VIH

4.3.1.- Fármacos No Antirretrovirales:

Diferentes fármacos utilizados en pacientes con infección por el VIH tienen potencial toxicidad renal y deben ser administrados con precaución: anfotericina B (produce efectos renales hasta en un 80% de los pacientes; hipokaliemia, bicarbonaturia, acidosis tubular renal, elevaciones de los valores séricos de creatinina, etc.), cidofovir (produce nefrotoxicidad dosis-dependiente que se puede prevenir con hidratación y la administración de probenecid), foscarnet (la toxicidad renal es el efecto adverso principal de este fármaco y puede reducirse mediante hidratación antes y durante la infusión del mismo), pentamidina, sulfamidas y aciclovir en dosis altas, entre otros [22].

4.3.2.- Fármacos Antirretrovirales:

El efecto del TARGA sobre el riñón es por un lado beneficioso al prevenir la aparición de NAVIH y retardar su progresión a ERCA, y por otra parte puede ser una causa bien conocida de nefrotocidad. Aunque no se conoce con exactitud la verdadera frecuencia de la nefrotoxicidad asociada a TARV, los fármacos ARV pueden llegar a ser los responsables de hasta un tercio de los episodios de fracaso renal agudo que ocurren en los pacientes con infección por el VIH [41] así como de una causa también relevante de ERC [32].

Existen diferentes formas de toxicidad renal por ARV, pudiendo presentarse como fracaso renal agudo, necrosis tubular aguda, disfunción tubular, nefritis intersticial, litiasis renal, trastornos electrolíticos o incluso ERC. Los factores asociados a mayor nefrotoxicidad por TARV son: edad avanzada,

raza negra, nefropatía previa, deshidratación y depleción de volumen, diabetes mellitus, coinfección por VHC o VHB, cirrosis hepática, tratamiento concomitante con otros nefrotóxicos o uso activo de drogas. La mayoría de estos factores son bien reconocidos como predisponentes de enfermedad renal en la población general.

A pesar de este riesgo de nefrotoxicidad, la información disponible en la literatura médica permite afirmar de forma bastante convincente que como norma general los ARV son fármacos seguros para el riñón. Se han comunicado casos aislados que relacionan toxicidad renal con muchos de los ARV de uso habitual, pero en muchos de ellos no se puede establecer una relación causal segura. La excepción a esta afirmación serían indinavir y tenofovir, ambos con un perfil de toxicidad renal bien conocido y con algunas particularidades que conviene conocer.

- Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleótidos (ITIANt):

En este grupo de fármacos se incluyen adefovir y TDF, pero el primero de ellos se dejó de utilizar hace años como terapia para el VIH precisamente por su nefrotoxicidad. Ambos fármacos están emparejados con el cidofovir, destinado al tratamiento de las infecciones oportunistas y mucho más nefrotóxico que los anteriores.

TDF no se asoció a altas tasas de fracaso renal en los ensayos clínicos iniciales, probablemente por ser estudios con pacientes muy seleccionados, sin deterioro previo de la función renal ni uso concomitante de otros nefrotóxicos, y por tanto algo alejados de los pacientes de la práctica clínica. Posteriormente diferentes estudios de cohortes fueron evidenciando que el uso de TDF se asociaba a deterioro de la función renal con una baja incidencia (entre el 0.5 y

el 4% según las series). Posteriormente han ido apareciendo casos aislados y pequeñas series de casos de pacientes que desarrollaron síndrome de Fanconi después de iniciar tratamiento con TDF, con lo que hasta la fecha poco más de 50 casos de disfunción tubular en relación con el fármaco han sido comunicados en la literatura. Por tanto la lesión tubular es un efecto característico y peculiar del tratamiento con TDF pero en general poco frecuente. Los estudios anatomopatológicos suelen mostrar un daño tubular más o menos intenso (a menudo necrosis tubular aguda) siendo casi constante la indemnidad de los glomérulos y las ausencia de cambios vasculares. Se ha sugerido que los factores de riesgo para su desarrollo son los siguientes: IMC bajo, función renal basal alterada, tratamiento concomitante con otros nefrotóxicos, uso prolongado de TDF, edad avanzada y mayor grado de inmunodepresión (SIDA o cifra baja de linfocitos CD4+). Además, el tratamiento concomitante con ritonavir como potenciador (especialmente de lopinavir y atazanavir) parece conferir un mayor riesgo de nefrotoxicidad por TDF. Algunos autores han sugerido que el ritonavir podría interferir en la excreción tubular del TDF, dando lugar a la acumulación intracelular del mismo y consiguiente toxicidad. Además, se ha sugerido también que lopinavir y atazanavir podrían jugar un papel, pues es bien conocido que ambos fármacos incrementan las concentraciones plasmáticas de TDF [45, 46]. El fracaso renal inducido por TDF suele mejorar al discontinuar el tratamiento, normalizándose la función renal semanas o meses después, pero en algunos casos puede evolucionar a ERCA con requerimiento de diálisis [22, 47].

- Inhibidores de la Transcriptasa Inversa Análogos de Nucleósidos (ITIAN)

La nefrotoxicidad por ITIAN es rara y suele presentarse como un fracaso renal agudo en el contexto de una acidosis láctica por toxicidad mitocondrial causada por d4T, AZT o ddI [48].

- Inhibidores de la Proteasa (IP):

Indinavir es el IP que con mayor frecuencia se ha asociado a efectos adversos renales, incluyendo nefrolitiasis, cristaluria, necrosis papilar y fracaso renal agudo. La nefrolitiasis es el principal efecto adverso existiendo mayor riesgo en aquellos pacientes con IMC bajo, coinfectados por virus de la hepatitis, aquellos que reciben dosis altas de indinavir o tratamiento concomitante con trimetoprim-sulfametoxazol. Una abundante hidratación puede prevenir la formación de litiasis y la mayoría de casos de nefrotoxicidad por indinavir se resuelven con la interrupción del tratamiento, aunque algunos casos de toxicidad irreversible han sido descritos. De todos modos, en los países desarrollados el uso de este fármaco es excepcional al existir otros IP menos tóxicos [49-51].

Se han descrito casos de nefrotoxicidad en relación a otros IP (ritonavir, saquinavir, nelfinavir y atazanavir) pero se trata de casos aislados y que en ocasiones no se ha establecido con seguridad la causalidad [47].

- Otros Antirretrovirales:

La toxicidad renal por ITINAN es en general muy rara. Se han descrito casos aislados y no siempre con una relación de causalidad bien demostrada, por lo que se puede afirmar que los ITINAN tienen un buen perfil de seguridad renal. El inhibidor de la fusión enfuvirtide tampoco ha sido asociado hasta la fecha a efectos adversos graves a nivel renal. Tampoco hay evidencias de

nefrotoxicidad inducida por raltegravir (inhibidor de la integrasa) ni por maraviroc (inhibidor de CCR5) [47].

4.4. Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en Pacientes con Infección por el VIH

El hallazgo de ERC es relativamente común y clínicamente relevante en pacientes con infección por el VIH pero existen escasos datos epidemiológicos al respecto sobretodo en la era del TARGA. La prevalencia de ERC en la historia natural de la infección por el VIH es difícil de determinar y depende de los criterios utilizados para definirla. Los datos de prevalencia son también distintos en función de la región geográfica de procedencia (países Europeos, Estados Unidos, África, etc.) así como de si proceden de estudios clínicos o de series necrópsicas. También varían en función del criterio utilizado para definir la afectación renal, ya sea mediante la estimación del filtrado glomerular, la elevación de las cifras séricas de creatinina o por la presencia de proteinuria. Por otro lado, las causas de ERC en esta población pueden ser difíciles de determinar solo por parámetros clínicos y suele ser necesaria la práctica de una biopsia renal [52].

Las series necrópsicas ofrecen una visión particular sobre la afectación renal en los pacientes con infección por el VIH, encontrando datos muy variables según las series que van desde un 6% hasta un 80% de casos demostrados anatomo-patológicamente. La mayoría de estas series incluyen pacientes que fallecieron antes de la introducción del TARGA y en muchas ocasiones son estudios muy específicos sobre la NAVIH [53-64]. Una excepción es un estudio realizado en Suiza que incluyó una gran mayoría de pacientes de

raza caucásica que habían desarrollado SIDA, y evidenció lesiones renales en un 43% de los casos. Este es uno de los pocos estudios en los que se aporta información sobre la situación clínica previa al fallecimiento, encontrando que hasta un 36% de ellos presentaron algún signo de afectación renal antes de fallecer, ya fuera proteinuria, alteraciones en el sedimento de orina o insuficiencia renal [65]. En España, se llevó a cabo un estudio necrópsico en 61 pacientes con infección por el VIH fallecidos en un Hospital Universitario entre 1984 y 1997 (ninguno de ellos había recibido TARGA) encontrando que hasta un 93.4% de ellos tenían alteraciones renales en la autopsia siendo estas muy heterogéneas, pero encontrando un predominio de alteraciones tubulares e intersticiales frente a glomerulares. Solamente hubo 2 casos de NAVIH [66].

Desde el punto de vista clínico, de forma global y por los datos de las diferentes series de pacientes tanto de la era pre-TARGA como de la era TARGA, se ha sugerido una prevalencia de ERC del 5% al 15% (en algunas cohortes de hasta el 30%) [67] y una prevalencia de microalbuminuria de al menos un 10% en algunas cohortes de pacientes [67-70].

Uno de los estudios más amplios que han valorado la prevalencia y factores de riesgo de alteración de la función renal en pacientes con infección por el VIH incluyó un total de 4,474 pacientes de la cohorte EuroSIDA (la mayoría de raza blanca y bajo TARGA). Se encontró una baja prevalencia (3.5%) de ERC (definida como disminución del filtrado glomerular) pero probablemente hubiera sido superior si se hubieran incluido también los pacientes con proteinuria aislada [32]. Por el contrario, un estudio norteamericano que incluyó a 1,230 pacientes con infección por el VIH observó una alta prevalencia de ERC de hasta un 15.5% [29].

En nuestro conocimiento no se han realizado estudios que hayan evaluado la prevalencia de ERCA en fase de diálisis en pacientes con infección por el VIH.

4.5. Causas de Afectación Renal en Pacientes con Infección por el VIH (Tabla 2).

4.5.1. Nefropatías Relacionadas con la Infección por el VIH

Diferentes tipos de patología renal están directa o indirectamente relacionadas con la infección por el VIH: la “clásica” NAVIH, las microangiopatías trombóticas y las GNF por inmunocomplejos. También existen otros hallazgos histológicos que pueden presentar los pacientes con infección por el VIH como son la GNF membranosa resultado de la coinfección por los VHC o VHB o por la sífilis, la GNF membranoproliferativa asociada a la coinfección por el VHC y a la crioglobulinemia mixta.

4.5.1.1. Glomeruloesclerosis colapsante asociada al VIH o Nefropatía Asociada a la Infección por el VIH (NAVIH):

La NAVIH es una glomeruloesclerosis focal y segmentaria que fue descrita por primera vez en 1984 [21], tres años después de describirse el primer caso de SIDA. El término glomeruloesclerosis colapsante es más informativo y preciso, pero al tratarse de una enfermedad renal con unas características clínicas y evolutivas muy específicas asociadas al VIH, se ha generalizado el término NAVIH. En EEUU, es la causa más común de ERC en pacientes con infección por el VIH y es la tercera causa (después de la hipertensión y la diabetes) de ERCA en individuos Afro-Americanos jóvenes (entre 24 y 60 años) [71]. La predilección por la raza negra es tal que la

relación negros:blancos es de 12:1. La lesión glomerular se acompaña de dilataciones tubulares e infiltrados intersticiales, hallazgos que distinguen a la NAVIH de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria de causa idiopática. Suele cursar con proteinuria de rango nefrótico y fracaso renal con rápida progresión a ERCA. Su prevalencia varía desde un 3.5% en estudios clínicos a un 12% en estudios necrópsicos [72]. Suele ocurrir en fases avanzadas de la infección por el VIH, siendo sus principales factores de riesgo un recuento bajo de linfocitos CD4+ y una elevada carga viral. El diagnóstico de confirmación requiere la práctica de una biopsia renal. La patogénesis de la NAVIH ha sido estudiada tanto *in vitro*, como en modelos animales como en estudios epidemiológicos y clínicos en humanos. Al parecer la infección viral de las células epiteliales renales tiene un papel importante en su patogénesis [73-74]. Los factores dependientes del huésped también juegan un rol importante. Así, suele ocurrir casi exclusivamente en pacientes Africanos o sus descendientes, y por otro lado, los pacientes con ERCA secundaria a NAVIH suelen tener historia familiar de ERCA, lo que sugiere una predisposición genética de dicho trastorno renal [33, 75, 76]. Sin tratamiento tiene un mal pronóstico con una rápida evolución hacia ERCA en pocos meses. El tratamiento con mayor eficacia (habiéndose incluso reportado remisiones clínicas y histológicas de la enfermedad renal) [77] es el propio TARGA, pero los efectos favorables del TARGA en la NAVIH proceden solamente de series de casos y pequeños estudios de cohortes, sin que exista ningún estudio prospectivo randomizado y controlado. Tampoco existe hasta la fecha ninguna evidencia científica que permita recomendar el uso de inhibidores del enzima conversor de la angiotensina o de corticoides para su tratamiento [47, 52, 75].

4.5.1.2. Glomerulonefritis por Depósito de Inmunocomplejos

Las GNF mediadas por Inmunocomplejos también han sido relacionadas como causa de ERC en pacientes con infección por el VIH, con una prevalencia estimada que oscila entre un 15% y un 80% según las series. Existen diferentes tipos de GNF mediadas por Inmunocomplejos (GNF post-infecciosa, nefritis membranosa, nefritis por IgA, GNF membrano-proliferativa, etc.) con manifestaciones clínicas que nos pueden orientar hacia una etiología u otra, pero que en la mayoría de ocasiones el diagnóstico definitivo requerirá la práctica de biopsia renal. Los datos disponibles sobre estas afecciones glomerulares distintas a la NAVIH proceden de cortas series de pacientes, casos clínicos y estudios de autopsias. En muchas ocasiones, la lesión renal puede no estar directamente relacionada con la infección por el VIH y puede ser consecuencia de otra coinfección (hepatitis B y C o sífilis) o bien un hallazgo casual sin relación directa con el VIH [52].

Dentro de las GNF por Inmunocomplejos, la nefritis por IgA parece ser común en individuos con infección por el VIH y aunque su incidencia en esta población es desconocida, un estudio autopsico de pacientes con SIDA evidenció que un 7.7% de pacientes presentaban depósito mesangial de IgA [78]. Los individuos infectados por el VIH desarrollaron anticuerpos IgA contra determinados antígenos del VIH y ésta podría ser la base patogénica de esta nefropatía. Al parecer es relativamente común en pacientes con infección por el VIH de origen Europeo, siendo poco común en pacientes de origen Africano [79].

Las series de casos de pacientes con infección por el VIH y enfermedad renal confirmada por biopsia o autopsia han evidenciado que los individuos

Europeos o de descendencia Europea padecen típicamente diferentes tipos de GNF. Por otro lado, los pacientes Africanos o sus descendientes suelen tener NAVIH [60, 80-82]. Es por ello que desde el punto de vista epidemiológico, las GNF mediadas por Inmunocomplejos serían la contrapartida entre la población de raza blanca a lo representado por la NAVIH dentro de la población de raza negra. En España existe escasa información a este respecto con la excepción de un pequeño estudio que incluyó a 27 pacientes con infección por el VIH y GNF, siendo la causa más frecuente las GNF por Inmunocomplejos, en concreto la membranoproliferativa asociada con la coinfección por el VHC y siendo muy poco frecuente la NAVIH [83].

4.5.1.3. Microangiopatías trombóticas

La asociación entre las microangiopatías trombóticas (síndrome hemolítico-urémico y púrpura trombótica trombocitopénica) y la infección por el VIH está bien establecida al estar publicados más de un centenar de casos. Se ha sugerido que las proteínas virales podrían tener un papel en la patogenia de estas enfermedades. Suelen manifestarse en individuos jóvenes, con una predilección por los hombres y con un peor pronóstico en comparación con las formas idiopáticas. En la mayoría de casos se produce una insuficiencia renal irreversible y la mortalidad es muy elevada [84, 85].

4.5.2. Nefropatías No Relacionadas con la Infección por el VIH

Existen enfermedades sistémicas como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial, que predisponen al desarrollo de ERC a la población general y por tanto también a los pacientes con infección por el VIH. En los últimos 20 años se ha producido un aumento en la población general de la frecuencia de enfermedad renal terminal secundaria a nefropatía diabética o

nefroangioesclerosis hipertensiva, llegando a representar al menos el 70% de todos los casos de enfermedad renal terminal. Esta misma progresión se puede hacer extensible a la población de pacientes con infección por el VIH. Si tenemos en cuenta la elevada frecuencia de pacientes de raza negra con infección por el VIH, el papel que representan la diabetes y la hipertensión arterial es aún mayor que en la población general, dada la mayor prevalencia que entre los pacientes de raza negra tienen la diabetes mellitus (prevalencia 1.8 veces más alta que la población blanca) y la hipertensión arterial (se estima que un 30% de las personas de raza negra son hipertensas) [86].

Tabla 2. Causas de Enfermedad Renal Crónica en Pacientes con Infección por el VIH.

Glomeruloesclerosis Colapsante Asociada al VIH o Nefropatía asociada al VIH (NAVIH)

Enfermedades Glomerulares por Depósito Inmunocomplejos

Glomerulonefritis proliferativa con depósitos subendoteliales (Nefropatía *lupus-like*)

Glomerulonefritis mesangial IgA

Glomerulonefritis relacionadas con coinfecciones:

- VHC: Glomerulonefritis membranoproliferativa y crioglobulinemia

- VHB y sífilis: Glomeruloesclerosis segmentaria y focal no colapsante y otras

Glomerulonefritis fibrilar o inmuntactoide

Glomerulonefritis membranosa

Glomerulonefritis agudas post-infecciosas

Microangiopatías Trombóticas Relacionadas con el VIH

Síndrome Hemolítico-Urémico

Púrpura Trombótica trombocitopénica

Nefropatías Túbulo-intersticiales

Evolución hacia la ERC de otras formas de fracaso renal agudo (necrosis tubular aguda, nefritis intersticial aguda, etc.)

Nefrotoxicidad

Enfermedades Sistémicas de la Población General

Nefropatía Diabética

Nefroangioesclerosis

Otras

4.6. Consideraciones Especiales de los Pacientes con Infección por el VIH para el inicio de la Diálisis

4.6.1. Modalidad de Diálisis (Hemodiálisis y Diálisis Peritoneal)

Al inicio de la epidemia, el mal pronóstico de los pacientes con infección por el VIH en ERCA, junto a la preocupación por eventuales contagios al personal sanitario durante las sesiones de HD, se sugirió que la DP podía ser una buena opción de tratamiento para estos pacientes. Teóricamente existe menos exposición del personal sanitario al VIH en la DP respecto a la HD; el líquido peritoneal es mucho menos infectivo que la sangre, hay menor manipulación de agujas y el tipo de contacto entre el paciente y personal sanitario es también diferente. Un argumento en contra del uso de DP en estos pacientes (en especial con "wasting syndrome") era que la mayor pérdida proteica de esta técnica podía empeorar todavía más el estado nutricional de los pacientes [87].

Otra preocupación por el uso de DP en pacientes con infección por el VIH ha sido la posibilidad de una mayor incidencia de peritonitis, siendo los resultados de los estudios realizados hasta la fecha algo controvertidos. La mayoría de estos estudios se realizaron en la era pre-TARGA por lo que los resultados son quizás poco extrapolables a la situación actual de los pacientes con infección por el VIH en DP. Por un lado hay estudios que han encontrado una mayor incidencia de peritonitis en pacientes con infección por el VIH y una mayor incidencia de infecciones por *Pseudomona sp*, gérmenes gram positivos y hongos [88-91]. Otros estudios han sugerido que las peritonitis por hongos, tuberculosas u otros microorganismos más inusuales quizás sean más frecuentes en los pacientes con infección por el VIH en DP [92-95]. Por otro

lado, existen otros estudios que no han encontrado diferencias ni en la incidencia de peritonitis ni en los microorganismos responsables [96, 97].

No queda tampoco claro si la modalidad de diálisis puede ser un factor que pueda influir en la supervivencia de estos pacientes y existen pocos estudios a este respecto. En la era pre-TARGA un estudio con un número reducido de pacientes no encontró diferencias de supervivencia en relación con la modalidad de diálisis [96]. De forma más reciente se analizaron unos 6,000 pacientes de la USRDS que iniciaron diálisis entre 1995 y 1999, sin que se encontraran diferencias en la supervivencia según la modalidad de diálisis utilizada [98]. De todos modos estos estudios tienen la limitación de no disponer de datos referentes al estado virológico e inmunológico y comorbilidades asociadas en los dos grupos de pacientes, por lo que hasta que no se disponga de datos procedentes de estudios controlados las recomendaciones para seleccionar la modalidad de diálisis deben ser las mismas que para otros pacientes en ERCA [99].

En general la elección de una modalidad debe depender del estilo de vida y las preferencias del paciente, del soporte familiar y social, y por el momento no existen argumentos para hacer recomendaciones basándose solamente en la seropositividad para el VIH [87].

4.6.2. Tipo de Acceso Vascular

Algunos estudios han reportado un mayor número de complicaciones con los accesos vasculares en los pacientes con infección por el VIH [100] pero en general son escasos, con resultados contradictorios y en muchas ocasiones no controlados.

Curi *et al* observaron que la permeabilidad de los injertos vasculares era inferior en los pacientes con infección por el VIH, respecto a los VIH negativos (21% y 45%, respectivamente) y que la tasa de infecciones era superior (30% y 7%, respectivamente). Cuando se trataba de fístulas arteriovenosas autólogas no se encontraron diferencias ni en porcentaje de permeabilidad ni en tasas de infección. Por este motivo los autores recomendaron el uso de fístulas en lugar de injertos vasculares en la población con infección por el VIH [101]. Brock *et al* también observaron una mayor tasa de infección del injerto vascular en pacientes con infección por el VIH asintomática y en pacientes con SIDA, en comparación con pacientes control (36%, 45% y 15%, respectivamente) [102]. Estos estudios tienen la limitación de que un alto porcentaje de pacientes eran consumidores de drogas por vía parenteral, siendo este también un factor de riesgo para infección de los accesos vasculares. Eustace *et al* encontraron un 29% de infecciones del acceso vascular en pacientes con infección por el VIH con historial de consumo de drogas por vía parenteral, en comparación con un 0% en aquellos pacientes sin historial de drogadicción [103]. Por este motivo no está claro si la infección por el VIH "*per se*" puede ser un factor de riesgo de infección, o bien ser un factor de confusión al existir un alto porcentaje de pacientes consumidores de drogas por vía parenteral incluidos en estos estudios. Un estudio más reciente (con un porcentaje muy bajo de pacientes consumidores de drogas por vía parenteral) encontró una mayor tasa de trombosis y de infección de los injertos vasculares en la población con infección por el VIH en comparación con la población VIH negativa. Por el contrario, no se encontraron diferencias en la incidencia de trombosis e infección en las fístulas arterio-venosas [104].

La conclusión de estos estudios es que las ventajas clínicas que ofrecen las fístulas respecto a los injertos parecen ser más pronunciadas en los pacientes con infección por el VIH en diálisis en comparación con la población general en diálisis.

Otros estudios han evaluado la incidencia de bacteriemias relacionadas con catéteres tunelizados sin encontrar diferencias entre pacientes con y sin infección por el VIH. Lo que sí se ha observado en estos estudios es que los pacientes con infección por el VIH suelen presentar infecciones con aislamientos microbiológicos distintos (mayor proporción de infecciones polimicrobianas, por gérmenes gram negativos u hongos en comparación con los pacientes sin infección por el VIH) y más severas, que suelen requerir ingreso hospitalario [105-106].

4.7. Prevalencia de la Infección por el VIH en los Centros de Diálisis (Tabla 3)

4.7.1. Situación Epidemiológica en Estados Unidos

Las estimaciones sobre incidencia y prevalencia de la infección por el VIH en EEUU proceden de la base de datos USRDS así como de estudios de los CDC. Los CDC realizan encuestas sistemáticas sobre enfermedades relacionadas con la diálisis desde 1976, habiéndose realizado desde entonces de forma casi anual con una tasa de respuesta superior al 90%. A diferencia de países como España, en EEUU no se realiza determinación sistemática de cribado para la infección por el VIH a todos los pacientes que realizan diálisis, por lo que es posible que los datos reales de incidencia y prevalencia sean algo superiores a los reportados por los CDC y la USRDS [107, 108].

La proporción de pacientes con infección por el VIH en diálisis se ha mantenido estable a lo largo de la última década, pero el número total de pacientes ha aumentado al haber aumentado el número de centros de diálisis que tratan pacientes con infección por el VIH (desde 1985 hasta el año 2000 el porcentaje de centros de diálisis con pacientes con infección por el VIH se incrementó de un 11% a un 37%, en especial en regiones del Este de EEUU). Así el porcentaje de pacientes con infección por el VIH en diálisis se incrementó desde un 0.3% en 1985 hasta un 1.5% en 1992, manteniéndose estable en 1.5% hasta el año 2002. En el año 2002 el 1.5% (rango 0.3%-1.5%) y el 0.4% (rango 0.4%-0.8%) de los pacientes en diálisis presentaban infección por el VIH y SIDA, respectivamente [108].

En EEUU la mayoría de estudios epidemiológicos sobre ERCA en pacientes con infección por el VIH hacen referencia a la NAVIH al ser esta la causa más frecuente con gran diferencia. La incidencia anual de pacientes con NAVIH en diálisis se incrementó cada año hasta 1995. Desde entonces el número anual de pacientes con NAVIH que iniciaron diálisis empezó presentar un ligero descenso hasta alcanzar un "plateau" de 800 pacientes cada año. Esto probablemente sea debido al cambio en la historia natural del VIH y de la NAVIH gracias a la introducción del TARGA. A pesar del descenso en el número de casos incidentes, la prevalencia anual se incrementó al aumentar la supervivencia de dichos pacientes [108, 109].

Las cifras de prevalencia de la infección por el VIH en las unidades de diálisis varían mucho entre los diferentes países e incluso dentro de un mismo país, dependiendo de la localización geográfica de cada unidad y del tipo de pacientes al que atienden. Así, en Estados Unidos la prevalencia muestra un

rango amplio que va desde un 0.7% en la región de Chicago hasta un 39% en la región de Brooklyn [87].

4.7.2. Situación Epidemiológica en Europa y Otros Países

Al margen de estos estudios anuales procedentes de EEUU, son pocos los datos de prevalencia de la infección por el VIH en diálisis que proceden de otros países, siendo además la mayoría de datos de la era anterior al TARGA.

En Europa existen estudios de la era anterior al TARGA (1984-1986) que estiman una prevalencia global de 0-5% [110]. A finales de los años 80 y principios de los 90 la EDTA-ERA realizó registros Europeos de los pacientes en TRS. El último informe del año 90, registró un total de 152,658 pacientes en TRS (incluyendo HD, DP y TR) 190 de los cuales presentaban serología positiva para el VIH. Los países que reportaron más pacientes con infección por el VIH en sus registros fueron Francia (74 pacientes) seguido de España (42 pacientes) e Italia (28 pacientes) [111]. En Italia se realizó en la era pre-TARGA (1990-1995) un estudio epidemiológico encontrando cifras de prevalencia global de 0.11 a 0.13%, siendo la distribución muy variable en relación a las regiones de procedencia de los centros de diálisis. En nuestro conocimiento no existen estudios de la situación en Italia en la era del TARGA [112].

En Francia existe información procedente de dos estudios de la era del TARGA; en 1997 Poignet *et al* encontraron 82 pacientes con infección por el VIH en ERCA de un total de 22,707, estableciendo una prevalencia del 0.36% [113]. En el año 2002 la cifra estimada por Vigneau *et al* fue del 0.67% (190 pacientes con infección por el VIH de un total de 27,577 pacientes en diálisis). Este aumento de prevalencia a lo largo de 5 años se debe a la mejoría en la

supervivencia global de la población con infección por el VIH, a un mejor y fácil acceso a la diálisis, a la mejoría en la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH una vez iniciada la propia diálisis, y a un aumento de la población inmigrante procedente de países Africanos y del Caribe donde existe mucha población infectada por el VIH de raza negra y en muchas ocasiones con NAVIH [114]. Al margen de estos estudios procedentes de Italia y Francia, en nuestro conocimiento no existe información sobre prevalencia de la infección por el VIH en diálisis procedente de ningún otro país Europeo, incluyendo España.

De la era pre-TARGA existen también estudios aislados procedentes de otros países con estimaciones de prevalencia muy bajas, siendo del 1.64% en Egipto [115] e incluso del 0% en Japón [116]. Por el contrario, un estudio procedente de Brasil reportó una alta prevalencia (14%) pero sobre una muestra muy pequeña de 132 pacientes que probablemente sea muy poco representativa de la población en diálisis del país [117].

Tabla 3. Prevalencia de la Infección por el VIH en Centros de Diálisis en Estados Unidos, Europa y Otros Países

País [referencia]	Año	Número total de pacientes en diálisis	Prevalencia de VIH +
Estados Unidos [108]	1985	ND	0.3%
	2002	263,820	1.5%
Europa [110]	1984-1986	> 4,000	0-5%
Europa [111]	1990	152,658	0.12%
Italia [112]	1990	21,500	0.11%
	1995	27,000	0.13%
Francia [113]	1997	22,707	0.36%
Francia [114]	2002	27,577	0.67%
Egipto [115]	1991	5,000	1.64%
Japón [116]	1986	1,314	0%
Brasil [117]	1986	132	14%

ND: no disponible

4.8. Supervivencia de los Pacientes con Infección por el VIH en Diálisis

4.8.1. Tasas de Supervivencia en Diálisis en la era pre-TARGA y TARGA

Los primeros pacientes con diagnóstico de SIDA y ERCA que iniciaron diálisis tenían una supervivencia decepcionante. En el año 1987 un estudio con 79 pacientes con SIDA avanzado y ERCA en diálisis, observó una supervivencia media de 3 meses y ningún paciente sobrevivió más de un año [118]. Un año más tarde Ortiz *et al* observaron una supervivencia media de 93 días en 17 pacientes con diagnóstico de SIDA [119]. En 1990 un centro de diálisis de Nueva Jersey informó resultados similares con una mortalidad del 88% a los 12 meses del inicio de la diálisis [120]. Solo en el estudio de Feinfled *et al* se

evidencian tasas de supervivencia un poco mejores que alcanzaron una media de 13.2 meses para pacientes con diagnóstico de SIDA [121]. La mayoría de estos estudios reflejaban el curso clínico de pacientes con infección por el VIH avanzada que a menudo fallecían a causa de infecciones oportunistas, infecciones intercurrentes y tumores. En muchas ocasiones se trataba de pacientes con estados extremos de caquexia y desnutrición. Este mal pronóstico hacía que la inclusión de estos pacientes en programas de diálisis fuera en ocasiones un dilema ético. En este mismo periodo el pronóstico de los pacientes en diálisis era algo mejor si se trataba de pacientes con infección por el VIH asintomática (sin criterios clínicos de SIDA). Así los mismos estudios de Ortiz y Feinfeld encontraron una supervivencia media de 488 días y 17.7 meses, respectivamente.

Un estudio muy representativo de la supervivencia en la era anterior al TARGA es un análisis retrospectivo sobre 375,152 pacientes de la USRDS que iniciaron diálisis entre 1992 y 1997 (**Tabla 4**). Del total de pacientes 3,653 (0.97%) presentaban NAVIH, siendo la gran mayoría de ellos Afro-Americanos. La supervivencia a los 2 años fue del 36% para los pacientes con NAVIH y del 64% para el resto de pacientes en ERCA, estando la NAVIH asociada a una mayor mortalidad (Hazard Ratio para mortalidad del 5.74 [IC 95% 5.40-6.10]) [122].

Al inicio de la década de los 90 empezaron a aparecer estudios que evidenciaron una mejoría en la supervivencia de estos pacientes. Así los pacientes con infección por el VIH en diálisis del área de Brooklyn de Nueva York incrementaron la supervivencia desde menos de 3 meses en 1984-1986 [118] hasta 15 meses en 1991-1992 [123] y 57 meses en 1992-1996 [124].

Otro estudio del año 1996 encontró una cifra media de supervivencia de 22 meses, siendo la supervivencia a los 4 años del 24%. Todos los pacientes tenían menos de 200 linfocitos CD4+ [125].

A pesar de esta mejoría en el pronóstico este era todavía inferior a la población sin infección por el VIH incluso de mayor edad y en muchas ocasiones con diabetes. Un estudio de Kimmel *et al* encontró una supervivencia media mucho peor (15.5 meses) en 31 pacientes con infección por el VIH jóvenes (edad media de 37.5 años) respecto a 361 pacientes sin infección por el VIH (44 meses) de edad más avanzada (49.8 años) [96]. Lorch *et al* encontraron también tasas de mortalidad más altas para 36 pacientes con infección por el VIH en comparación con 244 sin infección por el VIH negativos de mayor edad [126].

Uno de los primeros estudios con mayor evidencia sobre este cambio en la supervivencia es un análisis de 6,166 pacientes con infección por el VIH que iniciaron diálisis entre 1985 y 1999 procedentes de la USRDS (el 99% de ellos tenían NAVIH) (**Tabla 4**). La supervivencia a los 12 y 24 meses de los pacientes que iniciaron diálisis antes de 1990 en comparación con los que lo hicieron en 1997-1998, mejoró desde un 56% y un 38% hasta un 68% y 54%, respectivamente. La supervivencia al año de los que iniciaron diálisis en 1999-2000 incremento hasta un 74%. En comparación con el mínimo descenso en la mortalidad anual de los pacientes sin infección por el VIH en diálisis, la mortalidad anual de los pacientes con infección por el VIH descendió (desde 1990 hasta 1999) de 458 a 240 muertes por cada 1,000 pacientes-año. Por tanto este estudio puso de manifiesto un descenso en las tasas de mortalidad de los pacientes con infección por el VIH en diálisis en comparación a las de la

era anterior al TARGA, y además su aproximación (aunque siendo todavía superiores) a las de la población general con ERCA sin infección por el VIH [127].

No existen demasiados estudios que hayan evaluado la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH en la era del TARGA (**Tabla 4**). La mayoría de estudios han comparado de forma retrospectiva la supervivencia de cohortes de pacientes con infección por el VIH con registros nacionales o bases de datos de pacientes de la población general en diálisis. Los grandes estudios de EEUU incluyen además pacientes de la era pre-TARGA. Todos estos estudios se han realizado en EEUU con la excepción de un estudio llevado a cabo en Francia y un estudio epidemiológico de Gran Bretaña que aporta estimaciones de supervivencia. Además, en la mayoría de ellos, la población representada es de raza negra y en muchas ocasiones con el diagnóstico casi exclusivo de NAVIH. Otra limitación de los estudios de que disponemos hasta el momento actual es que en algunos de ellos no se analizan los pacientes en DP y solo se incluyen los pacientes en HD. Es por ello que no disponemos de información sobre la supervivencia de pacientes Europeos de raza caucásica que inician diálisis en la era del TARGA [122, 127-131].

Tabla 4. Supervivencia de los pacientes con infección por el VIH en diálisis

Autor	Años	N (VIH+)	N (VIH-)	Supervivencia (años)				
				1	2	3	4	5
Abbott [122]	1992-1997	3,653	375,152 USRDS	-	36%	-	-	-
Ahuja [127]	1985-1999	6,166	1,000 USRDS	58%	41%	-	-	-
Rodríguez [128]	1985-2002	115	ND SFGH	46%	30%	23%	10%	9%
Touret [129]	2002-2004	164	27,577 Cohorte DOOPS II	93.8%	89.4%	-	-	-
Atta [130]	1988-2004	162	4,509 Cohorte JHHC y ALIVE	56% [†] 63% ^{††}	46% [†] 43% ^{††}	-	-	-
Bansi [131]	1998-2007	68	ND Cohorte CHIC	-	-	-	-	70%

N: número de pacientes. USRDS: United States Renal Data System. ND: información no disponible. SFGH: San Francisco General Hospital. DOOPS II: French Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study II. JHHC: John Hopkins HIV-1. ALIVE: AIDS Linked to the Intravenous Experience Study. CHIC: United Kingdom Collaborative HIV Cohort Study. [†]Supervivencia en la era pre-TARGA. ^{††}Supervivencia en la era TARGA.

4.8.2. Factores Asociados a Supervivencia de los Pacientes con Infección por el VIH en Diálisis

Diferentes estudios han correlacionado la mejoría en la supervivencia de los pacientes a su estado inmunológico, es decir a los niveles de linfocitos CD4+ [91, 132, 133]. Uno de los estudios más representativos de los factores que influyen en la supervivencia incluyó 115 pacientes con infección por el VIH que iniciaron diálisis entre 1985 y 2002 (**Tabla 4**), encontrando que un recuento elevado de linfocitos CD4+ al inicio de la diálisis se asociaba a una menor mortalidad. También se observó que los pacientes que iniciaron diálisis en la era del TARGA tenían mejor supervivencia que los que la iniciaron en épocas anteriores al TARGA [128].

Son diferentes los factores que han contribuido a esta mejoría en el pronóstico de los pacientes con infección por el VIH en diálisis. Por un lado el

mejor soporte nutricional, la mejoras en la propia diálisis, la corrección de la anemia con eritropoyetina, etc., y por otro lado la introducción del TARGA y la quimioprofilaxis de las infecciones oportunistas [129, 132, 133]. Existen muchas evidencias de que el pronóstico es mejor en aquellos pacientes que reciben TARGA respecto a los pacientes que no reciben tratamiento [134]. Atta *et al* realizaron un estudio de supervivencia en una cohorte de pacientes Afro-Americanos que iniciaron diálisis entre 1988 y 2004 (**Tabla 4**). Los factores asociados a un peor pronóstico fueron la edad avanzada, cifras bajas de albúmina, un recuento bajo de linfocitos CD4+ y la ausencia de TARV. De forma sorprendente las tasas de supervivencia no fueron diferentes entre los pacientes que iniciaron diálisis antes y después del TARGA. La explicación para ello es que dentro del grupo de pacientes que iniciaron diálisis en la era TARGA existía un bajo porcentaje de ellos que recibían TARV (por mal acceso al tratamiento en relación a malas condiciones socioeconómicas), hecho que refleja todavía más la importancia de recibir TARGA en los pacientes con infección por el VIH en diálisis [130]. Además, no solo es importante el hecho de recibir o no TARGA una vez el paciente está en diálisis sino que es importante una adecuada prescripción y dosificación ajustada a la función renal o a la diálisis. Una infra o supradosisificación o un ajuste inadecuado de las dosis de ARV se asocian a un incremento en la mortalidad de estos pacientes [135].

También se ha sugerido que la raza podría ser un factor asociado a la supervivencia de los pacientes en diálisis. Choi *et al* estudiaron una cohorte de 202,927 pacientes con ERC (0.3% de los cuales tenían infección por el VIH y 43.5% diabetes mellitus) observando que los pacientes con infección por el VIH presentaban mayor mortalidad que el resto de pacientes. Además, los

pacientes de raza negra con infección por el VIH presentaron un mayor riesgo de muerte en comparación con los pacientes con infección por el VIH de raza blanca y también con los de raza negra sin infección por el VIH pero con diabetes mellitus [136].

Como se ha comentado con anterioridad, la gran mayoría de trabajos que han evaluado la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH en diálisis fueron realizados en la era anterior al TARGA. En los últimos años han empezado a aparecer más estudios en pacientes bajo TARV, casi todos realizados en Estados Unidos donde la mayoría de los pacientes con infección por el VIH en diálisis son de raza negra y con NAVIH como causa de ERCA. Es por ello que todos estos resultados no son del todo extrapolables a otras zonas del mundo y en concreto a Europa donde hay una gran proporción de pacientes de raza Caucásica y donde las diferentes GNF son la principal causa de ERCA.

En nuestro conocimiento solamente existe un estudio de supervivencia en pacientes con infección por el VIH realizado en Europa llevado a cabo en Francia (**Tabla 4**). Del total de 27,577 pacientes que realizaron diálisis 164 tenían infección por el VIH. Dos tercios de los pacientes eran de raza negra, en un 40% de ellos la NAVIH fue la causa de ERCA y un 86% estaban bajo TARGA. Las tasas de supervivencia al año y dos años fueron del 93.8% y 89.4%, respectivamente. Estas tasas fueron estadísticamente indistinguibles de las de una cohorte control de pacientes sin infección por el VIH (cohorte DOPPS II). Los factores asociados a mortalidad fueron un bajo recuento de linfocitos CD4+, una carga viral elevada, la ausencia TARGA y la historia previa de infecciones oportunistas [129]. El mismo grupo francés ha sido el primero

en evaluar mediante un estudio prospectivo la relación entre la prescripción inadecuada de ARV y la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH en diálisis. De los 107 pacientes que recibieron fármacos ARV, un 59% fueron prescritos de forma no adecuada (dosis demasiado bajas en un 18%, dosis demasiado altas en un 39% y un 26% no recibía ninguno de los ARV prescritos a la dosis adecuada). Se observó además que aquellos pacientes con una inadecuada prescripción de IP presentaban un peor curso clínico de la infección por el VIH y una menor supervivencia a los 2 años [137].

Respecto a la modalidad de diálisis y como se ha comentado previamente tanto un pequeño estudio de la era pre-TARGA [96] como datos más actuales de la era TARGA [98], no han evidenciado que la modalidad de diálisis (HD vs DP) tenga alguna repercusión en la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH en diálisis. Una limitación importante de estos estudios es que no se dispone de la información virológica e inmunológica de los pacientes. Así, hasta que no se disponga de más estudios controlados, las recomendaciones para la elección de una modalidad u otra, van a ser las mismas e individualizadas igual que para los pacientes sin infección por el VIH [138].

4.9. Trasplante Renal en Pacientes con Infección por el VIH

Dos de los trabajos relacionados con esta Tesis Doctoral son artículos de revisión sobre el TR en los pacientes con infección por el VIH. El primero de ellos publicado en el año 2005 es el punto de partida de esta Tesis poniendo de manifiesto la experiencia pero también muchos de los aspectos por resolver en el TR en la población con infección por el VIH. El segundo artículo de revisión

del año 2010 es un trabajo mucho más actualizado y completo, en el que además de revisar toda la experiencia publicada se hacen recomendaciones a partir de la experiencia clínica de los autores del trabajo sobre aspectos importantes y no resueltos como las pautas más adecuadas de TARV e inmunosupresores en estos pacientes. A pesar de que ambas revisiones son amplias y podrían ser perfectamente la introducción de esta Tesis, es conveniente exponer en este punto de la introducción algunos de los aspectos más importantes sobre el TR en la población con infección por el VIH.

4.9.1. Experiencia en la era anterior al TARGA (antes de 1996)

Los receptores de TR fueron los primeros pacientes que se infectaron por el VIH como consecuencia del propio trasplante, seguidos de los receptores de trasplante cardíaco, hepático, de piel y de médula ósea. El desarrollo de anticuerpos de cribado para el VIH en 1984 y su determinación obligada antes de la donación de sangre u órganos desde 1985, fueron cruciales para prevenir más contagios a consecuencia de intervenciones médicas [139].

Entre 1980 y 1990 se reportaron un total de 39 TR en pacientes con infección por el VIH, la mayoría casos aislados y pequeñas series de casos cuyas principales características se resumen en la **Tabla 5**, tabla incluida en los dos trabajos de revisión relacionados con esta Tesis [139-158]. Esta experiencia inicial no obtuvo muy buenos resultados con un alto porcentaje de fallecimientos. En este periodo casi todos los trasplantes procedieron de donante cadáver, siendo escasa la experiencia con donante vivo. En la mayoría de paciente se desconocía su situación virológica e inmunológica. La mayoría de pacientes adquirieron la infección como consecuencia del propio trasplante o de transfusiones de sangre u otros hemoderivados durante o

inmediatamente después del trasplante. Los pacientes trasplantados con infección por el VIH no tratada o incluso no diagnosticada, solían presentar en muchas ocasiones infecciones oportunistas así como una rápida y desfavorable evolución clínica.

Swanson *et al* [159] realizaron un estudio de cohortes retrospectivo sobre 63,210 TR procedentes de la USRDS que tuvieran determinaciones serológicas para el VIH en el periodo comprendido entre 1987 y 1997, y encontraron 32 (0.05%) pacientes con serología positiva en el momento del trasplante. Las cifras de supervivencia a los 5 años de paciente e injerto eran significativamente menores en los pacientes con infección por el VIH respecto a la población general de la USRDS. Además, en el análisis multivariante la infección por el VIH se asoció de forma independiente a una menor supervivencia tanto de paciente como de injerto.

Tabla 5. Trasplante Renal en la era anterior al TARGA[†]

Autor	Año	N	Donante	Seguimiento*	Exitus**
Feduska <i>et al</i> [140]	1980	2	Cadaver	44.5	2 (100%)
Kumar <i>et al</i> [141]	1982	1	DV	8	1 (100%)
Imbasciati <i>et al</i> [142]	1982	1	Cadaver	50	1 (100%)
Milgrom <i>et al</i> [143]	1982	1	Cadaver	19	1 (100%)
Lang <i>et al</i> [144]	1983	1	Cadaver	17	0
Poli <i>et al</i> [145]	1983-5	8	Cadaver	51	3 (37.5%)
Erice <i>et al</i> [146]	1983-4	2	Cadaver	74.5	0
Prompt <i>et al</i> [147]	1984	2	Cadaver	26.5	2 (100%)
L'age-Stehr <i>et al</i> [148]	1984	1	Cadaver	74	1 (100%)
Schwartz <i>et al</i> [149]	1983-4	4	Cadaver	69.2	2 (50%)
Margreiter <i>et al</i> [150]	1984	1	Cadaver	69	0
Briner <i>et al</i> [151]	1984	1	Cadaver	48	1 (100%)
Ahuja <i>et al</i> [152]	1984	1	Cadaver	109	1 (100%)
Simonds <i>et al</i> [153]	1985	2	Cadaver	23	2 (100%)
Bowen <i>et al</i> [154]	1986	1	Cadaver	31	0
Ward <i>et al</i> [155]	1986	1	Cadaver	31	0
Kerman <i>et al</i> [156]	1987	2	Cadaver	27.5	1 (50%)
Carbone <i>et al</i> [157]	1988	2	1 Cadaver/1 DV	31.5	2 (100%)
Tzakis <i>et al</i> [158]	1981-90	5	Cadaver	33	1 (20%)
Global	1980-1990	39	37 Cadaver/2 DV	48 (8-109)	21(54%)

[†] Adaptado de Schwarz *et al* [139] e incluida en los dos trabajos de revisión relacionados con esta Tesis. *Media (meses); **Número (porcentaje). DV: donante vivo; N: número de casos.

4.9.2. Experiencia en la era del TARGA (1996-2011)

En los últimos años, casos aislados, estudios retrospectivos y pequeñas series de casos prospectivas han sugerido que las tasas de supervivencia de paciente e injerto en individuos con infección por el VIH adecuadamente seleccionados, pueden ser similares a las de la población sin infección por el VIH [160-173]. En los dos trabajos de revisión relacionados con esta Tesis se incluye una tabla con la experiencia en la era del TARGA, y como veremos, con 5 años de diferencia entre ambas publicaciones ha sido muy importante el aumento en el número de series de pacientes publicadas y el número de pacientes incluidos en dichas series.

Una de las mayores experiencias iniciales fue descrita por Kumar *et al* [169], incluyendo una serie de 40 pacientes que recibieron un trasplante entre 2001 y 2004 (36 procedentes de donante cadáver y 4 de donante vivo). La mayoría de pacientes eran Afro-Americanos y las causas más frecuentes de ERCA fueron la hipertensión arterial y la NAVIH. Las tasas de supervivencia (paciente / injerto) al año y a los dos años de seguimiento fueron: 85%/75% y 82%/71%, respectivamente. La carga viral (RNA del VIH en plasma) permaneció indetectable y el recuento de linfocitos CD4+ permaneció por encima de 400 células/mm³, sin evidencia de progresión hacia SIDA a los dos años. El rechazo agudo fue frecuente (22%).

Un estudio posterior describió los resultados preliminares de una cohorte prospectiva que incluyó 11 receptores de trasplante hepático y 18 renal, con un seguimiento de 3 años. La supervivencia de los receptores de TR fue del 94% y del injerto del 83%, siendo estos resultados similares a los de la población general receptora de trasplante. La cifra de linfocitos CD4+ y la de

RNA del VIH permanecieron estables y un solo paciente tuvo una infección oportunista (una esofagitis por *Candida* que respondió a tratamiento antifúngico). La incidencia acumulada (IC al 95%) de episodios de rechazo agudo al año y los 3 años fue del 52% (28-75%) y 70% (48-92%), respectivamente [170].

Pero sin lugar a dudas el trabajo más importante publicado hasta la fecha incluyó 150 receptores de TR realizados entre 2003 y 2009 en 19 centros trasplantadores de EEUU. Las tasas de supervivencia (paciente / injerto) al cabo de 1 y 3 años fueron del 94.6%/90.4% y 88.2%/73.7%, respectivamente. La limitación de este estudio es no tener un grupo control emparejado con pacientes sin infección por el VIH con el que comparar las tasas de supervivencia. Lo que los autores del trabajo hicieron fue comparar las tasas de supervivencia con las de la base de datos nacional SRTR (US Scientific Registry of Transplant Recipients), encontrando que las de los pacientes con infección por el VIH eran algo superiores a las de los receptores de TR de edad avanzada (≥ 65 años) e inferiores a las de la población general receptora de TR. En esta amplia serie de pacientes no hubo ninguna complicación relacionada con el propio VIH pero la tasa de rechazo agudo fue también alta [173].

En resumen, de la experiencia existente en TR en la era del TARGA podemos extraer las siguientes conclusiones: la supervivencia a medio plazo (de paciente e injerto) en pacientes con infección por el VIH adecuadamente seleccionados puede alcanzar tasas similares a las de los pacientes sin infección por el VIH; existen evidencias de que en el periodo post-trasplante los pacientes pueden mantener un buen control virológico e inmunológico bajo

TARGA; no existe ninguna evidencia de que a pesar del tratamiento inmunosupresor en el periodo post-trasplante haya mayor progresión hacia SIDA, ni mayor número de infecciones oportunistas y/o tumores relacionados con el SIDA; la mayor frecuencia de rechazo agudo observada en estos pacientes por el momento no tiene una clara explicación, existiendo múltiples y potenciales factores causales que pueden contribuir a este fenómeno (inmunológicos, farmacológicos, raciales, etc.)

4.9.3. Experiencia en Europa

Casi toda la experiencia en TR en la población con infección por el VIH procede de Estados Unidos. En Europa, donde algunos grupos han sido incluso pioneros en trasplante hepático, la experiencia en TR es menor. Toso *et al* reportaron un caso aislado de trasplante reno-pancreático en un paciente con infección por el VIH en Suiza [165] y esta experiencia fue posteriormente ampliada por Muller *et al* con 2 TR más [174]. Las primeras series de TR en Europa proceden de España [168] donde 10 pacientes con infección por el VIH recibieron un TR desde el año 2001. Los primeros dos trasplantes se realizaron en el 2001 y los 8 restantes en el 2004, año en el que se publicó el Documento de Consenso con los criterios de inclusión de los pacientes con infección por el VIH en las listas de espera de trasplante de órgano sólido [175]. Solo uno de los pacientes era de raza negra y las causas más frecuentes de ERCA fueron GNF. Tras una media de seguimiento de 16 meses todos los pacientes estaban vivos y un solo paciente perdió el injerto a causa de una trombosis venosa renal. La tasa de rechazo agudo fue elevada (4 pacientes – 40%). Igual que en otras series, la cifra de linfocitos CD4+ y los niveles de RNA del VIH en plasma

permanecieron estables, y ningún paciente presentó eventos definitorios de SIDA. Los receptores de TR en España presentan algunas características particulares que los diferencian de la población Estadounidense. En contraposición al predominio de pacientes Afro-Americanos de Estados Unidos, la mayoría de pacientes en España son Caucásicos, y mientras la NAVIH es la principal causa de ERC en individuos de raza negra, los diferentes tipos de GNF son más frecuentes en los Caucásicos. Los mismos autores han actualizado y ampliado posteriormente esta serie de pacientes comparando el pronóstico de 20 receptores de TR con infección por el VIH con el de 40 pacientes sin infección por el VIH, encontrando una supervivencia similar del paciente pero una peor supervivencia del injerto [176].

De forma más reciente disponemos de la experiencia de dos publicaciones y un total de 34 receptores de TR realizados en Francia [177, 178] y habrá que incluir también las experiencias derivadas de algunos de los trabajos presentados en esta Tesis.

4.9.4. Criterios para la Inclusión de Pacientes con Infección por el VIH en Lista de Espera de Trasplante Renal. Documentos de Consenso

La mayoría de grupos de trasplante de Europa y Norteamérica han tratado de unificar unos criterios para el trasplante de órgano sólido específicos para la infección por el VIH. Dichos criterios se resumen en la **Tabla 6**.

Los criterios utilizados en España fueron definidos por un grupo de trabajo multidisciplinar que incluyó los siguientes criterios clínicos, virológicos a inmunológicos [175]:

- Criterios clínicos: de forma ideal ningún paciente debería haber tenido previamente eventos definitorios de SIDA al tener un mayor riesgo de

reactivación. De todos modos, algunas infecciones oportunistas han sido retiradas como criterio de exclusión al tener tratamiento y prevención eficaces (Tuberculosis, Candidiasis Esofágica y neumonía per *Pneumocystis jirovecii*). Para el resto de infecciones oportunistas la experiencia es demasiado limitada como para poder hacer recomendaciones.

- Criterios inmunológicos: todos los grupos de trasplante han considerado que la cifra de linfocitos CD4+ debería ser superior a 200 células/mm³. Este punto de corte parece razonable si tenemos en cuenta que es por debajo de esta cifra cuando aparecen las infecciones oportunistas. La cifra nadir de linfocitos CD4+ no debería ser un criterio de exclusión para el trasplante.
- Criterios virológicos: el criterio principal es que los pacientes tengan la posibilidad de recibir TARV efectivo en el periodo post-trasplante. La situación ideal es aquella en que el paciente puede tolerar el tratamiento antes del trasplante con carga viral indetectable en plasma por técnicas ultrasensibles (< 50copias/ml). En algunos casos (pacientes que persisten virémicos a pesar de la medicación ARV) es esencial llevar a cabo pruebas de sensibilidad a los ARV para asegurar que existen opciones terapéuticas. Algunos pacientes no tienen indicación para TARGA al ser pacientes “no progresores a largo plazo” o no tener criterios inmunológicos o clínicos para iniciar ARV, por lo que pueden tener viremia detectable en plasma. En este contexto, no existe información de si es beneficioso o no iniciar TARGA y de cuando sería más adecuado el inicio del tratamiento, antes o después del trasplante.
- Otros criterios: los pacientes deben tener una evaluación psiquiátrica favorable y aquellos pacientes con consumo activo de alcohol o drogas

serán excluidos. En España, se requiere un periodo libre de consumo de heroína y cocaína de al menos 2 años, y de 6 meses para el alcohol y otras drogas. Los pacientes que estén en programa de metadona no deben ser excluidos. También debe asegurarse una estabilidad social y familiar para asegurar los adecuados cuidados en el periodo post-trasplante.

En EEUU y en otros países Europeos como el Reino Unido e Italia han consensuado criterios similares en relación con el VIH para el trasplante (**Tabla 6**). Es importante destacar que en el momento actual haber tenido infecciones oportunistas previamente no es un criterio estrictamente excluyente. Por otro lado, el punto de corte utilizado en todos los países para el recuento de linfocitos CD4+ es de 200 células por mm³. Una carga viral indetectable es requisito imprescindible para todas las guías clínicas. Es probable que a medida que aumente la experiencia en trasplante de órgano sólido en los pacientes con infección por el VIH estos criterios puedan sufrir algunas modificaciones.

Tabla 6. Criterios para el Trasplante Renal Relacionados con el VIH en España, Italia, Reino Unido y Estados Unidos

País	España [175]	Italia [179]	Reino Unido [180]	EEUU* [181]
Infecciones Oportunistas	Algunas**	Ninguna en los años previos	Ninguna tras la reconstitución inmunológica inducida por TARGA	Algunas [†]
Neoplasias	No	No		No
Linfocitos CD₄ (cels/mm³)	> 200	> 200	> 200	> 200
HIV-1 RNA indetectable en plasma	Si	Si	Si	Si

*Criterios del CCTAT (Cooperative Clinical Trials in Adult Transplantation). **No son criterio de exclusión: Tuberculosis, Neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) o Candidiasis esofágica. [†] PCP y Candidiasis esofágica no son criterios de exclusión.

4.9.5. Consideraciones Especiales para el Trasplante Renal en el Paciente con

Infección por el VIH

4.9.5.1. Consideraciones en el periodo pre-trasplante

- Tratamiento antirretroviral: los pacientes deben seguir las recomendaciones generales para el TARV con algunas consideraciones; se deben reducir de forma apropiada las dosis de aquellos fármacos que son eliminados principalmente por vía renal y aquellos fármacos que son eliminados por la diálisis se deben administrar después de la diálisis. A pesar de que todavía hay pocas evidencias sobre la dosificación a ARV en ERCA existen algunas recomendaciones al respecto [22]. Los ITIAN se eliminan principalmente por vía renal, por lo que en pacientes con deterioro de la función renal es necesario reducir las dosis. Además, al ser eliminados por la diálisis, deben ser administrados después de esta (el abacavir es un excepción al tener baja excreción urinaria). Por otro lado los ITINAN, los IP y los IF son

principalmente metabolizados por vía hepática y escasamente excretados por la orina. Con la excepción de nevirapina e indinavir, no se requiere ajuste de dosis para los ITINAN y los IP en pacientes con ERC [25, 182].

- Tipo de donante: la valoración pre-trasplante del donante y del receptor deben ser las mismas que para los pacientes sin infección por el VIH. Mientras en la era pre-TARGA todos los trasplantes procedieron de donante cadáver, en los últimos años está aumentando la experiencia con donante vivo. El uso de órganos procedentes de donantes con infección por el VIH es por lo menos controvertido y con escasas experiencias hasta la fecha.

4.9.5.2. Consideraciones en el periodo post-trasplante

Después del trasplante los pacientes deben recibir gran cantidad de medicación y esto puede comprometer la adherencia al tratamiento. Además del TARGA, deben recibir inmunosupresores, profilaxis para las infecciones oportunistas y otras medicaciones a veces necesarias para el tratamiento de complicaciones en el post-trasplante (diabetes, hipertensión, etc.). El régimen de TARGA suele ser el mismo que en el periodo pre-trasplante, aunque puede ser modificado de forma individual con el objetivo de escoger un régimen con la mayor adherencia posible y con el menor potencial de interacciones posible. Todavía no está bien establecido cual es el mejor régimen de TARGA en los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, pero es probable que en un futuro las nuevas familias de ARV con un bajo perfil de interacciones farmacológicas tengan un papel protagonista en estos pacientes.

4.9.5.3. Inmunosupresión

La inmunosupresión se puede conseguir por diferentes mecanismos como la depleción de linfocitos, la desviación de la circulación de los linfocitos o el

bloqueo de las vías de respuesta linfocitaria. Existen diferentes familias de fármacos inmunosupresores y los más utilizados se exponen en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Clasificación de los inmunosupresores utilizados habitualmente en el trasplante de órgano sólido*

	Fármaco
Glucocorticoides	Prednisona Metilprednisolona
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina Tacrolimus
Inhibidores de la m-TOR	Sirolimus Everolimus
Inhibidores de la síntesis de purinas	Micofenolato mofetil Ácido micofenólico
Antimetabolitos	Azatioprina
Anticuerpos deplecionantes (anti células T o células B o ambas)	Policionales: globulina anti-timocito Monoclonal anti-CD3: muromonab CD3 Monoclonal anti-CD52: alemtuzumab Monoclonal anti-CD20: rituximab
Anticuerpos no deplecionantes Inmunoglobulinas intravenosas	Monoclonal anti-CD25: daclizumab, basiliximab

*Modificada de Halloran PF et al [183]. TOR: target of rapamycin.

En los inicios del trasplante en los pacientes con infección por el VIH existía el temor de que el uso de fármacos inmunosupresores pudiera acelerar el deterioro inmunológico de estos pacientes y progresión hacia SIDA y muerte. A pesar de este temor, la experiencia acumulada hasta la fecha ha puesto de manifiesto que el uso de inmunosupresores en pacientes con infección por el VIH bien controlados no ha significado un incremento de la susceptibilidad a infecciones oportunistas y/o tumores. Además, es conocido que dentro de las estrategias dirigidas al tratamiento del VIH, a parte de fármacos con efectos específicos antirretrovirales, han sido también ensayadas otras estrategias inmunomoduladoras como el uso de IL-2, hidroxiurea, ciclosporina y micofenolato mofetil. Algunos de estos fármacos han mostrado

un efecto beneficioso sobre la replicación del VIH *in vitro*, y también un posible efecto beneficioso sobre la reconstitución inmune de linfocitos CD4+ *in vivo* [184].

No existen regimenes de tratamiento inmunosupresor específicos para los pacientes con infección por el VIH y los grupos de trasplante han utilizado los regimenes habituales para los pacientes sin infección por el VIH. De la era pre-TARGA existe escasa información respecto a los regimenes de inmunosupresores utilizados en la población con infección por el VIH. Los tratamientos más utilizados eran las combinaciones “azatioprina más prednisolona” y “CSA más prednisolona”. Swartz et al reportaron una potencial asociación entre el uso de CSA y un mejor pronóstico en los receptores de trasplante con infección por el VIH, al ser la incidencia de SIDA significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con CSA [139].

Series más recientes de la era del TARGA han utilizado de forma preferente regimenes de inmunosupresión que incluyeron inhibidores de la calcineurina (CSA y FK), inhibidores de la m-TOR (SRL), MMF y tratamiento inductor con anticuerpos antilinfocitarios monoclonales (basiliximab y daclizumab). Estos regimenes no son significativamente diferentes a los utilizados en los pacientes sin infección por el VIH [160-163, 167, 169-172].

La preferencia por CSA y MMF se explica por la existencia de evidencias que demuestran efectos antirretrovirales y/o inmunomoduladores de ambos fármacos. MMF tiene efectos inhibitorios sobre el VIH y su efecto es sinérgico con algunos ARV [185-187]. Algunos inhibidores de la calcineurina como la CSA y sus análogos tienen también actividad anti-VIH [188]. Por otro lado, los potentes anticuerpos antilinfocitos policlonales deben ser usados con

precaución por un posible incremento en el riesgo de complicaciones infecciosas [173, 189]. Solo existe la experiencia de un paciente con infección por el VIH receptor de TR que recibió Rituximab como tratamiento de rechazo agudo humoral con resultados satisfactorios [190].

4.9.5.4. Interacciones farmacológicas

Existen importantes interacciones farmacológicas entre fármacos ARV e inmunosupresores que pueden ser clínicamente relevantes. Al tener estos fármacos un estrecho margen terapéutico, conocer dichas interacciones es esencial para el manejo de estos pacientes. Las interacciones farmacológicas pueden requerir modificaciones de dosis para mantener niveles plasmáticos apropiados. Así, una sobre o infradosificación puede significar un riesgo de toxicidad, rechazo del injerto o un mal control de la infección por el VIH.

CSA, FK y SRL se metabolizan en el hígado a través del citocromo p450, mientras que MMF sigue una glucuronización hepática. Los ARV pueden actuar como inductores o como inhibidores de estos sistemas enzimáticos. Cuando actúan como inhibidores (ej. IP) las concentraciones de inmunosupresores pueden incrementarse y por tanto aumentar su toxicidad. En estos casos las dosis deben ser reducidas. La experiencia clínica demuestra que los pacientes bajo IP requieren solamente 1 ó 2 mg semanales de FK para mantener niveles terapéuticos [191-193]. Si un paciente que está recibiendo inhibidores de la calcineurina interrumpe el tratamiento con IP, existe el riesgo de presentar un rechazo agudo. Por otro lado, cuando los ARV actúan como inductores enzimáticos (ej. ITINAN) se reducen los niveles plasmáticos de inmunosupresores con riesgo de rechazo del injerto. En estos casos las dosis de inmunosupresores deben incrementarse [194].

Frassetto *et al* reportaron la experiencia más amplia que existe sobre este tema hasta la fecha, estudiando la farmacocinética y las modificaciones de dosis en 35 receptores de trasplante (20 renales, 13 hepáticos y 2 hepato-renales). Los pacientes bajo IP presentaron un incremento marcado en los niveles de CSA, FK y SRL en comparación con aquellos pacientes que estaban bajo ITINAN o sin TARV. Estos pacientes necesitaron reducir las dosis o espaciar más los intervalos de las tomas de los inmunosupresores. Los pacientes en tratamiento con efavirenz necesitaron dosis mucho más altas de CSA en comparación con los pacientes en tratamiento con cualquier otro ARV [195].

Así, dada la rapidez con la que aparecen nuevos fármacos ARV y al ser escasa la información respecto a sus potenciales interacciones, se recomienda consultar de forma periódica las bases de datos sobre interacciones farmacológicas actualizadas [196, 197].

4.9.5.5. Coinfección por el VHC

El curso de la infección por el VHC tiende a ser más acelerado en los pacientes con infección por el VIH así como en los receptores de TR y hepático. Algunos estudios han mostrado un peor pronóstico del paciente y del injerto en los receptores de TR que tienen infección por el VHC en comparación con aquellos sin dicha infección [198]. De todos modos, y a pesar de los datos que demuestran un curso acelerado de la enfermedad hepática en los receptores de TR, los trasplantados renales con infección por el VHC parecen tener una mejor supervivencia que aquellos que permanecen en diálisis [199]. La infección por el VHC no es una contraindicación para el TR “per se”. La consideración de si un paciente con infección por el VHC puede ser candidato a

TR debe ser una decisión clínica inicialmente. Todos los pacientes con serología positiva para el VHC (confirmada con una carga viral positiva mediante PCR) deben disponer de una biopsia hepática como parte de su evaluación para el trasplante. Si la biopsia hepática muestra evidencias de cirrosis el TR está contraindicado y debe ser considerado un doble trasplante hepático y renal.

En España, muchos pacientes con infección por el VIH en ERCA tienen también coinfección por el VHC. Es por ello que será muy importante conocer si el TR es también efectivo en estos pacientes. Al tener la infección por el VHC un curso acelerado tras el trasplante, estos pacientes deben ser valorados para el tratamiento de la infección por el VHC mientras están en diálisis y antes del trasplante. Por el momento se desconoce si el curso clínico de los receptores de TR coinfectados por VIH y VHC va a ser peor que el de los pacientes sin infección por el VIH. Además, no existe suficiente experiencia sobre la seguridad y eficacia del tratamiento con interferon y ribavirina en los pacientes trasplantados coinfectados por VHC y VIH.

4.9.6. Trasplante Reno-Pancreático en pacientes con infección por el VIH

La experiencia en trasplante de órgano sólido en pacientes con infección por el VIH es cada vez mayor, existiendo sobretodo experiencia en trasplante hepático y cada vez más en renal. Por el contrario es todavía muy escasa la experiencia existente en doble trasplante renal y pancreático en pacientes con infección por el VIH con muy pocos casos publicados en la literatura.

IV.- JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.- Justificación, Interés y Actualidad el tema de esta Tesis Doctoral:

Como ya se ha comentado de forma amplia en la introducción y la revisión bibliográfica, las enfermedades renales son relativamente comunes en los pacientes con infección por el VIH. De todos modos, en los primeros años de la epidemia los esfuerzos investigadores se centraron más en los procesos oportunistas y el tratamiento de la propia infección por el VIH, siendo escasos los estudios sobre patología renal en esta época. Así, la mejoría en la supervivencia global y en la calidad de vida de los pacientes con infección por el VIH, el desarrollo de enfermedades órgano-terminales y la más reciente posibilidad de recibir trasplantes de órgano sólido, son algunos de los factores que han contribuido a que en los últimos años haya aumentado el interés en el estudio de la patología renal en esta población. Tras realizar una búsqueda en PubMed sin ninguna limitación e incluyendo los siguientes términos MeSH: "HIV and Kidney" (**Figura 1**), "HIV and Kidney Transplantation" (**Figura 2**) y "HIV and Dialysis" (**Figura 3**), y clasificar los artículos encontrados en dos periodos (1986-1998 y 1999-2010) observamos como en el segundo periodo se produce un gran incremento en el número de publicaciones. Ahora bien si comparamos esta producción científica con la que se ha realizado en TARV ("HIV" and "Antiretroviral therapy") (**Figura 4**) observamos que el número de artículos aumenta de forma exponencial. Esto refleja que en comparación con otros campos, la investigación en patología renal en estos pacientes es todavía menor.

Figura 1. PubMed: HIV and Kidney

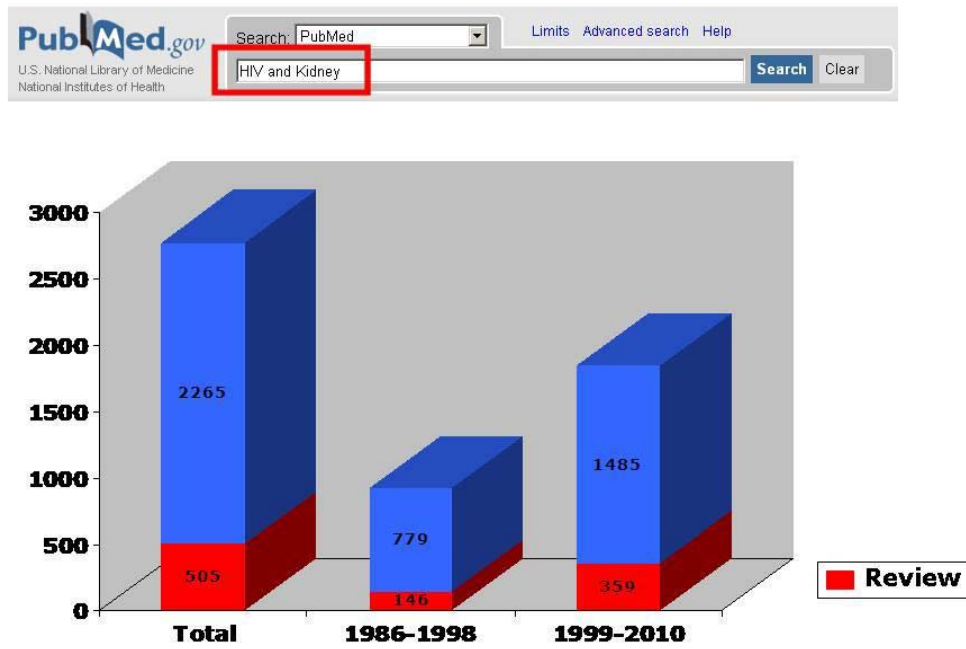


Figura 2. PubMed: HIV and Kidney Transplantation

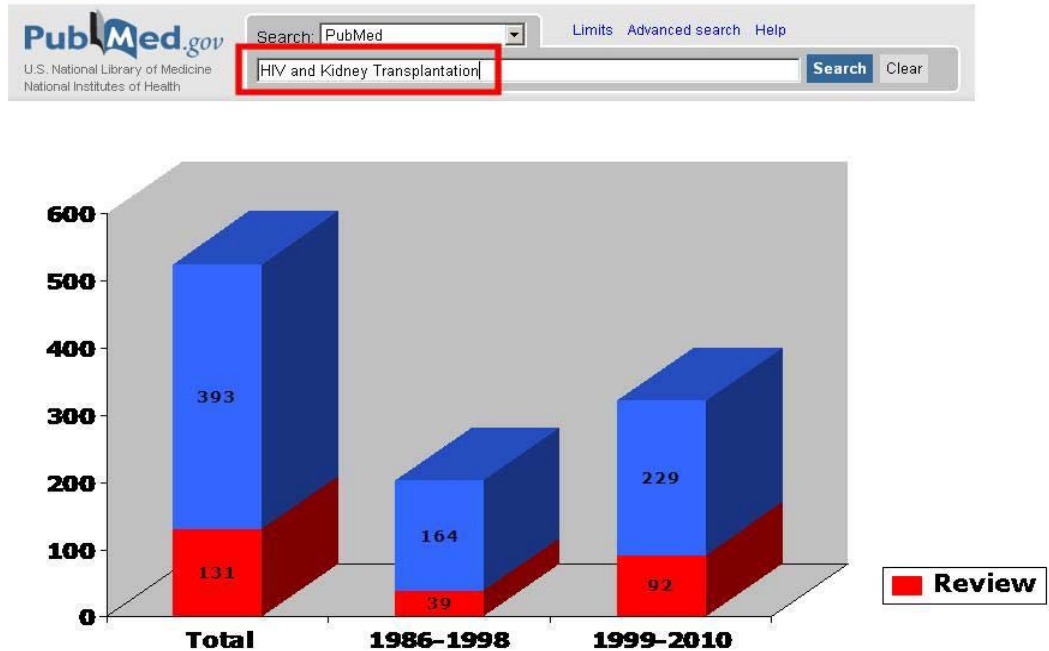


Figura 3. PubMed: HIV and Dialysis

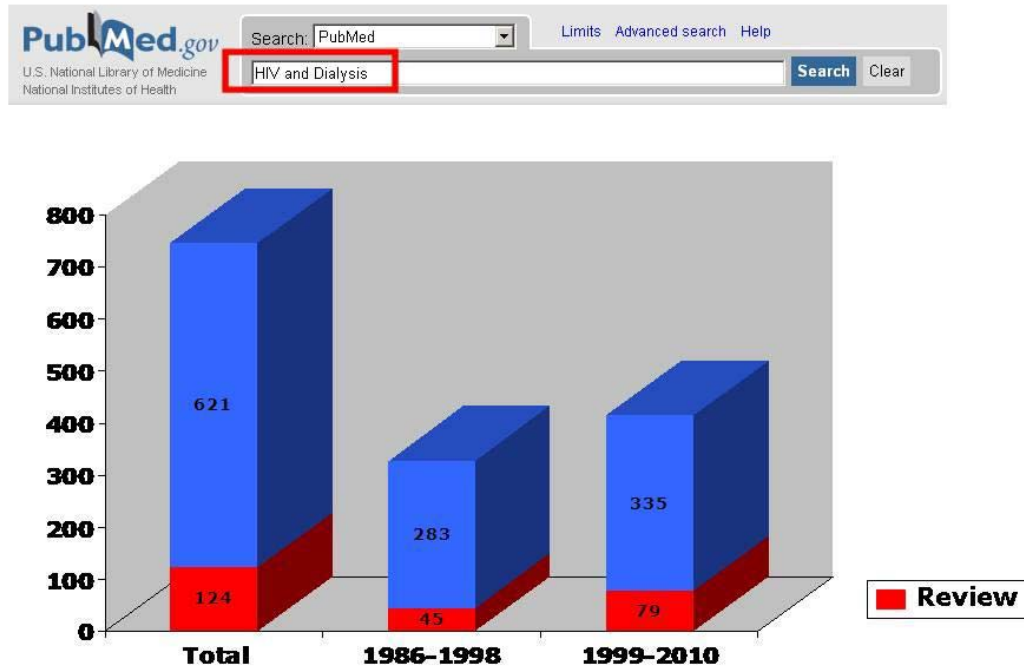
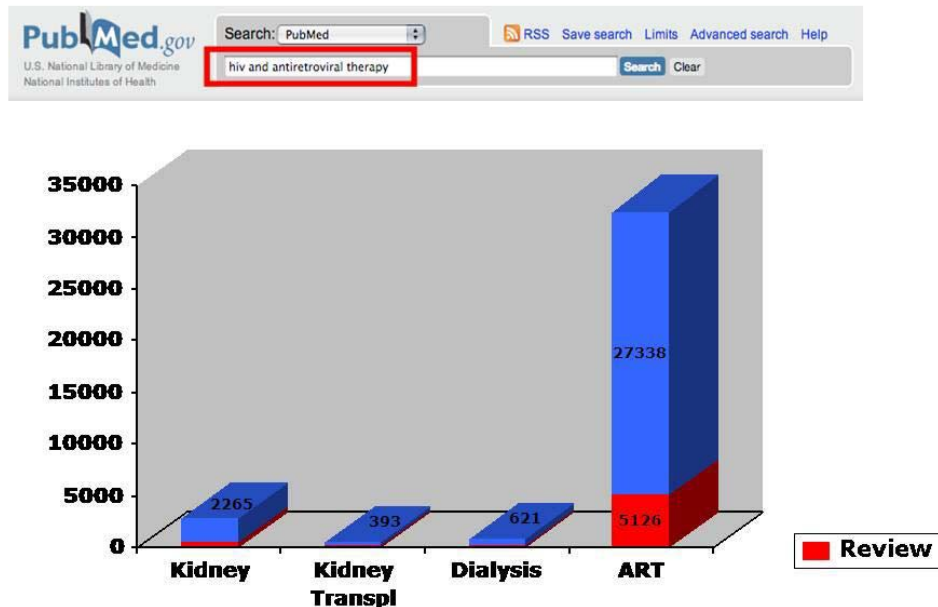


Figura 4. PubMed: HIV and Antiretroviral Therapy



En segundo lugar, en el momento actual la patología renal tiene tal importancia en el pronóstico y en el manejo de estos pacientes, que el diagnóstico de NAVIH por si sola es un criterio de iniciar TARGA independientemente del estado inmunológico y virológico del paciente [24, 25].

Por otro lado la mayoría de estudios sobre patología renal en la población con infección por el VIH proceden de EEUU siendo escasa la información procedente de Europa y más concretamente de nuestro país. Es bien conocido que la población con infección por el VIH de EEUU tiene grandes diferencias clínicas y epidemiológicas respecto a la Europea, siendo la gran mayoría de pacientes de raza negra y la NAVIH la causa más frecuente de ERCA y diálisis en estos pacientes. En Europa existe mayor proporción de pacientes de raza Caucásica y con otro tipo de enfermedades renales.

Por todo ello es muy necesario que en una época en la que se realizan trasplantes renales a los pacientes con infección por el VIH, se tenga un mayor conocimiento de la epidemiología, de las características clínicas, de la supervivencia y de los factores pronóstico de estos pacientes, desde el momento en que se detecta la patología renal hasta la fase de diálisis y pre-trasplante así como en el periodo post-trasplante.

2.- Hipótesis de Trabajo: La hipótesis de trabajo es que los pacientes con infección por el VIH con ERCA en terapia renal sustitutiva (ya sea diálisis o trasplante renal) tienen unas características clínicas y demográficas y unas tasas de supervivencia distintas a las de los pacientes sin infección por el VIH. Por otro lado, existen unos criterios dependientes del VIH que se relacionan con el pronóstico de estos pacientes.

3.- Objetivo General: Tener un mejor conocimiento global de la patología renal en pacientes con infección por el VIH: estudiar las características clínicas, epidemiológicas, las tasas de supervivencia y los factores pronóstico de los pacientes con infección por el VIH y ERC que están bajo alguna modalidad de terapia renal sustitutiva (diálisis o trasplante renal) en España y en Europa.

4.- Objetivos Principales:

1. Conocer la prevalencia y las características clínico-demográficas de los pacientes con infección por el VIH en los centros de diálisis en España y en Europa y conocer los potenciales candidatos a TR.
2. Conocer las tasas de supervivencia y los factores pronóstico de los pacientes con infección por el VIH que están bajo alguna modalidad de diálisis en España y compararla con la población VIH negativa.
3. Conocer las características clínico-epidemiológicas de los receptores de TR con infección por el VIH en Europa.
4. Conocer la experiencia en trasplante reno-pancreático en los pacientes con infección por el VIH.

5.- Objetivos Secundarios:

1. Conocer si existen diferencias clínicas y pronósticas entre los pacientes mono infectados por el VIH y los pacientes coinfectados por el VIH y los virus de las hepatitis C o B que están bajo alguna modalidad de diálisis.
2. Conocer la eficacia y la seguridad de los inmunosupresores y los antirretrovirales en los receptores de TR con infección por el VIH.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de este apartado no es describir de forma detallada la metodología utilizada para la realización de esta tesis doctoral, ya que estos se describen de forma detallada en cada uno de los trabajos publicados (ver más adelante). De todos modos se expondrá de forma breve y a modo de resumen el diseño escogido para la realización de los estudios así como la metodología estadística.

1. Diseño de los estudios

1.1.- Estudios de prevalencia en España (**Trabajo 1:** Barril G, Trullàs JC, González-Parra E 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* 2005;23(6):335-9.

Trabajo 2: Trullàs JC, Barril G, Cofan F et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV-1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006. *AIDS Res Hum Retrov* 2008;24(10):1229-1235.

Para los estudios de prevalencia se diseñaron CRD específicos y se enviaron a las unidades de diálisis de todas las Comunidades Autónomas de España. Las unidades de diálisis pertenecían a centros públicos y privados, hospitalarios y también ambulatorios. En los CRD se recogieron datos relacionados con la demografía del paciente, con la patología renal, con la infección por el VIH y la coinfección por los virus de la hepatitis C o B. Los CRD se presentan de forma más detallada en el anexo final.

1.2.- Estudio de supervivencia (Trabajo 3: Trullàs JC, Cofan F, Barril G et al. Outcome and Prognostic Factors in HIV-1-Infected Patients on Dialysis in Spain in the HAART Era: a GESIDA/SEN Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr 2011;57(4):276-283.

Se diseñó un estudio nacional, multicéntrico, retrospectivo, de cohortes con emparejamiento, donde cada paciente con infección por el VIH en diálisis se emparejó con un paciente sin infección por el VIH que cumpliera unos criterios de emparejamiento previamente definidos. Se diseñaron unos CRD específicos en los que recogieron datos relacionados con la patología renal (diálisis y trasplante renal), con la infección por el VIH (en los pacientes infectados), con la infección por los virus de la hepatitis C o B, con las complicaciones infecciosas previas (infecciones por catéter y/o peritonitis) y con la comorbilidad cardiovascular previa. Los CRD se presentan de forma más detallada en el anexo final.

1.3.- Estudio de prevalencia en Europa – Cohorte EuroSIDA (Trabajo 4: Trullàs JC, Mocroft A, Cofan F et al. Dialysis and Renal Transplantation in HIV-infected patients: a European survey. J Acquir Immune Defic Syndr 2010;55(5):582-589.

Se llevó a cabo un estudio transversal y multicéntrico en el que participaron centros Europeos de la Cohorte EuroSIDA en el año 2008. Se diseñaron CRD específicos que se presentan de forma más detallada en el

anexo final y están también disponibles online en la página web de EuroSIDA (www.cphiv.dk) en el apartado "Renal Survey".

1.4.- Estudio de descripción de casos (Trabajo 5: Trullàs JC, Cofan F, Cocchi S et al. Effect of thymoglobulin induction on HIV-infected renal transplant recipients: differences between HIV-positive and HIV-negative patients. AIDS Res Hum Retrov 2007;23(10):1161-65.

Se presentan los resultados de tres pacientes con infección por el VIH que recibieron timoglobulina como terapia de inducción en el TR. Se compararon sus características y su pronóstico (supervivencia de paciente e injerto y aparición de complicaciones infecciosas) con 23 receptores de TR sin infección por el VIH que recibieron el mismo tratamiento de inducción.

1.5.- Estudio de descripción de casos (Trabajo 6: Miro JM, Ricart MJ, Trullàs JC et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in an HIV-infected patient treated with raltegravir: case report and literature review. Transplant Proc 2010;42(9):3887-91.

Se presenta la experiencia de un único caso de trasplante reno-pancreático en un paciente con infección por el VIH y se revisa la escasa experiencia que existe en la literatura en este tipo de pacientes. Por otro lado se presenta la experiencia con el uso de raltegravir como tratamiento antirretroviral en pacientes receptores de órgano sólido y se discute su

potencial utilidad en este tipo de pacientes al tener un buen perfil de interacciones farmacológicas.

2. Algunos criterios y definiciones utilizados en todos los estudios

Los criterios dependientes del VIH utilizados para valorar los pacientes en lista de espera de TR han sido los criterios publicados por el grupo de expertos de GESIDA, GESITRA, la SEIMC, el Plan Nacional del Sida y la ONT [175]. Las causas de ERCA se clasificaron acorde a la clasificación de la Sociedad Europea de Diálisis y Trasplante (ERA-EDTA). Los diferentes estadios de cirrosis se clasificaron de acuerdo a la clasificación de Child-Pugh. Los criterios utilizados para clasificar el tipo de rechazo agudo del injerto renal fueron los criterios diagnósticos Banff 2005.

3. Metodología estadística

Las variables cuantitativas se expresan en media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico. Las variables categóricas se expresan en número y porcentaje. Las variables cuantitativas se compararon mediante el test de la t de student y las categóricas mediante el test de la Ji-cuadrado o el test exacto de Fisher de forma apropiada. El nivel de significación estadística se estableció en 0.05. Las cifras de prevalencia se establecieron calculando los intervalos de confianza del 95% basados en la aproximación a la normal. Para el estudio de supervivencia se realizó un análisis de la supervivencia con las curvas de Kaplan-Meier. Para analizar los factores asociados a mortalidad en la cohorte de pacientes con infección por el VIH se realizó un análisis de

regresión de Cox. Finalmente se llevó a cabo un análisis de riesgos competitivos.

VI.- RESULTADOS: ARTÍCULOS PUBLICADOS

Trabajo 1:

Barril G, Trullàs JC, González-Parra E 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 2005;23(6):335-9.**

Factor de impacto: 1.393, cuarto cuartil.

Con este trabajo se responde al objetivo principal número 1.

Comentario:

Este trabajo supone el punto de partida de esta tesis doctoral. Se trata del primer estudio de prevalencia realizado en España para determinar la prevalencia de la infección por el VIH en los pacientes que realizan diálisis en España en el año 2004. La limitación principal de este estudio es no alcanzar toda la población general de diálisis en España y por tanto sobrestimar la cifra de prevalencia. A pesar de ello disponemos por primera vez de información sobre la prevalencia de la infección por el VIH en diálisis en España. Por otro lado se describen las características clínicas de estos pacientes (relacionadas con la patología renal, con el VIH, con las coinfecciones por los virus de la hepatitis) y de esto modo podemos conocer los posibles candidatos a recibir un TR.

Prevalencia de la infección por el VIH en centros de diálisis en España y potenciales candidatos para trasplante renal: resultados de una encuesta española

Guillemina Barril^a, Juan-Carlos Trullás^b, Emilio González-Parra^d, Asunción Moreno^b, Eduardo Bergada^c, Rosa Jofre^e, Jorge Martínez-Ara^f, Patricia de Sequera^g, Jesús Ángel Oliver^h, Javier Arrietaⁱ, José M. Miró^b y el Grupo de Trabajo de la Infección por el VIH en Diálisis de la SEN*

^aServicio de Nefrología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid. ^bServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona. ^cServicio de Nefrología. Hospital Clínic-IDIBAPS. Universidad de Barcelona. ^dServicio de Nefrología. Hospital Central de la Defensa. Madrid. ^eServicio de Nefrología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid. ^fServicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^gServicio de Nefrología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. ^hServicio de Nefrología. Hospital Joan XXIII. Tarragona. ⁱServicio de Nefrología. Hospital de Basurto. Bilbao. España.

INTRODUCCIÓN. La supervivencia de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en situación de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) ha mejorado significativamente en los últimos años. La infección por el VIH ha dejado de ser una contraindicación para inclusión en terapia renal sustitutiva (TRS) y también para el trasplante renal, pero existe poca experiencia al respecto. En España no existen datos sobre prevalencia de la infección por el VIH en pacientes en TRS.

MÉTODOS. Se realizó una encuesta a los centros de diálisis españoles en el año 2004. Los objetivos fueron conocer la prevalencia y las características de la infección por el VIH en los pacientes en TRS en España, y saber cuántos de ellos serían candidatos para ser incluidos en lista de espera para trasplante renal.

RESULTADOS. La prevalencia de infección por el VIH fue del 1,15% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,85-1,45) del total de 4.962 pacientes bajo TRS. La mayoría de ellos en hemodiálisis y en menor número en diálisis peritoneal. El factor de riesgo más frecuente para adquirir el VIH fue la vía parenteral (58%). La causa más frecuente de ERCA fueron las glomerulonefritis (44%). La media de tiempo en TRS fue de 46 meses. Hubo coinfecciones por virus de la hepatitis C (VHC) en el 60% y B (VHB) en el 7%. El 34% de pacientes habían presentado episodios C de forma previa. El 86% estaban en tratamiento antirretroviral de gran actividad. La media de CD4 era de 333 cél./ μ l y la carga viral fue indetectable en el 68%. Nueve de los 40 pacientes con un cuestionario clínico completo (22,5%) cumplirían los criterios españoles para trasplante renal.

CONCLUSIÓN: La prevalencia de la infección por el VIH en pacientes en TRS en España es del 1,15% (0,85-1,45%). El 22,5% de estos pacientes cumplirían los criterios españoles para ser incluidos en lista de espera para trasplante renal.

Correspondencia: Dra. G. Barril.
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Princesa.
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.
Correo electrónico: gbarril@wanadoo.es

Manuscrito recibido el 17-3-2005; aceptado el 4-4-2005.

*Al final del manuscrito se ofrece la relación de investigadores del Grupo de Trabajo de la Infección por el VIH en Diálisis de la SEN.

Palabras clave: Hemodiálisis. Diálisis peritoneal. Hemodiálisis en domicilio. Infección por el VIH. Trasplante renal. Infección por el VHC.

Prevalence of HIV-1-infection in dialysis units in Spain and Potential Candidates for Renal Transplantation: Results of a Spanish Survey

INTRODUCTION. Patients with HIV infection and end-stage renal disease (ESRD) have improved their survival in the last few years. HIV infection is not considered a contradiction for renal transplantation, but little experience exists in renal transplantation in HIV infected individuals. There is no information about the prevalence of HIV infection in Spanish patients under renal replacement therapies (RRT). **METHODS.** A survey was performed in Spanish dialysis units during 2004. The objective was to study the prevalence and characteristics of HIV infection in patients under RRT in Spain. We also aimed to know how many of them met the Spanish criteria to be included on the renal transplantation waiting list.

RESULTS. HIV prevalence was 1.15% (95%CI 0.85-1.45) of 4,962 patients who were under RRT, mostly under hemodialysis and, less commonly, peritoneal dialysis. The most frequent risk factor for HIV infection was parenteral drug use (58%). The most common causes of ESRD were glomerulonephritis (44%). The median time under RRT was 46 months. Coinfections with hepatitis C (60%) and B (7%) were found. Thirty-four percent of patients had a history of aids-defining events. Eighty-six percent were under HAART. The median CD4 cell count was 333 cells/ μ l and the viral load was undetectable in 68%. Of 40 patients with a completed clinical questionnaire, 9 (22.5%) met the Spanish criteria for renal transplantation.

CONCLUSION. HIV prevalence in patients under RRT in Spain is 1.15% (0.85%-1.45%) and 22.5% percent of these patients met the Spanish criteria to be included on a renal transplantation waiting list.

Key words: Hemodialysis. Peritoneal dialysis. Home hemodialysis. HIV infection. Renal transplantation. HCV infection.

Introducción

A partir de 1996 y tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) el curso clínico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cambiado de manera significativa, con un descenso de la morbilidad por procesos oportunistas y de la mortalidad global de los pacientes con sida^{1,2}. Esta mejoría en el pronóstico ha hecho que haya aumentado notablemente la mortalidad por algunas enfermedades de órgano terminal, como por ejemplo la cirrosis hepática en pacientes coinfectados por el VIH y los virus de la hepatitis C (VHC) o B (VHB)^{3,4}.

En el caso de la enfermedad renal, esta mejoría en la supervivencia posibilitaría que un porcentaje mayor de estos pacientes puedan entrar en programas de terapia renal sustitutiva (TRS), sean o no candidatos a trasplante renal, lo cual mejora su expectativa de vida. Sin embargo, en el momento actual y en España se desconoce la cifra real de pacientes infectados por el VIH que están en situación de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) y en programa de TRS.

Los estudios de seroprevalencia de la infección por el VIH en las unidades de hemodiálisis en varios países europeos y americanos han demostrado que es muy variable entre los diferentes países y también dentro de un mismo país, dependiendo de la localización geográfica de la unidad de hemodiálisis, de la demografía de los pacientes que son tratados en cada unidad y de los criterios individuales de cada unidad. Los datos publicados en los años ochenta y principios de los noventa muestran un rango muy amplio, siendo la prevalencia global estimada en Europa del 0-5%⁵. La prevalencia estimada por los Centers for Diseases Control and Prevention (CDC) en Estados Unidos en el año 2000 era del 1,5% y se estima que los pacientes infectados por el VIH constituyen menos del 1% del total de pacientes que están en TRS^{5,6}.

El pronóstico de los pacientes infectados por el VIH y TRS ha ido mejorando de forma progresiva a lo largo de las dos últimas décadas. En los años ochenta el pronóstico de estos pacientes era muy desfavorable, con una importante mejoría de la supervivencia a lo largo de la década de los noventa. Se ha correlacionado una mejor supervivencia en los pacientes que están bajo TARGA y con mayor recuento de linfocitos CD4^{5,7-9}. A pesar de ello, existen pocos estudios prospectivos que evalúen la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH y en ERCA en la era del TARGA. La mayoría de datos proceden de Estados Unidos, donde las causas de ERCA en estos pacientes son diferentes respecto a Europa.

Este aumento de supervivencia y la mayor aparición de enfermedad orgánica terminal han hecho que en la actualidad la infección por el VIH deje de ser una contraindicación formal para el trasplante. En España ya existe experiencia en trasplante hepático en los pacientes infectados por el VIH, siendo los resultados favorables¹⁰, en cambio poca experiencia existe en el trasplante renal. Solamente se ha publicado un caso hasta la fecha, si bien el mismo grupo de trasplante ha realizado dos trasplantes más (comunicación personal Dra. A. Mazuecos; Hospital Puerta del Mar, Cádiz) y se conocen otros tres; tres en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid (comunicación personal Dr. F.J. Burgos) y uno en el Hospital Clínic de Barcelona (comunicación personal Dr. F. Oppenheimer), lo que hace un total

de 7 pacientes. Los resultados a corto plazo de estos pacientes han sido favorables^{11,12}.

El objetivo de este estudio es conocer la prevalencia y las características de la infección por el VIH en los pacientes que están bajo TRS en España. El segundo objetivo es conocer cuántos de estos pacientes serían potenciales candidatos para ser incluidos en lista de espera para trasplante renal.

Métodos

Se realizó una encuesta dirigida a los centros de diálisis españoles a lo largo del último trimestre del año 2004. Se encuestaron centros de todas las Comunidades Autónomas de España y todos los centros pertenecen al sistema sanitario público o tienen concierto con él. En dicha encuesta se recogieron las siguientes variables: número total de pacientes en TRS (hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemodiálisis domiciliaria) y número de pacientes infectados por el VIH en cada modalidad. Además, en los pacientes infectados por el VIH se recogieron: datos demográficos, conductas de riesgo para la adquisición del VIH, tipo de enfermedad renal, modalidad de TRS, tiempo de evolución en TRS, antecedentes de episodios definitorios de sida, situación virológica e inmunológica, realización de TARGA, presencia de coinfecciones por el VHC y/o el VHB y hábitos y aptitudes de los pacientes (consumo de alcohol y/o drogas y valoración psicológica y psiquiátrica). También se solicitó a los responsables de los centros de diálisis su opinión anónima respecto a si los pacientes infectados por el VIH en programa de TRS debían ser incluidos en listas de espera para trasplante renal.

Los criterios de inclusión en lista de espera para trasplante renal en España fueron los siguientes¹³: ausencia de eventos C, recuento de linfocitos CD4 > 200 células/μl, carga viral (ARN del VIH) indetectable en plasma (< 200 copias/ml) bajo TARGA y abstinencia de heroína y cocaína durante al menos 2 años.

Los resultados obtenidos en la encuesta se introdujeron en una base de datos y se analizaron mediante el *software* SPSS versión 11.0. Se utilizó la media ± desviación estándar para variables continuas y los porcentajes para variables cualitativas. Se establecieron las cifras de prevalencia calculando los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) basados en la aproximación a la normal. Para valorar la correlación entre infección por el VIH e infección por el VHC se utilizó la prueba no paramétrica de Spearman.

Resultados

Cincuenta centros de diálisis españoles han participado en la encuesta (46 hospitalarios y 4 unidades satélites ambulatorias), existiendo centros de casi todas las comunidades autónomas de España (Andalucía, 4 centros; Islas Baleares, 1; Castilla-La Mancha y Castilla y León, 5; Cataluña, 7; Comunidad Valenciana, 5; Extremadura, 1; Galicia, 4; La Rioja, 1; Madrid, 17; Navarra, 2; País Vasco, 2). Un total de 4.962 pacientes están incluidos en programa de TRS: 4.079 en hemodiálisis, 876 en diálisis peritoneal y 7 en hemodiálisis domiciliaria.

La prevalencia de infección por el VIH es de 1,15% (57/4.962) (IC 95%: 0,85-1,45) y las cifras de prevalencia en hemodiálisis, diálisis peritoneal y hemodiálisis domiciliaria son del 1,07% (44/4.079) (IC 95%: 0,76-1,40), 1,48% (13/876) (IC 95%: 0,79-2,5) y 0%, respectivamente (tabla 1). Los pacientes infectados por el VIH son aislados durante la sesión de hemodiálisis en el 54% de los casos. Del total de 58 pacientes infectados por el VIH, se han completado 50 cuestionarios clínicos (39 en hemodiálisis y 11 en diálisis peritoneal). La media de edad fue de 42 años (límites: 28-66) y el 72% de pacientes eran hombres. Las conductas de riesgo para adquirir el VIH en estos pacientes fueron: ex-

TABLA 1. Prevalencia de la infección por el VIH en las diferentes modalidades de TRS y coinfecciones por el VHC y el VHB

	Hemodiálisis (n = 4.079)	Diálisis peritoneal (n = 876)	Hemodiálisis domiciliaria (n = 7)	Total (n = 4.962)
Infección por el VIH, n (%)	44 (1,07%) IC 95% (0,76-1,40)	13 (1,48%) IC 95% (0,79-2,5)	0 (0%)	57 (1,15%) IC 95% (0,85-1,45)
Coinfecciones				
VHC	25	10	–	35 (60%)
VHB	3	1	–	4 (7%)

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TRS: terapia renal sustitutiva; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B;
IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %.

TABLA 2. Causas de ERCA

Etiología de la ERCA	Número	Porcentaje
Diabetes mellitus	4	8
Glomerulonefritis*	22	44
Nefropatía asociada al VIH	2	4
Hipertensión arterial	3	6
No filiada	11	16
Nefropatía intersticial	2	4
Poliquistosis	2	4
Otras**	4	8
Total	50	100

*Glomerulonefritis: crioglobulinemia (1), glomerulonefritis no especificadas (4), glomerulonefritis asociada al virus de la hepatitis C (1), glomerulonefritis extracapilar (1), glomerulonefritis segmentaria y focal (3), glomerulonefritis mesangial (2), glomerulonefritis membranoproliferativa (3).

**Esclerosis glomerular, rabdomiólisis, sepsis, nefrectomía bilateral por tumor renal.

ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

posición parenteral en el 58% de los casos (antiguos usuarios de drogas, 86%; transfusiones, 10,5%; otros, 3,5%); conducta sexual de riesgo en el 24,5% de los casos (heterosexual, 50%; homosexual, 43%; bisexual, 7%) y desconocidos en el resto de casos. Las causas de ERCA se muestran en la tabla 2, siendo la más frecuente los distintos tipos de glomerulonefritis (44%). La media de tiempo de infección por el VIH fue de 109 meses (límites: 12-228) y la media de tiempo en TRS de 46 meses (límites: 1-288). Sólo 3 casos presentaron seroconversión para el VIH después de iniciar la TRS. La media de tiempo de infección por el VHC fue de 112 meses, existiendo una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el tiempo transcurrido desde la infección por el VIH y el transcurrido desde la del VHC ($p < 0,01$). Se diagnosticaron coinfecciones por el VHC y el VHB en el 60 y 7%, respectivamente. Se obtuvo información de la función hepática en el 54% de los coinfectados, el 8% de ellos en fase de cirrosis (todos en estadio A de la clasificación de Child en el momento de realizar la encuesta).

El 34% de los casos habían presentado eventos C de forma previa (lo más frecuente tuberculosis y casi siempre asociada a otras infecciones oportunistas). El 86% de los pacientes estaban bajo TARGA, siendo la media de linfocitos CD4 de 333 células/μl (límites: 71-901) y la carga viral del VIH indetectable (< 200 copias/ml) en el 75% de casos. El 70% de los pacientes no consumían drogas de forma activa en el momento de realizar la encuesta, y el 64% de ellos presentaban un período de abstinencia de heroína y cocaína superior a 2 años. El 13,5% estaban en programa de metadona. La evaluación psiquiátrica fue favorable en el 83% de los casos. Del total de pacientes, tres fueron sometidos a trasplante renal.

TABLA 3. Criterios de inclusión-exclusión para trasplante renal en 40 pacientes infectados por el VIH en TRS

	Número
Criterios de exclusión	
Acontecimientos definitivos de sida (acontecimientos C)	17
Tuberculosis sola	2
Tuberculosis asociada a otras infecciones oportunistas*	5
Candidiasis esofágica	1
Candidiasis asociada a otras infecciones oportunistas**	2
Criptococosis	2
Otras infecciones oportunistas	5
Criterios inmunológicos:	
CD4 < 200 células/μl	10
Criterios virológicos:	
carga viral detectable	12
Abstinencia menos de 2 años (heroína o cocaína)	13
Valoración psiquiátrica desfavorable	7
Inclusión de posibles candidatos	
Por criterios inmunológicos (CD4 > 200)	30
y virológicos (CV < 200 copias)	19
y con abstinencia de drogas más de 2 años	14
y con valoración psiquiátrica favorable	12
y según acontecimientos C: ningún acontecimiento C excepto tuberculosis, <i>Candida</i> o neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	8
	9
Total posibles candidatos a ser incluidos en lista de trasplante renal	9/40 pacientes (22,5%)

*Tres a toxoplasmosis, una a herpes virus y una a citomegalovirus.

**Dos a toxoplasmosis y una a neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TRS: terapia renal sustitutiva.

De los 50 cuestionarios clínicos, 40 reunían toda la información necesaria para valorar los criterios de inclusión en lista de espera para trasplante renal. Diez pacientes se excluirían por criterios inmunológicos (CD4 < 200 células/μl); de los 30 restantes, 11 se excluirían por criterios virológicos (carga viral > 200 copias/ml) y otros siete por abstinencia de drogas inferior a 2 años o por valoración psicológica desfavorable. De los 12 pacientes restantes se excluirían cuatro por haber tenido infecciones oportunistas. Por tanto, 8 pacientes podrían ser incluidos en lista de espera para trasplante renal. Si se consideran algunas infecciones oportunistas no excluyentes (tuberculosis, *Pneumocystis jiroveci*, esofagitis por *Candida*) un paciente más podría ser incluido en dichas listas (tabla 3).

Por tanto, según los criterios españoles para trasplante renal en pacientes infectados por el VIH¹³, 9/40 (22,5%) pacientes cumplirían los criterios de inclusión para ser admitidos en lista de espera para trasplante renal. De estos 9 pacientes seleccionados, siete presentaban además coinfección por el VHC, uno por el VHB y uno por ambos virus, siendo este último el único de ellos que estaba en fase de cirrosis hepática.

El 75% de los 50 centros encuestados contestaron a la pregunta sobre si los pacientes infectados por el VIH (con buen control clínico, virológico e inmunológico) y en TRS debían ser incluidos en lista de espera para trasplante renal. El 88% de ellos contestó sí estar de acuerdo en incluir a estos pacientes en lista de espera para trasplante renal.

Discusión

Este es el primer estudio realizado en España para determinar la prevalencia de la infección por el VIH en pacientes bajo TRS. En una encuesta realizada en 50 centros de diálisis en España en el año 2004, 57 de los 4.962 pacientes en TRS tenían infección por el VIH. Por lo tanto, la prevalencia de infección por el VIH en pacientes bajo TRS en España en el año 2004 es del 1,15% (IC 95%: 0,85-1,45). Dado que la muestra estudiada incluye muchos centros hospitalarios (lo que implica incluir a los centros de hemodiálisis que tienen unidades específicas para el VIH), puede existir una sobreestimación de la prevalencia de infección por el VIH en hemodiálisis en España (hay un número elevado de pacientes que realizan hemodiálisis en unidades extrahospitalarias en las que no se suele incluir a pacientes infectados por el VIH). Si el número total de pacientes que realizan hemodiálisis en el momento actual es de aproximadamente 17.000, la prevalencia total podría estar por debajo del 1%. Por el contrario, el número de pacientes que están en diálisis peritoneal es más representativo del total, ya que se tuvieron datos de 876 pacientes de un total aproximado de 1.300 casos en diálisis peritoneal, siendo por tanto la prevalencia de infección por el VIH en diálisis peritoneal probablemente más representativa. Los datos de prevalencia son variables entre los diferentes países y las áreas geográficas dentro de un mismo país. Un estudio similar se llevó a cabo en 1995 en Italia y se halló una prevalencia aproximada del 0,13%¹⁴, y en Francia del 0,69% en el año 2002¹⁵, existiendo escasa información respecto a otros países europeos. Se estima que la prevalencia en Estados Unidos es algo superior (1,5% en el año 2000) debido a que la población afroamericana tiene mayor afectación renal por nefropatía asociada al VIH que la población hispana y caucásica. Según la modalidad de TRS hemos encontrado una mayor prevalencia de pacientes infectados por el VIH en diálisis peritoneal que en hemodiálisis y ningún paciente en hemodiálisis domiciliaria. Una posible explicación para ello sería la elección de diálisis peritoneal en pacientes infectados por el VIH para evitar el riesgo de transmisión nosocomial en las unidades de hemodiálisis, principal vía de transmisión de enfermedades virales en los pacientes en hemodiálisis. Una vez conocida la prevalencia aproximada de la infección por el VIH en TRS en España, sería interesante realizar estudios prospectivos para evaluar la prevalencia con mayor precisión y la supervivencia de estos

pacientes en la era del TARGA (tanto los que permanecen en TRS como los que se someten a trasplante renal).

En la actualidad la infección por el VIH ha dejado de ser una contraindicación para el trasplante. Existe más experiencia en trasplante hepático que en renal en pacientes infectados por el VIH, en parte debido a que en la insuficiencia hepática terminal la única alternativa es el trasplante; en cambio, en la ERCA existe la posibilidad de TRS. Casi toda la experiencia en trasplante renal en pacientes infectados por el VIH procede de Estados Unidos y los resultados han cambiado significativamente desde la introducción de TARGA¹². Antes de 1996 (antes de TARGA) la infección por el VIH se asociaba a mayor mortalidad del paciente y a menor supervivencia del injerto¹⁶. Después de 1996 y tras la introducción de TARGA, la supervivencia a corto y medio plazo de los pacientes infectados por el VIH fue similar a la de los no infectados por el VIH, y el uso de la inmunosupresión necesaria para evitar el rechazo no se asoció a mayor progresión de la infección por el VIH ni a un mayor número de infecciones oportunistas y/o tumores¹⁷⁻¹⁹.

De los 40 pacientes analizados en nuestro estudio, 9 casos (22,5%) cumplirían los criterios españoles para ser incluidos en lista de espera para trasplante renal. Un estudio similar llevado a cabo por Tumietto et al²⁰ evaluó a 17 pacientes infectados por el VIH de un total de 38 unidades de diálisis en Italia. Un solo paciente (6,3%) cumplía todos los criterios para ser incluido en lista de espera para trasplante renal. Es posible que el número de posibles candidatos para ser incluidos en lista de trasplante dependa de los criterios de selección en relación con el VIH que se utilicen en cada país. A pesar de ello, del estudio de Tumietto et al²⁰ y también de nuestros resultados se puede extraer la conclusión de que la inclusión de pacientes infectados por el VIH adecuadamente seleccionados en lista de espera para trasplante renal no representa un gran impacto en número total de pacientes añadidos en estas listas. Según cifras de la Organización Nacional de Trasplantes, en el año 2003 se incluyeron 4.026 pacientes en lista de espera para trasplante renal en España, por lo que la inclusión de 9 pacientes más representaría el 0,22% del total²¹.

De todos los pacientes con coinfección por el VHC, el 8% estaban en fase de cirrosis y todos ellos en estadio A de la clasificación de Child en el momento de realizar la encuesta. Por tanto, ninguno de ellos cumpliría criterios de trasplante hepático en el momento actual. A pesar de ello, por la elevada tasa de coinfección por el VIH/VHC, es posible que en un futuro existan pacientes candidatos a un trasplante combinado hepático y renal.

Relación de investigadores del Grupo de Trabajo de la Infección por el VIH en Diálisis de la SEN

F. Barbosa (Hospital del Mar, Barcelona); P. Sequera Hanane Bouarich (Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares); J.R. Molas, B. Escalera y A.I. Martínez (Hospital Virgen Macarena, Sevilla); M. Rivero Sánchez, A. Mazuecos y Teresa García (Hospital Puerta del Mar, Cádiz); A. Llopis (Clínica Vistahermosa, Alicante); A. Olmos, J. Camps y L. Capdevila (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); F. Álvarez Ude y M.^ªJ. Fernández Reyes (Hospital General de Segovia); M.D. Albero (Hospital Virgen de los Lirios, Alcoy); F. Valdés (Hospital Juan Canalejo, A Coruña); A. Iglesias y E. Novoa (Complejo Hospitalario de Ourense); L. Cuiña (Gambro Healthcare Villagarcía Pontevedra); J. Martínez Ara, A. Bajo y J.L. de Miguel (Hospital Universitario La Paz,

Madrid); F. Viana (Hospital Santiago Apóstol, Vitoria); J. Rodríguez Villareal (Hospital Severo Ochoa, Leganés); F. Rivera y M.D. Sánchez Nieta (Hospital Alarcos, Ciudad Real); R. Delgado, P. Caro y F. Dapena (Clínica Ruber, Madrid); M. García García y J.C. Martínez Ocaña (Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell); R.M. Nogués (Hospital General de Vic); A. Sanz Guajardo (Clínica San Francisco de Asís, Madrid); A. Foraster (Centre Baix Llobregat, Barcelona); A. Serrano (Hospital de Albacete); F. Ramos (Hospital Marina Alta, Denia); J.L. Asin, C. Solozabal y J.J. Unzue (Hospital Virgen del Camino, Navarra); J. Rodríguez Villareal (Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid); E. Bergada, J.M. Miró, J.C. Trullás, A. Moreno, C. Cervera, J.L. Blanco, F. Cofan, F. Oppenheimer, J.M. Campistol, R. Álvarez-Vijande, M. Tuset y J.M. Gatell (Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona); J.A. Oliver y C. Peralba (Hospital Joan XXIII, Tarragona); A. Purroy y N. García Fernández (Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona); J.M. Lamas y M. Alonso (Hospital Meixoeiro, Vigo); M. Sierra (Hospital San Millán, Logroño); M.D. Arenas (Hospital Perpetuo Socorro, Alicante); M. Pallardó (Hospital Pesset, Valencia); A. Martín Malo y M. Espinosa (Hospital Reina Sofía, Córdoba); M.P. Ortega, J. García-Valdecasas y S. Cerezo (Hospital San Cecilio, Granada); O. González Peña y J. Arrieta (Hospital Basurto, Bilbao); E. Sánchez Casado (Hospital Infanta Cristina, Badajoz); V. Paraíso (Hospital Nuestra Señora Sonsoles, Ávila); J.L. Teruel, M. Fernández Lucas y T. Rivera (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); J. Herrero, F. Coronel y J. Torrente (Hospital Clínico de Madrid, Madrid); D. López y C. Caramelo (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); R. Jofre, P. Rodríguez Benítez y E. Junco (Hospital Gregorio Marañón, Madrid); T. Villaverde (Dialcentro, Madrid); G. Barril, A. Cirujeda y J.A. Sánchez Tomero (Hospital Universitario La Princesa, Madrid); J.M. Alcázar (Hospital 12 de Octubre, Madrid); A. de Paula (Hospital Río Ortega, Valladolid); E. González Parra (Hospital Central de la Defensa, Madrid); E. Besada y J.C. Díaz Bailón (Asdho Torrejón, Madrid); E. Gruss, A. Tato y J. Portolés (Fundación Alcorcón, Madrid); R. Gota y A. Aguilera (C. San Camilo, Madrid); R. San Núñez (Hospital de Getafe, Madrid); J. López Lillo (Hospital Verge de Toro, Menorca).

Bibliografía

- Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998;338:853-60.
- Sepkowitz KA. AIDS- the first 20 years. *N Engl J Med.* 2001;344:1764-72.
- Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001;32:492-7.
- Camino X, Iribarren JA, Arrizabalaga J, Rodríguez F, Von Wichmann AM. Causes of mortality among patients infected with the human immunodeficiency virus in the era of high active antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2001;19:85-6.
- Rao TK. Human immunodeficiency virus infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dial.* 2003;16:233-44.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Trullás JC, Miró JM, Barril G, Ros S, Burgos FJ, Moreno A, et al. Trasplante renal en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:363-74.
- Miró JM, Torre Cisneros J, Moreno A, Quereda C, Tuset M, 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;23:353-62.
- Barbiano di Belgiojoso G, Trezzi M, Scorza D, Barone MT, Landriani N, Genderini A, et al. HIV infection in dialysis centres in Italy: a nationwide multicentre study. *J Nephrol.* 1998;11:249-54.
- Vigneau C, Guiard-Schmid JB, Tourret J, Flahault A, Rozenbaum W, Piau G, Rondeau E. The clinical characteristics of HIV-infected patients receiving dialysis in France between 1997 and 2002. *Kidney Int.* 2005;67(4):1509-14.
- 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.
- Roland ME. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients in the potent antiretroviral therapy era. *Top HIV Med.* 2004;12:73-6.
- Abbott KC, Swanson SJ, Agodoa LY, 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.
- 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.
- Tumietto F, Costigliola P, Zagnoli A, Nafissi M, Farneti B and Chiodo for Project HOST. Need for Kidney Transplantation in HIV-positive Individuals: Results of a survey in Italy. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:680-4.
- Organización Nacional de Trasplante. Evolución de Pacientes Incluidos en Lista de Espera para Trasplante Renal en España (1991-2003). Disponible en: http://www.ont.es/esp/estadisticas/f_estadisticas.htm [con acceso 28 de marzo del 2005].

Trabajo 2:

Trullàs JC, Barril G, Cofan F et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV-1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006. **AIDS Res Hum Retrov** 2008;**24(10):1229-1235**.

Factor de impacto: 2.178, tercer cuartil.

Con este trabajo se responde al objetivo principal número 1 y al objetivo secundario número 1.

Comentario:

Este segundo trabajo de prevalencia de la infección por el VIH en las unidades de diálisis nos permite mejorar algunas de las limitaciones del estudio previo. Al alcanzar más del 80% de la población general en diálisis en España, los estimadores de prevalencia obtenidos son mucho más exactos, situándose entorno al 0.54% (mucho más elevada la prevalencia en diálisis peritoneal [1.59%] respecto a hemodiálisis [0.44%]). Este trabajo caracteriza mejor a la población con infección por el VIH en diálisis: población joven (media de 45 años), de raza blanca, con distintas GNF como causa principal de ERCA (ningún caso de NAVIH), con un adecuado control virológico e inmunológico de la infección por el VIH bajo TARV y con un alto porcentaje de pacientes con criterios para su inclusión en lista de espera para TR. Además, dos tercios de los pacientes estaban coinfectados por el VHC existiendo algunas características diferenciales en estos pacientes respecto a los mono infectados por el VIH, siendo el más importante un menor acceso al TR.

Prevalence and Clinical Characteristics of HIV Type 1-Infected Patients Receiving Dialysis in Spain: Results of a Spanish Survey in 2006: GESIDA 48/05 Study

J.-C. Trullàs,¹ G. Barril,² F. Cofan,³ A. Moreno,¹ A. Cases,³ M. Fernandez-Lucas,⁴ J. Martinez-Ara,⁵
M. Ceballos,⁶ J. Garcia-de-Diego,⁷ M.-L. Muñoz,⁸ J. Molina,⁹ A. Martínez-Castelao,¹⁰ J. González-García,¹¹
J.-M. Miró,¹ and the Spanish HIV Infection in Dialysis Study Group*

Abstract

End-stage renal diseases (ESRD) are becoming more frequent in HIV-infected patients. In Europe there is little information about HIV-infected patients on dialysis. A cross-sectional multicenter survey in 328 Spanish dialysis units was conducted in 2006. Information from 14,876 patients in dialysis was obtained (81.6% of the Spanish dialysis population). Eighty-one were HIV infected (0.54%; 95% CI, 0.43–0.67), 60 were on hemodialysis, and 21 were on peritoneal dialysis. The mean (range) age was 45 (28–73) years. Seventy-two percent were men and 33% were former drug users. The mean (range) time of HIV infection was 11 (1–27) years and time on dialysis was 4.6 (0.4–25) years. ESRD was due to glomerulonephritis (36%) and diabetes (15%). HIV-associated nephropathy was not reported. Eighty-five percent were on HAART, 76.5% had a CD4 T cell count above 200 cells, and 73% had undetectable viral load. Thirty-nine percent of patients met criteria for inclusion on the renal transplant (RT) waiting list but only 12% were included. Sixty-one percent had HCV coinfection. HCV-coinfected patients had a longer history of HIV, more previous AIDS events, parenteral transmission as the most common risk factor for acquiring HIV infection, and less access to the RT waiting list ($p < 0.05$). The prevalence of HIV infection in Spanish dialysis units in 2006 was 0.54% HCV coinfection was very frequent (61%) and the percentage of patients included on the Spanish RT waiting list was low (12%).

Introduction

WITH THE INTRODUCTION of highly active antiretroviral therapy (HAART) in 1996, HIV-related morbidity and mortality have decreased dramatically. Nevertheless, HIV-infected patients develop chronic end-stage liver and kidney diseases.^{1,2} In this setting, interest in end-stage renal diseases (ESRD) and renal transplantation in the HIV-infected population has increased in the past few years.

HIV-infected patients can develop ESRD for reasons not related to HIV infection (diabetes mellitus, hypertension,

polycystic kidney disease, injecting drug use, etc.), related to HIV infection [HIV-associated nephropathy (HIVAN), immune-complex-mediated glomerulonephritis, and thrombotic microangiopathy], or related to coinfection by hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV). In the United States, HIVAN is a common cause of ESRD in African-Americans aged between 24 and 60 years. In Europe, the prevalence of HIVAN is lower, and it mainly affects blacks.^{3–5}

The prevalence of HIV infection in dialysis units varies widely between different countries and even within the same country. This depends on the geographic location of the dial-

¹Infectious Diseases Service, Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

²Nephrology Service, La Princesa University Hospital, Madrid, Spain.

³Renal Transplant and Nephrology Service, Hospital Clinic-IDIBAPS, Barcelona, Spain.

⁴Nephrology Service, Hospital Ramon y Cajal, Madrid, Spain.

⁵Nephrology Service, La Paz University Hospital, Madrid, Spain.

⁶Nephrology Service, Puerta del Mar University Hospital, Cadiz, Spain.

⁷Nephrology Service, Hospital General de Elche, Elche, Spain.

⁸Nephrology Service, Hospital de Cruces, Baracaldo, Spain.

⁹Nephrology Service, Hospital de Donostia, San Sebastian, Spain.

¹⁰Nephrology Service, Bellvitge University Hospital, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain.

¹¹AEC-GESIDA, Madrid, Spain.

*The investigators of the Spanish HIV Infection in Dialysis Study Group are listed in the Appendix.

ysis unit and the demographic characteristics of the patients attended in each unit. In the late 1980s, the estimated prevalence in Europe was 0–5%.⁶ In the United States, a prevalence study using the United States Renal Data System (USRDS) database evidenced an increase of the prevalence of HIV infection in the U.S. ESRD population from 0.90% in 1995 to 1.16% in 2000.⁷ In 2002, the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estimated a prevalence of 1.5% in the United States.⁸ There is little information about the prevalence of HIV infection in dialysis units in Europe during the HAART era with the exception of two previous studies in France (prevalence of 0.38% and 0.67% in 1997 and 2002, respectively)^{9,10} and one in Spain (prevalence of 1.15% in 2004).¹¹

In the early 1980s, survival of patients with AIDS and ESRD was poor and, consequently, the value of providing maintenance dialysis to this group was questioned.¹² Over the past two decades, with the appearance of effective treatments and improved survival, experience in the management of HIV-infected patients with ESRD has been accumulating, and both hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) have proven effective in these patients.¹³ Furthermore, in recent years many centers in the United States^{14–16} and in Spain^{17,18} have been performing renal transplantation in HIV-infected patients with encouraging results. HIV-specific inclusion criteria have been defined in Spanish¹⁹ and British guidelines for kidney transplantation.²⁰

The aim of this survey was to investigate the prevalence and characteristics of HIV-infected patients receiving dialysis in Spain in 2006 and to identify potential candidates for renal transplantation.

Materials and Methods

Study population

During the second trimester of 2006 a cross-sectional multicenter survey was carried out under the coordination of the Spanish HIV Infection in Dialysis Study Group [from the Spanish Nephrology Society (SEN) and the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC)]. Serum screening for HIV, HCV, and HBV was performed in all patients who started dialysis in Spain.²¹ The study population was obtained from 328 dialysis centers (HD and PD units) from public and private hospitals and outpatient clinics. A questionnaire was sent to all centers requesting the following information: total number of patients and number of HIV-infected patients under the different modalities of renal replacement therapy [HD, PD, and home hemodialysis (HHD)]. During the third trimester of 2006, nonresponding centers were contacted again via electronic mail or telephone. For every HIV-infected patient, a separate questionnaire was sent to obtain the following variables: demographic data, renal diagnosis (either clinical or by biopsy), modality of and time on dialysis, duration of HIV infection, risk factors for HIV transmission, previous AIDS-defining events, last or current HIV-RNA plasma viral load determination, last or current CD4⁺ T cell count (cells/mm³), HAART regimen, HBV and HCV coinfections, psychological and psychiatric situation, history of drug abuse, diabetes mellitus, and cardiovascular comorbidity. We also asked about HIV-infected transplant recipients or whether they were on the renal transplant waiting list.

The causes of ESRD were classified according to the criteria of the European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA).

The Spanish criteria for HIV status when selecting renal transplantation candidates were as follows: no history of opportunistic infections (except tuberculosis, esophageal candidiasis, or *Pneumocystis jiroveci* pneumonia), CD4⁺ T cell count above 200 cells/mm³, and an undetectable HIV-RNA plasma viral load or a viral load that was suppressible with HAART. In Spain, where most of these patients are former injecting drug users, a 2-year period of abstinence from cocaine and heroin abuse is also required, although patients can be participating in the methadone program.¹⁹

Statistical analysis

Collected data were analyzed using the SPSS statistical package (version 14.0; SPSS, Inc., Chicago, IL). Quantitative variables are expressed as the mean and standard deviation and qualitative variables as the number of patients and percentages. The Chi-square test or Fisher's exact test was used to compare qualitative variables. The *t* test was used to compare quantitative variables. The significance level was set at 0.05.

Results

In January 2007, the questionnaire was completed by 200 out of 328 dialysis centers representing a response rate of 61% of the centers and 81.6% of the total Spanish dialysis population. Of the responding centers, 91 (45.5%) were hospital units and 109 (54.5%) were outpatient clinics. Of the 128 nonresponding centers, 116 (90%) were outpatient clinics. Thirty-five (17.5%) of the responding centers had HIV-infected patients under dialysis.

The total number of patients in renal replacement therapy was 14,876 (13,537 in HD, 1,317 in PD, and 22 in HHD). The total number of HIV-infected patients was 81, representing an estimated prevalence of 0.54% (95% CI, 0.43–0.67). All had HIV-1 infection. Sixty HIV patients were receiving HD (prevalence, 0.44%; 95% CI, 0.33–0.57) and 21 were receiving PD (prevalence 1.59%; 95% CI, 0.99–2.42). There were no HIV-infected patients on HHD (Table 1).

Data from the 81 HIV-1-infected patients on dialysis were analyzed (Table 2). The mean age was 45.5 ± 8.7 years and 72% were men. The mean duration of dialysis was 4.6 ± 4.5 years, being longer in the HD group (*p* < 0.01). The most frequently used modality of renal replacement therapy was HD (74%). The main causes of ESRD were different types of glomerulonephritis (36%) followed by diabetic nephropathy (15%). No HIVAN or thrombotic microangiopathy was reported. However, only 23% of patients had a biopsy-proven diagnosis.

The mean time from HIV infection was 11.9 ± 6.9 years. The most frequent risk factor for HIV was parental exposure in the HD group and high-risk sexual behavior (heterosexuality and men who have sex with men) in the PD group. The mean CD4⁺ T cell count was 358 ± 191 cells/mm³ (range: 16–845) and 62 patients (76.5%) had a CD4⁺ T cell count above 200 cells/mm³. Fifty-nine patients (73%) had an undetectable plasma HIV-RNA viral load with no difference between the two groups. Previous AIDS-defining events were more frequent in patients under PD (*p* <

TABLE 1. PREVALENCE OF HIV, HCV, AND HBV IN DIALYSIS UNITS IN SPAIN^a

	HD ^b (n = 13,537)	PD ^b (n = 1,317)	Total (n = 14,876)
HIV infection [number (%; 95% CI)]	60 (0.44%; 0.33–0.57%)	21 (1.59%; 0.99–2.42%)	81 (0.54%; 0.43–0.67%)
Coinfections [number (%)]			
HCV	35	10	45 (55%)
HBV	1	1	2 (2.4%)
HCV + HBV	2	3	5 (6%)

^aHCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; CI, confidence interval.

^bThere were no HIV-infected patients in home hemodialysis.

0.05), the most frequent being infection by *Mycobacterium tuberculosis*. Eighty-five percent of patients were under different antiretroviral treatments and the most frequent regimen was the combination of two nucleoside and/or nucleotide reverse transcriptase inhibitors with either one nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor or one protease inhibitor. Information about HAART dosage was not collected.

When the Spanish criteria for renal transplantation in HIV-infected patients were applied,¹⁹ we found that 32 patients (39.5%) fulfilled the criteria to be included on the renal transplant waiting list. The remaining 49 patients had at least one exclusion criterion for kidney transplantation, the most frequent being an unfavorable psychological and psychiatric status (32 cases). Other exclusion criteria were previous op-

TABLE 2. DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF 81 HIV-INFECTED PATIENTS IN DIALYSIS^a

Characteristic	Total	HD	PD	p
Number of patients (%)	81	60 (74%)	21 (26%)	
Male gender, N (%)	58 (72%)	42 (70%)	16 (76%)	0.74
Mean age (years)	45.5 ± 8.7	45 ± 8.8	46.7 ± 8.3	0.35
Diabetes mellitus, N (%)	19 (23%)	14 (23%)	5 (23%)	0.66
Cardiovascular events, N (%)	21 (26%)	17 (28%)	4 (19%)	0.32
Duration of dialysis (years)	4.6 ± 4.5	5.1 ± 5.0	2.8 ± 1.7	<.01
Causes of ESRD, N (%)				
Glomerulonephritis	29 (36%)	19 (31%)	10 (47.5%)	
Diabetic nephropathy	12 (15%)	10 (16.5%)	2 (9.5%)	0.74
Unknown/Unavailable	20 (24%)	15 (26%)	5 (24.5%)	
Other causes ^b	20 (25%)	16 (26.5%)	4 (18.5%)	
Biopsy proven, N (%)	19 (23%)	10 (16.5%)	9 (43%)	<.05
Duration of HIV infection (years)	11.9 ± 6.9	11.5 ± 6.8	13.1 ± 7.3	0.27
Risk factor for HIV infection, N (%)				
Parenteral	29 (36%)	22 (36%)	7 (33%)	0.90
Former injecting drug user	27	20	7	
Blood transfusion	2	2	—	
Sexual	27 (33%)	19 (31%)	8 (38%)	
MSM	9	6	3	
Heterosexuality	18	13	5	
Multiple	19 (23.5%)	14 (23%)	5 (24%)	
Unknown/unavailable	6 (7.5%)	5 (10%)	1 (5%)	
CD4 ⁺ T cells > 200, N (%)	62 (76.5%)	46 (76.5%)	16 (76%)	0.53
Undetectable VL, N (%)	59 (73%)	46 (76.5%)	13 (62%)	0.96
AIDS-defining events, N (%)	36 (44%)	23 (38%)	13 (62%)	<0.05
Receiving HAART, N (%)	69 (85%)	53 (88%)	16 (76%)	0.84
2 NRTIs + 1 NNRTI	31 (45%)	26 (49%)	5 (31%)	
2 NRTIs + 1 PI	23 (33%)	15 (28%)	8 (50%)	0.80
Other regimen	15 (22%)	12 (23%)	3 (19%)	
RT waiting list, N (%)	10 (12%)	8 (13%)	2 (9.5%)	0.95
Transplant recipients, N (%)	3 (3.7%)	3 (5%)	0	—
Meeting criteria for RT	32 (39.5%)	22 (36.5%)	10 (47.5%)	0.18
HCV coinfection	19 (59%)	14 (63%)	5 (50%)	0.17

^aHD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; P, statistical significance; N, number; %, percentage; ESRD, end-stage renal disease; MSM, men who have sex with men; VL, viral load; HAART, highly active antiretroviral therapy; NRTIs, nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors; PIs, protease inhibitors; RT, renal transplantation; HCV, hepatitis C virus.

^bOther causes includes interstitial nephropathy, polycystic kidney disease, hereditary/genetic, vascular, and systemic diseases. HIVAN and thrombotic microangiopathies were not found.

portunistic infections (other than tuberculosis, *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, or esophageal candidiasis) in 15 cases, a CD4⁺ T cell count below 200 cells/mm³ in 19 cases, and detectable plasma HIV-1 RNA viral load in 22 cases. At the time of the survey, only 10 patients (12% of global patients and 31% of patients with eligibility criteria) were included on the Spanish renal transplant waiting list. Three patients had previously received a renal transplant but were again on dialysis because of graft loss.

Fifty patients (61%) had HCV coinfection, seven patients (8.4%) had HBV coinfection, and five (6%) had coinfection with both viruses. Most of the coinfecting patients were asymptomatic, but 10% had clinically diagnosed cirrhosis (Child A). Only three patients had been previously treated for HCV infection, but only one achieved a sustained virologic response (Table 1).

Differences between patients who were coinfecting and noncoinfecting with hepatitis C and/or B viruses are listed in Table 3. In comparison with noncoinfecting patients, we

found that coinfecting patients had a longer history of HIV infection ($p < 0.01$) and previous AIDS-defining events ($p < 0.01$). We also found significant differences in the risk factors for acquiring HIV infection ($p < 0.01$). The main risk factor for acquiring HIV infection in coinfecting patients was parenteral drug use, as most patients were former injecting drug users. In comparison, noncoinfecting patients acquired HIV infection more frequently by sexual transmission. Finally, we did not find differences in the number of patients who met the HIV criteria to be included on the renal transplant waiting list, but there were more noncoinfecting patients on the renal transplant waiting list (24% vs. 6%, $p < 0.05$).

Differences between patients receiving and not receiving HAART are listed in Table 4. Fifty-eight (84%) patients receiving HAART had an undetectable viral load in comparison with only one (8.3%) not receiving HAART ($p < 0.001$). The CD4⁺ T cell count was above 200 cells/mm³ in 78% and 66% of patients receiving and not receiving HAART, re-

TABLE 3. HIV-INFECTED PATIENTS IN DIALYSIS: DIFFERENCES BETWEEN COINFECTED (HEPATITIS B AND C VIRUSES) AND NONCOINFECTED PATIENTS^a

	Total (n = 81)	No coinfection (n = 29)	Hepatitis coinfection ^b (n = 52)	p
Male gender, N (%)	58 (72%)	19 (65.5%)	39 (75%)	0.36
Mean age (years)	45.5 ± 8.7	46 ± 12	45 ± 6	0.42
Diabetes mellitus, N (%)	19 (23%)	9 (31%)	10 (19%)	0.22
Cardiovascular events, N (%)	21 (26%)	8 (27%)	13 (25%)	0.79
Duration of dialysis (years)	4.6 ± 4.5	4.1 ± 3.9	4.8 ± 4.9	0.47
Hemodialysis-peritoneal (%)	74%-26%	76%-24%	73%-27%	0.78
Causes of ESRD, N (%)				
Glomerulonephritis	36%	28%	40.5%	
Diabetic nephropathy	15%	27.5%	8%	0.26
Unknown/unavailable	24%	24%	23.5%	
Other causes ^c	25%	20.5%	28%	
Biopsy proven, N (%)	19 (23%)	4 (13%)	15 (29%)	0.06
Duration of HIV infection (years)	11.9 ± 6.9	7.3 ± 5.0	14.4 ± 6.6	<0.01
Risk factor for HIV infection (%)				
Parenteral	36%	10%	50%	<0.01
Former injecting drug user	33%	10%	46%	
Blood transfusion	3%	—	4%	
Sexual	33%	69%	14%	
MSM	11%	17%	8%	
Heterosexuality	22%	52%	6%	
Multiple	23.5%	7%	33%	
Unknown/unavailable	7.5%	14%	3%	
CD4 ⁺ T cells > 200, N (%)	62 (76.5%)	21 (72%)	41 (79%)	0.37
Undetectable VL, N (%)	59 (73%)	19 (65.5%)	40 (77%)	0.53
AIDS events, N (%)	36 (44%)	7 (24%)	29 (56%)	<0.01
Receiving HAART, N (%)	69 (85%)	24 (82%)	45 (86.5%)	0.64
2 NRTIs + 1 NNRTI	31 (45%)	11 (45.5%)	20 (44.5%)	
2 NRTIs + 1 IP	12 (33%)	9 (37.5%)	14 (31%)	0.89
Other regimen	26 (22%)	4 (17%)	11 (24.5%)	
RT waiting list, N (%)	10 (12%)	7 (24%)	3 (6%)	<0.05
Transplant recipients, N (%)	3 (3.7%)	2 (7%)	1 (2%)	0.40
Meet criteria for RT, N (%)	32 (39.5%)	12 (41%)	20 (38.5%)	0.74

^aN, number; %, percentage; p, statistical significance; ESRD, end-stage renal disease; MSM, men who have sex with men; VL, viral load; HAART, highly active antiretroviral therapy; NRTIs, nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors; NNRTIs, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors; PIs, protease inhibitors; RT, renal transplantation.

^bHepatitis coinfection (52 patients): 45 HCV, 2 HBV, 5 HCV and HBV.

^cOther causes includes interstitial nephropathy, polycystic kidney disease, hereditary/genetic, vascular, and systemic disease.

TABLE 4. HIV-INFECTED PATIENTS IN DIALYSIS: DIFFERENCES BETWEEN PATIENTS RECEIVING AND NOT RECEIVING HAART

Total population (n = 81)	Receiving HAART (68/81 = 85%)	Not receiving HAART (12/81 = 15%)	p
Duration of HIV (years), mean \pm SD	12.3 \pm 7.1	9.9 \pm 6	0.32
AIDS events, N (%)	30 (43.5%)	6 (50%)	0.67
CD4 ⁺ T cell count/mm ³ , mean \pm SD	354 \pm 180	382 \pm 263	0.66
CD4 ⁺ T cells > 200, N (%)	54 (78%)	8 (66%)	0.05
Undetectable VL, N (%)	58 (84%)	1 (8.3%)	<0.001
HCV and/or HBV coinfections, N (%)	45 (65%)	7 (58%)	0.64
Duration of dialysis (years), mean \pm SD	4.8 \pm 4.8	2.9 \pm 2.1	0.19
Hemodialysis–peritoneal dialysis (%)	77%–23%	58%–42%	0.17
Meet criteria for RT, N (%)	29 (42%)	3 (25%)	0.46

HAART, highly active antiretroviral therapy; *p*, statistical significance; SD, standard deviation; N, number; %, percentage; VL, HIV-RNA viral load; HCV, hepatitis C virus; HBV, hepatitis B virus; RT, renal transplantation.

spectively ($p = 0.05$). It seems that the modality of renal replacement therapy used (HD vs. PD) did not substantially affect these results. No other significant differences between receiving and not receiving HAART patients were found.

Discussion

We present the data from the second cross-sectional multicenter survey conducted in Spain on ESRD among HIV-infected patients on dialysis. At the end of 2006, the Spanish Nephrology Society (SEN) reported a total of 18,222 patients under renal replacement therapies in Spain; of these 16,161 were on HD and 2061 were on PD.²² In this study we obtained information from 14,876 dialysis patients, which represents 81.6% of the total Spanish dialysis population.²²

Prevalence estimates in Spain, including those from the 2004 study (1.15%; 95% CI 0.85–1.45%) and the current study at the end of 2006 (0.54%; 95% CI 0.43–0.67%), are likely overestimated. In the 2004 study, prevalence was overestimated because the study population was only 4962 dialysis patients (27% of the Spanish dialysis population). Another reason was that most of the nonresponding centers were outpatient units that do not usually treat HIV-infected patients.¹¹ In the present survey, the majority (90%) of nonresponding centers were outpatient dialysis units and HIV-infected patients usually receive dialysis in hospital dialysis units. Therefore, we believe that the real prevalence is probably lower than 0.5%. For the same reason, we considered that the prevalence of HIV infection in patients receiving PD is also overestimated.

A similar prevalence was reported in France in 1997 (0.38%)⁹ and 2002 (0.67%).¹⁰ To our knowledge, these are the only available data on the prevalence of HIV infection in dialysis units in Europe during the HAART era. A pre-HAART (1995) Italian study reported a prevalence of 0.13% in dialysis units in Italy.²³ With regard to the prevalence of HIV infection in dialysis units in Europe, there is little information and more cooperative studies are needed. According to these results, we assume that the prevalence of HIV infection in dialysis units in European countries in the HAART era is lower than the prevalence reported in the United States (prevalence of 1.5% in 2002).⁶

The SEN report in 2006 showed that 1457 out of 18,222 patients in the Spanish dialysis population had HCV infection (8% prevalence).²² We found a higher prevalence (61%) of

HCV coinfection in our patients probably because most of these patients were former injecting drug users (risk factors for HIV infection are listed in Tables 2 and 3). Treating HCV in patients with HIV coinfection and/or on dialysis is more complex and requires continuous adjustment of antiviral drug dose. This may be the reason why only three patients had previously received treatment for HCV.

As reported in other series,^{10,24} the renal replacement therapy most frequently used was HD and we found no patients in HHD. As for the causes of ESRD, some epidemiologic differences between the Spanish population and the French and American populations were found. HIVAN is the cause of ESRD in more than 60% of the American population^{24,25} and 39.9% in France¹⁰ compared with no reported cases in Spain. Thrombotic microangiopathy (traditionally associated with HIV infection) was not found in the study population. The most frequent causes of ESRD were different types of glomerulonephritis. Diabetic nephropathy was the second leading cause of ESRD (15%). Glomerulonephritis and diabetic nephropathy were also the most frequent causes of ESRD in the Spanish dialysis population in 2006.²² The differences in ESRD etiology between countries may be due to ethnic differences (HIVAN almost exclusively affects African-American or Caribbean patients) but also to renal biopsy policies (23% of biopsy-proven diagnoses in our survey compared with 45.9% in the United States³ and 57% in the French surveys).¹⁰

As described above, a high prevalence of HCV coinfection was found and coinfecting patients acquired HIV infection intravenously as most of them were former injecting drug users. These patients had a longer history of HIV infection with previous AIDS-defining events. This may be one of the reasons why glomerulonephritis is the main cause of ESRD in this group, compared with diabetic nephropathy in noncoinfecting patients (Table 3).

A higher CD4⁺ T cell count and receiving HAART while on dialysis are strongly associated with improved survival in HIV-infected dialysis patients,²⁴ but over- or underprescription of antiretroviral medication can result in suboptimal use of HAART in ESRD patients.²⁶ Eighty-five percent of patients were under different HAART regimens including three or more drugs, but information about dosing was not collected. Sixty-two patients (76%) had a CD4⁺ T cell count above 200 cell/mm³, and most of these patients were

receiving HAART. Almost all patients with an undetectable viral load were taking antiretroviral medication and only one of them was not receiving antiretroviral therapy (Table 4). The differences in viral load and CD4⁺ T cell count between patients receiving and not receiving HAART were statistically significant ($p < 0.01$ and $p = 0.05$, respectively). Despite the fact that this is not a survival study, it seems clear that HIV-infected patients with ESRD must receive appropriate antiretroviral therapy. As HIV dialysis patients under stable HAART regimens can achieve higher CD4⁺ T cell counts and lower HIV-RNA viral load, more patients could potentially meet the criteria to be on the renal transplant waiting list.

As described above, 32 patients (39.5%) met the Spanish HIV criteria to be on the renal transplant waiting list. We did not find differences between coinfecting and noncoinfecting patients according to the number of patients who met the HIV criteria for renal transplantation. Nevertheless, noncoinfecting patients were more frequently placed on the renal transplant waiting list than coinfecting patients at the time of the survey (24% vs. 6%, $p < 0.05$). The management of hepatitis B and C infection is more difficult both in dialysis patients and in HIV-coinfecting patients. In addition, immunosuppressive treatment after renal transplant increases the risk of hepatitis virus reactivation. Inclusion of coinfecting patients on the renal transplant waiting list may be limited for these reasons.

The present study has some limitations. First, the rate of biopsy-proven renal disease is low and this may be one of the reasons for the low rate of HIV-related causes of ESRD found. Second, information about antiretroviral dosage was not collected. This information could be very valuable in order to determine how many patients were under- or overprescribed. And finally, although the black population is much smaller in Spain than in the United States and other European countries, such as France, we do not have information regarding the race of the Spanish HIV-infected dialysis patients. However, in a recent study published by the Spanish cohort of naive HIV-infected patients (CoRIS),²⁷ only 5% of the 1591 HIV-infected patients in the 17 participating centers from January 2004 to October 2005 who were there for the first time were from sub-Saharan Africa.

Despite these limitations, the focus of this study is on epidemiologic data regarding HIV infection in dialysis patients in the HAART era, with detailed information about clinical situation, risk factors, virologic and immunologic status, HAART regimens, and impact of these variables on the RT waiting list.

In summary, we found a low prevalence of HIV infection in the Spanish dialysis population in the HAART era. The percentage of HCV-coinfecting patients was very high. Two-thirds of these patients can achieve adequate virologic and immunologic status under different HAART regimens, and almost half of them could be suitable candidates for renal transplantation. At the time of the survey only 12% of patients were included on the RT waiting list. HIV infection is no longer considered an absolute contraindication for renal transplantation and encouraging patient and graft survival rates have been reported in the United States and Spain. The high prevalence of HCV coinfection makes it difficult to manage these patients in dialysis and after renal transplantation. In Spain and in the rest of Europe, more epidemiologic studies on ESRD in HIV-infected patients are needed. A Spanish

cohort study to analyze the survival of the HIV-infected population on dialysis is ongoing. We hope this study and future studies will be able to answer some of the remaining questions about survival and prognosis factors in this population and also help physicians (nephrologists and HIV infection specialists) provide optimal care and improve their management of the multidisciplinary issues of the "HIV infection with ESRD population."²⁸

Appendix

Steering Committee: J.M. Miró, A. Moreno, J.C. Trullàs, G. Barril, F. Cofan, A. Mazuecos, J. Burgos, and J. González-García. Coordinating Center: B. Moyano, H. Esteban, and J. González-García from the Clinical Trials Agency (AEC) of the AIDS Study Group of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (GESIDA/SEIMC).

List of Investigators of the Spanish HIV-Infection in Dialysis Study Group: J.M. Miró, F. Cofan, J.C. Trullàs, A. Moreno, C. Cervera, A. Cases, F. Agüero, F. Torres, F. Oppeheimer, J.M. Campistol, and J.M. Gatell, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona; J. Martínez-Ara, Hospital Universitario La Paz, Madrid; M. Fernández-Lucas and M. Rivera-Gorrín, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; A. Martínez-Castelao and X. Fulladosa, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, Barcelona; J. Molina, Hospital de Donosti, San Sebastián; O. González-Peña, Hospital de Basurto, Bilbao; M. Muñiz, Hospital de Cruces, Baracaldo; J. García de Diego, Hospital General Universitario de Elche; P. Vidau, Hospital Central de Asturias, Oviedo; R. Jofre-Ibáñez, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid; M. Ceballos and A. Mazuecos, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz; E. Gruss, Fundación Hospital de Alcorcón; J.L. Pizarro, Hospital Infanta Cristina, Badajoz; F. Sarró-Sobrín, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida; G. Barril, Hospital Universitario La Princesa, Madrid; J.M. Núñez-García, Hospital Clínico Universitario de Valladolid; R. Álvarez, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza; A. Solís-Padrones, Hospital Can Misses, Ibiza; P. de Sequera-Ortiz, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares; J. Martín-Navarro, Centro de Diálisis La Luz, Madrid; J. Modol-Gort, Centro Hospitalario Althaia, Manresa; R.M. Muñoz-González, Hospital de Galdakao; J. de Juan-Ribera, Centro de Diálisis ASHDO, Elche; M.D. Albero, Hospital Virgen de Los Lirios, Alcoy; M.J. Navarro-Parreño, Hospital Santa Maria del Rosell, Cartagena; E. Lucas-Guillén, Hospital Dr. Rafael Méndez, Murcia; A. Martín-Malo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba; R. Mouzo, Hospital General Juan Cardona, El Ferrol; A. Giló, Policlínico La Rosaleda, Santiago de Compostela; C. Asensio-Peinado, J.M. Osorio-Moratalla, and E. Martínez-Benavides, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; J.A. Gutiérrez-Colon, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; J.M. Lamas-Barreiro, Hospital do Meixoeiro, Vigo; F. Viana-Apraiz, Hospital Santiago Apóstol, Vitoria; L. Pallardó-Mateu, Hospital Dr. Peset, Valencia; J.A. Miguel-Carrasco, Hospital Clínico Universitario, Valencia.

Acknowledgments

We are indebted to Thomas O'Boyle for his assistance with the English version of the manuscript and to Ferran Torres for his help with the statistical analysis. The study was partially supported by a research grant from the "Grupo de Estudio del Sida (GESIDA), Madrid, Spain." The "Agencia de

Ensayos Clínicos del Grupo de Estudio de Sida (AEC-GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica" (SEIMC) is supported in part by "Plan Nacional sobre el SIDA" of the Spanish Health Ministry. Dr. J.M. Miró received a Research Grant from the "Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi I Sunyer (IDIBAPS)" and the "Conselleria de Salut de la Generalitat de Catalunya, Barcelona (Spain)." The results of this study were presented at the XLIV Congress of the European Renal Association-European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA), June 21–24, 2007, Barcelona, Spain. Abstract number FP193.

Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

- Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, Antunes F, *et al.*: Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: Results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002;16(12):1663–1671.
- Aldaz P, Castilla J, Moreno-Iribas C, Irissarri F, Floristan Y, Sola-Boneta J, *et al.*: Trends in mortality and causes of death among persons with HIV infection, 1985–2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(1):5–10.
- Szczzech LA, Kalayjian R, Rodriguez R, Gupta S, Coladonato J, and Winston J: The clinical characteristics and antiretroviral dosing patterns of HIV-infected patients receiving dialysis. *Kidney Int* 2003;63(6):2295–2301.
- Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodríguez RA, *et al.*: Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1559–1585.
- Martínez Vea A: Afección renal en la infección por el VIH. In: *Guía práctica del SIDA. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento* (Gatell JM, Clotet B, Podzamcker D, Miro JM, and Mallolas J, eds). MASSON S.A, Barcelona, 2004, pp. 195–202.
- Rao TK: Human immunodeficiency virus infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dial* 2003;16(3):233–244.
- Eggers PW and Kimmel PL: Is there an epidemic of HIV infection in the US ESRD program? *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2477–2485.
- Finelli L, Miller JT, Tokars JL, Alter MJ, and Alduino MJ: National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005;18(1):52–61.
- Poignet JL, Desassis JF, Chanton N, Litchinko MB, Zins B, Kolko A, *et al.*: Prevalence of HIV infection in dialysis patients: Results of a national multicenter study. *Nephrologie* 1999;20(3):159–163.
- Vigneau C, Guiard-Schmid JB, Turret J, Flahault A, Rozenbaum W, Pialoux G, *et al.*: The clinical characteristics of HIV-infected patients receiving dialysis in France between 1997 and 2002. *Kidney Int* 2005;67(4):1509–1514.
- Barril G, Trullas JC, González-Parra E, Moreno A, Bergada E, Jofre R, *et al.*: Prevalence of HIV-1-infection in dialysis units in Spain and potential candidates for renal transplantation: Results of a Spanish survey. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(6):335–339.
- Ribot S, Dean D, Goldblat M, and Saavedra M: Prognosis of HIV positive dialysis patients. *Kidney Int* 1990;37:315.
- Ahuja TS, Grady J, and Khan S: Changing trends in the survival of dialysis patients with human immunodeficiency virus in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(7):1889–1893.
- Roland ME: Solid-organ transplantation in HIV-infected patients in the potent antiretroviral therapy era. *Top HIV Med* 2004;12(3):73–76.
- 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(4):1622–1629.
- Wyatt CM and Murphy B: Kidney transplantation in HIV-infected patients. *Semin Dial* 2005;18(6):495–498.
- Mazuecos A, Pascual J, Gómez E, Sola E, Cofan F, López F, *et al.*: Renal transplantation in HIV-infected patients in Spain. *Nefrologia* 2006;26(1):113–120.
- Trullas JC, Miro JM, Barril G, Ros S, Burgos FJ, Moreno A, *et al.*: Renal transplantation in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(6):363–374.
- Miro JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, *et al.*: GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(6):353–362.
- Bhagani S, Sweny P, and Brook G: Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med* 2006;7(3):133–139.
- Barril G, González Parra E, Alcázar R, Arenas D, Campistol JM, Caramelo C, *et al.*: Guidelines on hemodialysis-associated viral infections. *Nefrologia* 2004;24(Suppl. 2):43–66.
- Diálisis y Trasplante en España: Informe preliminar del Registro Español de Enfermos Renales 2006. Sociedad Española de Nefrología (SEN) y Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Presented at the Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología, Septiembre 2007, Cádiz, España.
- Barbiano di Belgiojoso G, Trezzi M, Scorza D, Barone MT, Landriani N, Genderini A, *et al.*: HIV infection in dialysis centers in Italy: A nationwide multicenter study. *J Nephrol* 1998;11(5):249–254.
- Rodríguez RA, Mendelson M, O'Hare AM, Hsu LC, and Schoenfeld P: Determinants of survival among HIV-infected chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(5):1307–1313.
- Ahuja TS, Grady J, and Khan S: Changing trends in the survival of dialysis patients with human immunodeficiency virus in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(7):1889–1893.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, and Deray G: Inadequacy of antiretroviral drugs dosage adjustment in HIV patients receiving dialysis. *Kidney Int* 2003;64(6):2324.
- Caro-Murillo AM, Castilla J, Pérez-Hoyos S, Miro JM, Podzamczek D, Rubio R, *et al.*: Spanish cohort of naïve HIV-infected patients (CoRIS): Rationale, organization and initial results. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(1):23–31.
- Ahuja TS and O'Brien WA: Special issues in the management of patients with ESRD and HIV infection. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):279–291.

Address reprint requests to:

Jose M. Miró
Infectious Diseases Service
Hospital Clinic
Villarroel, 170
08036 Barcelona, Spain

E-mail: jmmiro@ub.edu

Trabajo 3:

Trullàs JC, Cofan F, Barril G et al. Outcome and Prognostic Factors in HIV-1-Infected Patients on Dialysis in Spain in the HAART Era: a GESIDA/SEN Cohort Study. **J Acquir Immune Defic Syndr 2011;57(4): 276–283.**

Factor de impacto: 4.207, primer decil.

Con este trabajo se responde al objetivo principal número 2 y al objetivo secundario número 1.

Comentario:

Este estudio analiza la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH que iniciaron diálisis en España en la era del TARGA y la compara con una cohorte emparejada de pacientes sin infección por el VIH. A los 5 años de seguimiento los pacientes con infección por el VIH tenían una menor supervivencia (62.7%) respecto a los pacientes sin infección por el VIH (94.4%). Además los pacientes con infección por el VIH tuvieron un menor acceso al TR que los pacientes sin infección por el VIH. En el análisis multivariado estar bajo un pauta efectiva de TARGA se asoció a menor mortalidad (HR 0.39), y estar en diálisis peritoneal respecto a hemodiálisis se asoció a mayor mortalidad (HR 2.88). En este estudio la coinfección por el VHC no se asoció a una mayor mortalidad pero si a un menor acceso al TR.

Outcome and Prognostic Factors in HIV-1–Infected Patients on Dialysis in the cART Era: a GESIDA/SEN Cohort Study

Joan-Carles Trullàs, MD,* Federico Cofan, MD,†† Guillermina Barril, MD,‡
 Alberto Martínez-Castelao, MD,§ Rosa Jofre, MD,|| Maite Rivera, MD,¶ Jorge Martínez-Ara, MD,#
 Silvia Ros, MD,** Iñaki Perez, MD,† Asunción Moreno, MD, PhD,† and Jose M. Miró, MD, PhD,†
 the Spanish HIV Infection in Dialysis Study Group

Background: Prognosis of HIV-infected patients on dialysis has improved. Few studies have compared survival between HIV-infected and HIV-negative patients on dialysis in the combined antiretroviral therapy (cART) era. We compared the outcome of HIV-infected patients on dialysis with a matched HIV-negative cohort.

Methods: National, multicenter, retrospective cohort study of HIV-infected patients starting dialysis in Spain (1999–2006). Matching criteria for HIV-negative patients were dialysis center, year of starting dialysis, age, sex, and race.

Results: The study population comprised 122 patients, 66 HIV-infected, and 66 HIV-negative patients. Median age was 41 years, and

all but 4 HIV-infected patients were white. HIV-associated nephropathy was only present in 4 cases. HIV-infected patients were less frequently included on the kidney transplantation waiting list (17% vs 62%, $P < 0.001$). They also had more hepatitis C virus coinfection (76% vs 11%, $P < 0.001$), fewer cardiovascular events (62% vs 88%, $P = 0.001$), fewer kidney transplants (4.5% vs 38%, $P < 0.001$), and higher mortality (32% vs 1.5%, $P < 0.001$). Survival rates [95% confidence interval (CI)] at 1, 3, and 5 years for HIV-infected patients were 95.2% (89.9%–100%), 71.7% (59.7%–83.7%), and 62.7% (46.6%–78.8%). Five-year survival for HIV-negative patients was 94.4% (83.8%–100%) ($P < 0.001$). Multivariate analysis revealed the following variables to be associated with death in HIV-infected patients: peritoneal dialysis vs hemodialysis [hazard ratio; (95% CI): 2.88 (1.16–7.17)] and being on effective cART [hazard ratio (95% CI): 0.39 (0.16–0.97)].

Conclusions: Medium-term survival of HIV-infected patients on dialysis was lower than that of matched HIV-negative patients. Fewer HIV-infected patients had access to kidney transplantation. Being on effective cART improves survival. Further studies are needed to determine whether peritoneal dialysis increases mortality.

Key Words: HIV infection, end-stage renal disease, dialysis, survival
(J Acquir Immune Defic Syndr 2011;57:276–283)

Received for publication December 27, 2010; accepted April 27, 2011.

From the *Hospital Sant Jaume de Olot University of Girona, Girona, Spain; †Infectious Diseases Service, Hospital Clinic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ‡Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain; §Hospital Bellvitge–IDIBELL, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ||Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; ¶Hospital University Ramón y Cajal, Madrid, Spain; #Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; **Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga, Spain; and ††Renal Transplant Unit, Hospital Clinic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain.

Partially supported by grants from the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica–GESIDA Foundation (FSG), the “Red Temática Cooperativa de Grupos de Investigación en Sida del Fondo de Investigación Sanitaria” from the Instituto de Salud Carlos III (RETIC RD06/006), and the Spanish Foundation for AIDS Research and Prevention (FIPSE grant 24-0858-09), Madrid, Spain. Dr. J. M. Miró holds an INT10/219 Intensification Research Grant (I3SNS & PRICS programs) from the “Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain” and the “Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, Barcelona, Spain.” These results were presented in part at the 17th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections; February, 16–19, 2010; San Francisco, CA. Abstract 739.

Disclosure Statement: All the authors have read and approved the article. They have all contributed significantly to the work. None of the article’s contents have been previously published, and the article is not being considered for publication elsewhere in whole or part in any language. No authors have any conflicts of interest to disclose regarding the work presented in this article. Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal’s Web site (www.jaids.com).

Correspondence to: Jose M. Miró, MD, PhD, Infectious Diseases Service, Hospital Clínic, IDIBAPS, University of Barcelona, Villarroel, 170, Barcelona 08036 Spain (e-mail: jmmiro@ub.edu).

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

As kidney disease progresses to end-stage renal disease (ESRD), renal replacement therapy—transplantation or dialysis—is recommended. Dialysis may serve as a bridge to transplantation or be the only alternative for patients excluded from renal transplantation. Renal transplantation is no longer a contraindication for HIV-infected patients, and experience in this field has grown in the last decade.⁷

Survival of HIV-infected patients on dialysis has increased in the last 2 decades. Early studies from the 1980s reported that survival of patients with newly diagnosed AIDS and ESRD was poor once hemodialysis had started, as most patients had advanced HIV infection that was often accompanied by opportunistic diseases.^{8,9} Survival of HIV-infected patients on dialysis began to improve considerably in the United States in the early 1990s. This improvement was consolidated in 1997 as a direct result of the widespread use of cART and better management and prophylaxis of opportunistic infections but also thanks to technical advances in dialysis delivery.¹⁰ A few studies that have evaluated survival rates and predictors of survival among HIV-infected patients on dialysis in the cART era are almost all retrospective and based on national registries or databases. In addition, they were performed in the United States, where the characteristics of the HIV-infected population on dialysis are different from those of European patients on dialysis.^{11–13}

The aim of the present study was to determine the survival rates of HIV-infected patients who started dialysis in the cART era, to compare them with a matched HIV-negative cohort, and to determine HIV-associated risk factors for mortality.

MATERIALS AND METHODS

Design and Setting

A national, multicenter, and retrospective cohort study with matching in cooperation with the following Spanish societies: the Spanish Society of Nephrology (Sociedad Española de Nefrología), the AIDS Study Group [Grupo de Estudio de Sida (GESIDA)] of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica), the GESIDA Clinical Trials Agency (Agencia de Ensayos Clínicos-GESIDA), and the Infectious Diseases in Solid Organ Transplant Recipients Study Group (GESITRA) of the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Study Population

The authors previously described the clinical and epidemiologic features of a Spanish cohort of HIV-infected patients on dialysis in 2006, including 35 dialysis units and 81 HIV-infected patients on dialysis.¹⁴ A questionnaire was sent to these dialysis centers requesting information on all HIV-infected patients who started dialysis between January 1999 and December 2006, regardless of their condition at the time of the survey (alive and still under dialysis, dead, transplant recipient, or lost to follow-up). To perform a competing risk analysis, additional follow-up information—patient health status and graft condition at the time of the survey—was requested for all transplant recipients.

Each HIV-infected patient was matched with 1 HIV-negative patient following 5 criteria: same dialysis center, age

(± 5 years), year of starting dialysis (± 3 years), race, and sex. When it was not possible to find HIV-negative patients meeting all 5 criteria, we accepted fulfillment of at least the first 3 criteria and excluded race and sex.

We recorded demographic data and data related with chronic kidney disease, HIV infection, hepatitis coinfection, renal transplantation, and previous comorbidity (bacterial infectious complications and cardiovascular events).

The etiology of ESRD was classified according to the criteria of the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association,¹⁵ and patients with a clinical or histological diagnosis of cirrhosis were classified using the Child–Pugh classification.

Statistical Analysis

Quantitative variables are expressed as median and interquartile range. Qualitative variables are expressed as the number of patients and percentages. The χ^2 or Fisher exact tests were used to compare qualitative variables. The *t* test was used to compare quantitative variables. Statistical significance was set at 0.05.

A Kaplan–Meier survival analysis was performed. Patients who were withdrawn from dialysis (due to death or renal transplantation) were censored. Mortality risk factors were tested using univariate analysis (log-rank test for qualitative variables, Cox model for quantitative variables). The results were expressed as hazard ratios (HRs) [HR; 95% confidence interval (CI)]. All significant values with $P < 0.1$ in the univariate analysis and with $< 20\%$ of missing data were tested in a multivariate Cox regression model based on both stepwise and backward selection. The significance level for entering effects and the significance level for removing effects were set at 0.05. The data included in the univariate analysis were age (at the onset of dialysis and at HIV diagnosis), sex, ethnicity (black vs white), prior injection drug use, prior AIDS events, CD4⁺ T-cell count (at the onset of dialysis and last count), HIV RNA viral load, cART, modality and duration of dialysis, hepatitis coinfection, diabetes mellitus, cardiovascular events, and prior infectious complications. Finally, a competing risk model was also constructed.¹⁶ Statistical calculations were performed using SPSS Release 11.0.1. 2001. (SPSS Inc, Chicago, IL) and R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).¹⁷

RESULTS

Twenty-one of 35 centers participated in the study, and 19 of them had HIV-infected patients with the inclusion criteria (18 hospital dialysis units and 1 outpatient clinic). We identified 66 HIV-infected and 66 HIV-negative patients on dialysis. Their baseline characteristics are shown in Table 1.

Sociodemographic Parameters and Comorbidities

Most patients were white men (only 4 HIV-infected patients were black) of young age. In the HIV-infected group, median age at the time of HIV diagnosis was 33 (28–40) years.

The number of patients with diabetes was similar in both groups, but prior cardiovascular events were significantly more frequent in HIV-negative patients. The number of prior bacterial

TABLE 1. Baseline Characteristics of HIV-Infected Patients on Dialysis and Differences With Matched HIV-Negative Patients

	HIV+ (n = 66)	HIV- (n = 66)	P
Male sex, n (%)	51 (77.3)	50 (75.8)	0.8
White race, n (%)	62 (93.4)	66 (100)	0.04
Age, y*			
When dialysis started	41 (38–46)	41 (36–48)	0.58
Modality, n (%)			0.25
HD	45 (68.2)	37 (56.1)†	
PD	21 (31.8)	28 (42.4)†	
Vascular access in HD patients (%)			0.007
Fistula	25 (55.6)	31 (83.8)	
Catheter	20 (44.4)	5 (13.5)	
Dialysis started, n (%)			0.85
1998–2003	30 (45.5)	23 (34.8)	
2004–2008	36 (54.5)	43 (65.2)	
Time on dialysis, y*	3.1 (1.8–4.6)	2.6 (1.8–3.6)	0.57
Etiology of ESRD, n (%)			0.036
GNF (non-HIVAN)	25 (37.9)	19 (28.8)	
Unknown	11 (16.7)	7 (10.6)	
Interstitial nephritis	4 (6.1)	11 (16.7)	
Diabetic nephropathy	6 (9.1)	7 (10.6)	
Polycystic kidney	2 (3.0)	7 (10.6)	
Other causes‡	14 (21.1)	15 (22.7)	
Biopsy proven, n (%)	30 (45.5)	21 (31.8)	0.03
HBV coinfection, n (%)	4 (6.1)	4 (6.1)	0.13
HCV coinfection, n (%)	50 (75.8)	7 (10.6)	<0.001
Cardiovascular events, n (%)	41 (64.1)	58 (87.9)	0.001
Diabetes mellitus, n (%)	11 (17.2)	7 (10.6)	0.28
Bacterial infections, n (%)	26 (41.3)	18 (27.3)	0.09
Peritonitis	14	13	0.83
Catheter-related sepsis	12	5	0.042
Renal transplantation waiting list, n (%)	11 (16.7)	41 (62.1)	<0.001
Previous renal transplantation, n (%)	3 (4.5)	25 (37.9)	<0.001
Death, n (%)	21 (31.8)	1 (1.5)	<0.001
Bacterial infection	7 (33)§	1	—
Myocardial infarction or sudden death	6 (28)	—	—
Others¶	8 (38)	—	—

*Median (interquartile range).

†One HIV-negative patient was on home HD.

‡Four cases of HIVAN and 3 cases of thrombotic microangiopathy in HIV+ patients.

§Septic shock (4), pneumonia (1), colitis (1), and endocarditis (1).

||Bacterial peritonitis.

¶Others include lymphoma (1), colon cancer (1), cirrhosis (1), peritoneal sclerosis (2), hemoperitoneum (1), cachexia (1), and unknown (1).

HBV, hepatitis B virus; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis.

infections was higher in the HIV-infected group. The frequency of peritonitis was similar, but catheter-related infections were significantly more frequent in HIV-infected patients. Microbiologic isolates were not collected in the present study.

ESRD, Dialysis, and Renal Transplantation

The most frequent modality was hemodialysis. Eight patients from the HIV-infected group and 11 from the HIV-negative group switched modality during follow-up. All

centers except 1 used both dialysis modalities and the remaining centers used only hemodialysis. All centers reported that patients received information regarding the benefits and risks of the dialysis modality, and with the exception of a major contraindication in 1 case, the final decision was taken by the patient. The most frequent cause of ESRD in HIV-infected patients was GNF. HIV-associated conditions such as HIVAN and thrombotic microangiopathy were only reported in 4 (6.1%) cases and 3 (4.5%) cases, respectively. All patients with HIVAN were black. The proportion of HIV-infected patients who had received a renal transplant or were included on the waiting list was significantly lower than in the HIV-negative group. Fifty-five (83%) HIV-infected patients were excluded from transplantation for different reasons, the most frequent being HIV infection (25 cases, including low CD4⁺ T-cell count, high HIV-1 RNA viral load, or prior excluding AIDS events) followed by liver disease (9 cases).

HIV Infection

The median time from HIV diagnosis was 11.6 (6.8–15.8) years, and the most common route of HIV transmission was former intravenous drug use in 38 (57.6%) patients, followed by sexual transmission in 18 (27%). Thirty-five (53%) patients had 67 prior AIDS events, the most frequent being infection by *Mycobacterium tuberculosis* (n = 17), herpes zoster (n = 8), and esophageal candidiasis (n = 7). Forty-nine (74.2%) patients were receiving cART at the start of dialysis and 60 (90.9%) at the time of the survey. In both cases, the most frequent regimens were protease inhibitor (PI)-based and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based combinations. At the start of dialysis, the median CD4⁺ T-cell count was 220 (139–413) cells per cubic millimeter and 47% had more than 200 cells per cubic millimeter. At the time of the survey, the median T-cell count was 355 (189–525) cells per cubic millimeter, 63.6% patients were above 200 cells per cubic millimeter, and 42 (63.6%) had an undetectable HIV RNA plasma viral load.

Viral Hepatitis Coinfection

Fifty (75.8%) HIV-infected patients and 7 (10.6%) HIV-negative patients were coinfecting with hepatitis C virus (HCV) ($P < 0.001$). Median time from diagnosis of hepatitis was 8.5 (2.0–16.3) years and 4.7 (4.1–11.8) years in the HIV-infected and HIV-negative groups, respectively. HCV RNA viral load was reported for 29 HIV-infected patients and was detectable in 20 (69%). Information on genotype was reported for 20 patients, the most frequent genotype being 1 (n = 10; 50%). Thirty-four (68%) HIV-infected patients were asymptomatic, and the remaining 16 were described as cirrhotic (most frequent Child–Pugh score was A). Only 2 patients had received specific antiviral therapy. Four (6.1%) patients had hepatitis B virus coinfection (hepatitis B surface antigen positive) in both HIV-infected and HIV-negative groups. All patients were described as asymptomatic, and 2 HIV-infected patients were receiving specific antiviral treatment. In the HIV-infected group, 5 of 50 (10%) HCV-coinfecting patients were on the transplant waiting list, a significantly lower proportion than in the HIV-monoinfected group [6 of 16 (37.5%)] ($P = 0.018$).

Outcome and Causes of Death

After a median follow-up of 3.1 years, 25 (38%) HIV-negative and 3 (4.5%) HIV-infected patients underwent a renal transplant. Thirty-eight (58%) HIV-negative patients and 37 (56%) HIV-infected patients were alive on dialysis. Twenty-one (32%) HIV-infected patients and only 1 (1.5%) HIV-negative patient died. The causes of death are shown in Table 1. In the HIV-infected group, the most frequent was bacterial infection, but no cases of bacterial peritonitis or opportunistic infections were reported.

Survival Estimates and Competing Risk Analysis

Survival (95% CI) rates at 1, 3, and 5 years for HIV-infected patients were 95.2% (89.9%–100%), 71.7% (59.7%–83.7%), and 62.7% (46.6%–78.8%), respectively. Survival for HIV-negative patients at 5 years was 94.4% (83.8%–100%) ($P < 0.001$). Figure 1A shows that the Kaplan–Meier survival estimate was significantly better in the HIV-negative dialysis patients than in HIV-infected ESRD patients. HIV infection was associated with an increased risk of death [HR, 19.4 (95% CI: 2.6–144.3)] ($P = 0.0038$).

Competing risk results are shown in Figures 2A and 2B. The cumulative incidence function for death was significantly higher in the HIV-infected group ($P < 0.001$). In contrast, the cumulative incidence function for transplant was higher in the HIV-negative group ($P < 0.001$). HIV infection was associated with an increased competing risk of death (HR, 26.4) ($P = 0.0015$).

Univariate and Multivariate Analysis

Not being on effective cART and being on peritoneal dialysis (vs hemodialysis) were the main mortality risk factors in the univariate analysis (Table 2). We did not find significant differences in baseline characteristics among HIV-infected patients stratified by dialysis modality (Table 3). However, patients on peritoneal dialysis showed a nonsignificant trend toward more prior cardiovascular events and diabetes mellitus than hemodialysis patients. Survival was significantly better among patients on hemodialysis than among patients on peritoneal dialysis ($P = 0.016$, log-rank) (Fig. 1B). Multivariate analysis showed being on effective cART (odds ratio 0.39, 95% CI: 0.16–0.97; $P = 0.043$) and being on peritoneal dialysis (vs hemodialysis) (odds ratio 2.88, 95% CI: 1.16–7.17; $P = 0.023$) to be independently associated with mortality. We also analyzed the 21 HIV-infected patients on peritoneal dialysis and compared their characteristics according to health status (see **Table, Supplemental Digital Content 1**, <http://links.lww.com/QAI/A190>). We only found significant differences with the antiretroviral regimen. Almost all patients on a PI-based regimen were dead, and all patients on a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor–based regimen were alive ($P = 0.03$).

DISCUSSION

Few studies have analyzed the outcome of HIV-infected patients on dialysis. With the exception of an isolated study performed in France,¹⁸ all the studies have been performed in

the United States and have compared the outcome of HIV-infected patients on dialysis with national registries or databases from the general dialysis population. In the present study, we compared the outcome of HIV-infected patients on dialysis with a matched cohort of HIV-negative patients. All previous studies except 1 are retrospective cohort studies, and the French study is the only prospective study. Ours is the second survival study of HIV-infected patients on dialysis performed in Europe in the cART era and the first including patients on hemodialysis and peritoneal dialysis.

Survival rates of HIV-infected patients on dialysis have improved in recent years. Even after performing a competing risk analysis, we found that HIV infection was associated with an increased risk of death. The survival rate of HIV-infected patients on dialysis was lower (62.7%) than that of matched HIV-negative patients (94.4%) and lower than the 5-year survival rate reported by Mazuecos et al¹⁹ (95%) in a series of 20 renal transplants performed in Spain between 2001 and 2009. Data from the US Renal Data System showed that 12- and 24-month survival rates among HIV-negative patients were 87% and 79%, respectively, compared with 58% and 41% among HIV-infected patients.¹⁰ The 5-year survival rate found in our study is similar to that reported in a recent epidemiological study performed in the United Kingdom between 1998 and 2007 (70.3% survival at 5 years).²⁰ In contrast, Rodriguez et al¹¹ found a very low 5-year survival rate (9%), probably because patients from the pre-cART era were also included in the analysis. Studies including patients from the pre-cART era usually showed poor survival rates (30%–41%) at 2 years of follow-up.^{9–11} The French study found better survival rates at 1 and 2 years (93.8% and 89.4%, respectively), which are similar to our findings.¹⁸ However, not all studies from the cART era have reported an improvement in survival rates. Atta et al¹³ revealed very poor survival rates among HIV-infected African American patients who initiated dialysis in the cART era (63% and 43% at 1 and 2 years, respectively). This cohort had high rates of poverty and substance abuse and a low frequency of cART use, characteristics which were similar to those observed during the pre-cART era.

A few data are available on causes of death among HIV-infected patients on dialysis, although bacterial infections are the most frequently reported.^{11,18} In the present study, bacterial infections were the leading cause of death, followed by myocardial infarction and sudden death. Infections were also the most frequent cause of death (54%) in the US study by Rodriguez et al,¹¹ followed by drug overdose or noncompliance with dialysis (16%), cachexia (9%), and cardiovascular events (<5%). The main causes of death reported by Turret et al¹⁸ were bacterial infections (31.8%), sudden death (18.2%), and cancer (13.6%). In our study, 2 patients died as a consequence of peritoneal sclerosis, which is a rare but serious complication of peritoneal dialysis.²¹ To our knowledge, only 2 cases have been reported in HIV-infected patients.^{22,23} Existing knowledge does not allow us to directly relate HIV infection with the etiology of this rare complication, but further studies should confirm whether HIV-infected patients are at greater risk of developing peritoneal sclerosis.

A few studies have evaluated the predictors of survival of HIV-infected patients with ESRD. Low CD4⁺ T-cell counts, high

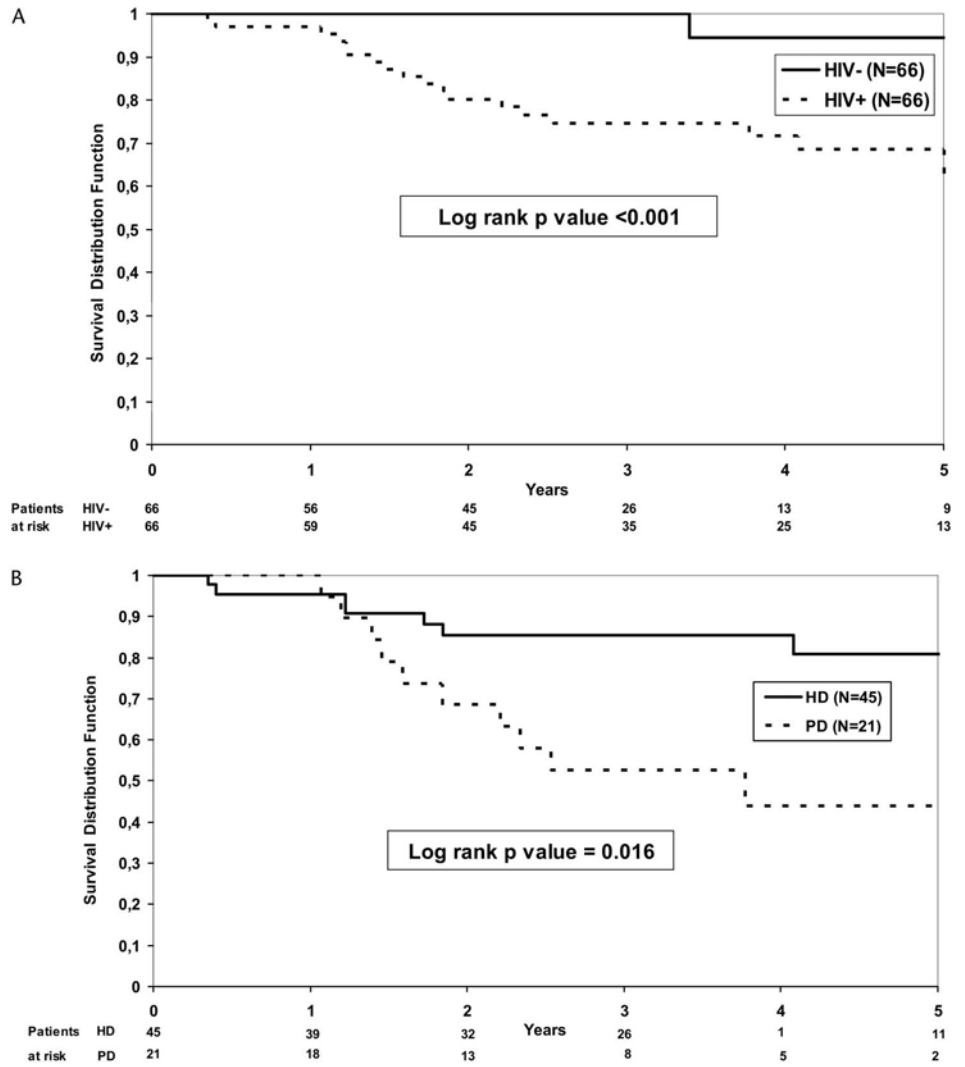


FIGURE 1. Kaplan–Meier survival estimates among patients on dialysis according to HIV status (A) and according to dialysis modality (peritoneal dialysis vs hemodialysis) (B).

HIV RNA levels, and prior AIDS events have been associated with an increased risk of death.^{11,13,18} cART is successful in suppressing viral load in HIV-infected patients on dialysis, and our and previous studies have shown that survival of HIV-infected dialysis patients on cART is better than that of patients not receiving or receiving suboptimal antiretroviral therapy.^{12,13,18} For this reason, achieving a suppressed viral load under cART regimens must be a mandatory objective in these patients.

Data regarding the role of peritoneal dialysis in the treatment of HIV-infected patients with ESRD are limited. Small studies from the pre-cART era did not find dialysis modality to be a factor for survival.²⁴ Using the US Renal Data System database (1995–1999), Ahuja et al²⁵ did not find differences in survival between HIV-infected patients on hemodialysis and those on peritoneal dialysis. However, the major limitations of this study were the lack of information on comorbidities, plasma viral load, and CD4⁺ T-cell count.²⁵ We found that patients on peritoneal dialysis had a higher risk of mortality than patients on hemodialysis. A recent retrospective matched-pair cohort study, including non-HIV-infected patients who initiated dialysis in the United States in 2003,

found that mortality in patients with cardiovascular disease and diabetes was higher among those undergoing peritoneal dialysis.²⁶ Our comparison of baseline characteristics revealed that the peritoneal dialysis group had a nonsignificant higher proportion of patients with diabetes mellitus and prior cardiovascular events, which could probably explain—in part—this excess mortality. On the other hand, we found a slightly lower proportion of patients with effective cART in the peritoneal dialysis group. Furthermore, it is noteworthy that almost all patients on peritoneal dialysis who died were receiving a PI-based regimen. It is unknown whether antiretroviral dosing and efficacy of cART in patients on peritoneal dialysis is comparable with the dosing and efficacy of cART in patients on hemodialysis. Recent studies in the general population undergoing peritoneal dialysis have demonstrated a strong predictive association between daily peritoneal ultrafiltration and patient survival²⁷ and between the rate of decline of residual renal function and all-cause mortality.²⁸ These factors were not evaluated in the present study.

Another major concern in peritoneal dialysis is the increased incidence of peritonitis among HIV-infected patients,

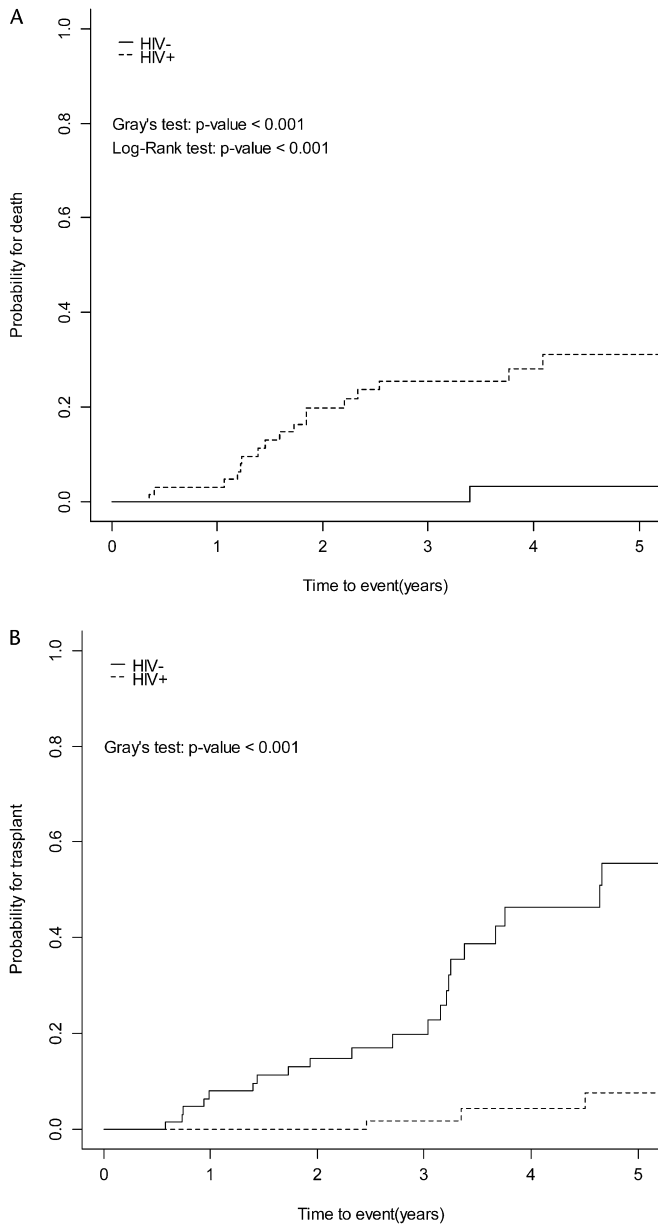


FIGURE 2. Cumulative incidence functions for death (A) and for renal transplantation (B) among patients on dialysis according to HIV status.

although published data on this issue are controversial. The studies that found a higher risk of peritonitis and more cases of peritonitis attributed to *Pseudomonas* species or fungi were performed before cART became available. In some cases, this risk could have been due to low socioeconomic status and/or injection drug use.^{24,29}

Until further studies are conducted, the criteria for selecting the dialysis modality should be similar to those applied to other patients with ESRD, although peritoneal dialysis should be indicated with caution in HIV-infected patients with prior cardiovascular events and/or diabetes mellitus.

White patients typically have non-HIVAN GNF, whereas black patients in the same centers usually have

TABLE 2. Univariate and Multivariate Analysis of Risk Factors for Mortality Among HIV-Infected Hemodialysis Patients

Variables	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Male sex	0.70 (0.25–1.92)	0.48	—	—
Black race	0.04 (0.00–22.4)	0.32	—	—
Age, y				—
At onset of dialysis	1.02 (0.97–1.08)	0.50	—	—
At HIV diagnosis	0.99 (0.95–1.05)	0.95	—	—
Injection drug use	0.52 (0.20–1.35)	0.18	—	—
AIDS events	1.90 (0.72–4.93)	0.20	—	—
cART				0.043
cART vs no treatment	0.44 (0.13–1.49)	0.18	0.39 (0.16–0.97)	
Effective treatment*	0.33 (0.13–0.80)	0.014		
CD4 count > 200 cells/mm ³				—
At onset of dialysis	0.55 (0.22–1.40)	0.21	—	—
Current/last	0.48 (0.17–1.32)	0.15	—	—
Undetectable viral load†				—
Current/last	0.33 (0.13–0.80)	0.014	—	—
HCV coinfection	0.82 (0.30–2.28)	0.71	—	—
Dialysis modality (PD vs HD)‡				0.023
At onset of dialysis	2.91 (1.17–7.20)	0.021	2.88 (1.16–7.17)	
At last follow-up	3.37 (1.39–8.22)	0.007		
Vascular access in HD				—
Catheter vs fistula	1.71 (0.50–5.96)	0.40	—	—
Dialysis started				—
1998–2002 vs 2003–2006	1.46 (0.51–4.21)	0.49	—	—
Cardiovascular events	0.66 (0.27–1.61)	0.36	—	—
Diabetes mellitus	1.47 (0.48–4.51)	0.51	—	—
Infectious events§	0.71 (0.27–1.83)	0.48	—	—

*Effective treatment: patients on cART with undetectable viral load.

†Undetectable viral load: HIV-1 RNA below detection level.

‡Eight patients changed dialysis modality during follow-up.

§Infectious events: previous catheter-related sepsis or bacterial peritonitis.

HD, hemodialysis; P, statistical significance; PD, peritoneal dialysis.

HIVAN.³⁰ We found the most frequent etiology of chronic kidney disease to be non-HIVAN GNF, which is consistent with the racial distribution of our study. Stratification by race revealed that black patients accounted for 65% of the sample in a French study¹⁸ and a British study²⁰; this percentage is notably higher than that of our study.

A few data have been published on the frequency or clinical features of catheter-related bacteremia in HIV-infected dialysis patients, and previous studies have reported similar frequencies of catheter-related infection in HIV-infected and HIV-negative patients.^{31,32} In our study, catheters were used for vascular access in 44% of HIV-infected patients and 13.5% of HIV-negative patients (probably because of vascular access difficulties in former drug users) and this is the reason why more catheter-related infections were found in the HIV-infected group.

TABLE 3. Characteristics of HIV-Infected Patients on Dialysis: Differences Between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis

	HD (n = 45)	PD (n = 21)	P
Male sex, n (%)	34 (75.5)	17 (81.0)	0.63
White race, n (%)	42 (93.3)	20 (95.2)	0.76
Age, y*			
At HIV diagnosis	31.1 (12.7)	34.1 (10.0)	0.76
When dialysis started	40.5 (7.0)	42.9 (10.7)	0.97
Dialysis started, n (%)			0.81
1999–2003	20 (44.4)	10 (47.6)	
2004–2008	25 (55.6)	11 (52.4)	
Kidney transplantation waiting list, n (%)	6 (13.3)	5 (23.8)	0.29
HIV risk group, n (%)			0.63
IVDU	25 (55.5)	13 (62.0)	
Other	20 (44.5)	8 (38.0)	
AIDS events, n (%)	24 (53.3)	11 (52.4)	0.94
cART, n (%)			
When dialysis started	30 (66.7)	19 (90.5)	0.09
Last/current follow-up	41 (91.1)	19 (90.5)	0.93
cART, n (%)			0.73
Effective	30 (75.0)	12 (70.6)	
Noneffective/no ART	10 (25.0)	5 (29.4)	
CD4 T-cell count, cells/mm ³ *			
When dialysis started	209 (239)	251 (405)	0.17
Last/current follow-up	355 (370)	348 (336)	0.84
Viral load below detection level, n (%)	30 (76.9)	12 (70.6)	0.62
HCV coinfection, n (%)	35 (77.8)	15 (71.4)	0.58
Cardiovascular events, n (%)	25 (58.1)	16 (76.2)	0.16
Diabetes mellitus, n (%)	6 (14.0)	5 (23.8)	0.33
Bacterial infections, n (%)	17 (40.5)	9 (42.9)	0.86
Death, n (%)	11 (24.4)	10 (47.6)	0.06
Causes of death, n (%)			0.17
Bacterial Infection†	2 (18.2)	5 (50)	
Myocardial infarction	1 (9.1)	2 (20)	
Sudden death	3 (27.3)	0 (0)	
Other causes‡	5 (45.5)	3 (30.0)	

*Median (interquartile range).

†Infections: septic shock (4), pneumonia (1), endocarditis (1), and colitis (1). No cases of peritonitis were reported.

‡Others include lymphoma (1), colon neoplasm (1), cirrhosis (1), peritoneal sclerosis (2), hemoperitoneum (1), cachexia (1), and unknown (1).

HD, hemodialysis; IVDU, intravenous drug user; PD, peritoneal dialysis.

Information regarding HIV-infected patients on the renal transplantation waiting list is scarce. In our study, HIV-infected patients were less frequently included on the transplant waiting list than HIV-negative patients. Eleven (16.7%) were included on the waiting list and the remaining 55 (83.3%) were excluded for different reasons, the most frequent being poor control of HIV infection. We also observed that HCV coinfection was a major limitation for inclusion on the waiting list (only 5 of the 50 coinfecting patients were included). One of the largest studies performed on this issue retrospectively reviewed 309 potentially eligible HIV-infected patients at a single US institution and found that only 20% of HIV patients were listed or had received a transplant compared with 73% of HIV-negative patients evaluated over the same period. The most common reasons for

failure to proceed for full evaluation were CD4⁺ T-cell count and viral load data not provided at the initial evaluation (35%) and CD4⁺ T-cell count and viral load not meeting eligibility criteria (21%).³³ In Europe, recent data from the EuroSIDA cohort study showed that a poor control of HIV infection, cardiovascular diseases, and diabetes were the most frequent reasons for exclusion.³⁴ A recent 3-year follow-up results of a prospective and multicenter US trial including 150 patients showed that renal transplantation is highly feasible in HIV-infected recipients.³⁵ For this reason, all ESRD HIV-infected patients should be carefully evaluated for transplantation³⁶ and dialysis must be only considered an alternative therapy for those excluded from transplantation.

In conclusion, survival of HIV-infected patients on dialysis has improved in the past few years, although it remains lower than that of HIV-negative patients. Poor control of HIV is a risk factor for increasing mortality and a limitation for transplantation. Maintaining a suppressed viral load under cART is the key to improving survival. Large-scale studies must confirm whether peritoneal dialysis is a risk factor for mortality in HIV-infected patients.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Conference of Retroviruses and Opportunistic Infection Organization for the Young Investigator Award given to Dr. J. C. Trullàs. We also thank the GESIDA, the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica—GESIDA Foundation (Beatriz Moyano, Herminia Esteban, Esther Aznar, Elena Barquilla), the Sociedad Española de Nefrología, the Sociedad Española de Trasplante, and all participating centers and our patients.

REFERENCES

- Bhaskaran K, Hamouda O, Sannes M, et al. Changes in the risk of death after HIV seroconversion compared with mortality in the general population. *JAMA*. 2008;300:51–59.
- Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2002;16:1663–1671.
- Wyatt CM, Klotman PE. HIV-associated nephropathy in the era of antiretroviral therapy. *Am J Med*. 2007;120:488–492.
- Röling J, Schmid H, Fischereder M, et al. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1488–1495.
- Casanova S, Mazzucco G, Barbiano di Belgiojoso G, et al. Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency virus-infected patients: an Italian study. *Am J Kidney Dis*. 1995;26:446–453.
- Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med*. 2003;139:214–226.
- Trullàs JC, Cofan F, Tuset M, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney Int*. 2011;79:825–842.
- Ortiz C, Meneses R, Jaffe D, et al. Outcome of patients with human immunodeficiency virus on maintenance hemodialysis. *Kidney Int*. 1988;34:248–253.
- Abbott KC, Hypolite I, Welch PG, et al. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival in the pre highly active antiretroviral therapy era. *J Nephrol*. 2001;14:377–383.

10. 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;13:1889–1893.
11. Rodriguez RA, Mendelson M, O'Hare AM, et al. Determinants of survival among HIV-infected chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1307–1313.
12. Ahuja TS, Borucki M, Grady J. Highly active antiretroviral therapy improves survival of HIV-infected hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000;36:574–580.
13. Atta MG, Fine DM, Kirk GD, et al. Survival during renal replacement therapy among African Americans infected with HIV type 1 in urban Baltimore, Maryland. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1625–1632.
14. Trullàs JC, Barril G, Cofan F, et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:1229–1235.
15. Geerlings W, Tufveson G, Brunner FP, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XXI, 1990. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(suppl 4):5–29.
16. Pintilie M. *Competing Risks. A Practical Perspective*. West Sussex, United Kingdom: John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
17. R Development Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing, Reference Index Version 2.2.1*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2005. Available at: <http://www.R-project.org>. Accessed May 31, 2011.
18. Tourret J, Tostivint I, du Montcel ST, et al. Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1241–1247.
19. Mazuecos A, Fernández A, Andrés A, et al. HIV infection and renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:1401–1407.
20. Bansil L, Hughes A, Bhagani S, et al. Clinical epidemiology of HIV-associated end-stage renal failure in the UK. *AIDS*. 2009;23:2517–2521.
21. Cnossen TT, Konings CJ, Koeman JP, et al. Peritoneal sclerosis—etiology, diagnosis, treatment and prevention. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(suppl 2):ii38–ii41.
22. Rivera M, Martins J, Tenorio MT, et al. Quiz page. A peritoneal dialysis patient with HIV infection and abdominal pain: massive sclerosing encapsulating peritonitis. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:A51–A52.
23. Mesquita M, Guillaume MP, Dratwa M. First use of tamoxifen in an HIV patient with encapsulating peritoneal sclerosis. *Clin Drug Investig*. 2007;27:727–729.
24. Kimmel PL, Umana WO, Simmens SJ, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and survival of HIV infected patients with end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1993;44:373–378.
25. Ahuja TS, Collinge N, Grady J, et al. Is dialysis modality a factor in survival of patients with ESRD and HIV-associated nephropathy? *Am J Kidney Dis*. 2003;41:1060–1064.
26. Weinhandl ED, Foley RN, Gilbertson DT, et al. Propensity-matched mortality comparison of incident hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:499–506.
27. Lin X, Lin A, Ni Z, et al. Daily peritoneal ultrafiltration predicts patient and technique survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2322–2327.
28. Liao CT, Chen YM, Shiao CC, et al. Rate of decline of residual renal function is associated with all-cause mortality and technique failure in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2909–2914.
29. Tebben JA, Rigsby MO, Selwyn PA, et al. Outcome of HIV infected patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 1993;44:191–198.
30. Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med*. 2003;139:214–226.
31. Mokrzycki MH, Schröppel B, von Gersdorff G, et al. Tunneled-cuffed catheter associated infections in hemodialysis patients who are seropositive for the human immunodeficiency virus. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:2122–2127.
32. Mitchell D, Krishnasami Z, Allon M. Catheter-related bacteraemia in haemodialysis patients with HIV infection. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:3185–3188.
33. Sawinski D, Wyatt CM, Casagrande L, et al. Factors associated with failure to list HIV-positive kidney transplant candidates. *Am J Transplant*. 2009;9:1–5.
34. Trullàs JC, Mocoft A, Cofan F, et al. Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey. *J Acquir Immune Defic Syndr*. August 31, 2010 [Epub ahead of print].
35. Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med*. 2010;363:2004–2014.
36. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:353–362.

APPENDIX

List of investigators of the Spanish HIV Infection in Dialysis Study Group: A. Martínez-Castelao and Xavier Fulladosa, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, Barcelona, Spain; R. Jofre, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain; M. Rivera, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; S. Ros, Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain; J. M. Miró, F. Cofan, A. Moreno, Carlos Cervera, Iñaki Perez, Francesc Maduell, and Jose Maria Gatell, Hospital Clínic-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; J.-C. Trullàs, Hospital Sant Jaume, Olot, Girona, Spain; M^a Fuensanta Moreno, Hospital Príncipe de Asturias de Alcalá de Henares, Madrid, Spain; Olga González-Peña, Hospital de Basurto, Bilbao, Vizcaya, Spain; M^a Luisa Muñoz Gómez, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, Spain; José Antonio Herrero Calvo, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain; J. Martínez-Ara and Juan González-García, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain; Rafael Alvarez Lipe, Hospital Lozano Blesa, Zaragoza, Spain; Jesús Modol and Alicia Pérez, Centro Althaia Hospital de Manresa, Manresa, Barcelona, Spain; Jesús M^a Núñez, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, Spain; G. Barril and Martin Giorgi, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain; Rafael García Ramón, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain; Felipe Sarró, Hospital Arnau de Vilanova, Lleida, Spain; María Dolores Albero, Hospital de Alcoy, Alicante, Spain; Joaquín de Juan Ribera, Centro de Diálisis ASHDO, Elche, Alicante, Spain; and José María Lamas Barreiro, Hospital de Meixoeiro, Vigo, Spain. Steering Committee: J. M. Miró (Chair), J. C. Trullàs, F. Cofan, A. Moreno, C. Cervera, I. Pérez, B. Mahillo, G. Barril, F. J. Burgos, J. González-García. Coordinating Center Staff: B. Moyano, H. Esteban, E. Barquilla, J. González-García, and E. Aznar from the Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica-GESIDA Foundation. Methodological Committee: J. M. Miró, J. C. Trullàs, I. Pérez, C. Cervera, A. Moreno, and F. Cofan.

Trabajo 4:

Trullàs JC, Mocroft A, Cofan F et al. Dialysis and Renal Transplantation in HIV-infected patients: a European survey. **J Acquir Immune Defic Syndr** **2010;55(5): 582–589.**

Factor de impacto: 4.207, primer decil.

Con este trabajo se responde a los objetivos principales número 1 y 3 y al objetivo secundario número 1.

Comentario:

Estudio de prevalencia de ERCA incluyendo pacientes que están en diálisis o han recibido un TR en Europa (los centros participantes pertenecen al estudio de la cohorte EuroSIDA). Se estimó una prevalencia del 0.5%. Se describen las características de 96 pacientes en diálisis y 26 receptores de TR. Igual que en los estudios previos realizados en España se trata de pacientes jóvenes, en muchos casos con un adecuado control de la infección por el VIH. Por el contrario existe una mayor proporción de pacientes de raza negra (y a consecuencia una mayor presencia de NAVIH) y una menor proporción de pacientes con coinfección por el VHC (al ser la vía sexual la principal forma de transmisión del VIH). Hasta un tercio de los pacientes en diálisis estaban en lista de espera para TR y se analizaron también las causas de exclusión de la lista de espera, siendo la más frecuente un mal control de la infección por el VIH. Finalmente, se describen las características de la serie de pacientes receptores de TR, la supervivencia estimada y el rechazo agudo.

Dialysis and Renal Transplantation in HIV-Infected Patients: a European Survey

Joan Carles Trullas,* Amanda Mocroft,† Federico Cofan,‡ Jérôme Tourret,§ Asunción Moreno,‡
Corinne Isnard Bagnis,§ Christoph Andreas Fux,¶ Christine Katlama,# Peter Reiss,**
Jens Lundgren,†† Jose Maria Gatell,|| Ole Kirk,†† Jose M. Miró,|| and the EuroSIDA Investigators††

Objectives: To determine prevalence and characteristics of end-stage renal diseases (ESRD) [dialysis and renal transplantation (RT)] among European HIV-infected patients.

Methods: Cross-sectional multicenter survey of EuroSIDA clinics during 2008.

Results: Prevalence of ESRD was 0.5%. Of 122 patients with ESRD 96 were on dialysis and 26 had received a RT. Median age was 47 years, 73% were males and 43% were black. Median duration of HIV infection was 11 years. Thirty-three percent had prior AIDS; 91% were receiving antiretrovirals; and 88% had undetectable viral load. Median CD4⁺T-cell count was 341 cells per cubic millimetre; 20.5% had hepatitis C

coinfection. Most frequent causes of ESRD were HIV-associated nephropathy (46%) and other glomerulonephritis (28%). Hemodialysis (93%) was the most common dialysis modality; 34% of patients were on the RT waiting list. A poor HIV control was the reason for exclusion from RT waiting list in 22.4% of cases. All the RT recipients were all alive at the time of the survey. Acute rejection was reported in 8 patients (30%). Functioning graft was present in 21 (80%).

Conclusions: This is the first multinational cross-sectional study of ESRD among European HIV population. Low prevalence of ESRD was found. Two-thirds of patients were excluded from RT for non-HIV/AIDS-related pathologies. Most patients had a functioning graft despite a high acute rejection rate.

Key Words: chronic kidney failure, dialysis, HIV infection, kidney transplantation

(*J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:582–589)

Received for publication March 20, 2010; accepted June 29, 2010.

*Department of Internal Medicine, Hosp. Sant Jaume, Olot, Girona, Spain; †Research Department of Infection and Population Health, University College London Medical School, London, United Kingdom; ‡Renal Transplant Unit, Hosp. Clinic - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain; §Nephrology Service, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière - University Pierre and Marie Curie, Paris, France; ¶Infectious Disease Service, Hosp. Clinic - Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain; ¶Division of Infectious Diseases, University Hospital Berne and University of Bern, Bern, Switzerland; #Department of Infectious Diseases, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière - University Pierre and Marie Curie, Paris, France; **Department of Medicine, Center for Infection and Immunity and Center for Poverty-related Communicable Diseases, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands; and ††Department of Infectious Diseases, National University Hospital - Copenhagen HIV Programme, Copenhagen, Denmark.

Supported in part by the "Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Spain)", Spanish Network for AIDS Research (RIS; ISCIII-RETIC RD06/006). J.M.M. received a Research Grant from the "Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDI-BAPS)". Primary support for EuroSIDA is provided by the European Commission BIOMED 1 (CT94-1637), BIOMED 2 (CT97-2713), the 5th Framework (QLK2-2000-00773) and the 6th Framework (LSHP-CT-2006-018632) programs. Current support also includes unrestricted grants by Gilead, Pfizer, and Merck and Co. The participation of centres from Switzerland was supported by The Swiss National Science Foundation (Grant 108787).

Presented in part at the 12th European AIDS Conference (EACS), November 11–14, 2009, Cologne, Germany. Abstract No. PE18.1/4.

None of the authors have any conflict of interest with this article.

**The members of the EuroSIDA Study Group are listed in Appendix I. Correspondence to: José M. Miró, MD, PhD, Infectious Diseases Service, Hospital Clinic, Helios Building, Desk no. 26, Villarroel 170. Barcelona, Spain 08036 (e-mail: jmmiro@ub.edu).

Copyright © 2010 by Lippincott Williams & Wilkins

INTRODUCTION

Since the introduction of combined antiretroviral treatments (cART) in 1996 survival of the HIV-infected population has dramatically improved. As survival improves, causes of death in this population are changing, and patients are increasingly developing end-stage organ diseases.^{1–3}

End-stage renal disease (ESRD) can be managed by renal transplantation (RT) or dialysis (hemodialysis or peritoneal dialysis), which can be a step waiting for a graft or an alternative treatment for patients excluded from transplantation.

The interest in kidney disease in HIV-infected patients has been rising in the most recent years,^{4,5} but still with a lack of information regarding this issue.

The prevalence of ESRD in HIV-infected patients is unknown. Most studies have focused on chronic kidney disease (CKD) but there is much less information on advanced stages of kidney disease, in particular dialysis.

In the United States, the yearly surveys of HIV prevalence in dialysis units showed an increase in the number of HIV-infected patients receiving dialysis from 1985 (0.3%) to 1992 (1.5%), and remaining stable thereafter.⁶ In 2002, 1.5% and 0.4% of patients receiving dialysis had HIV infection and AIDS, respectively.⁷ There is little data from Europe. In 1990, the European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA) set up a registry of patients under renal replacement therapies (including dialysis and RT). Of 152,658 patients, 190 (0.12%) were HIV infected.⁸ To our knowledge, no recent

prevalence studies have been performed on a European level. The most recent data comes from small local studies performed in France,^{9,10} Spain¹¹ and the United Kingdom,¹² all showing prevalence under 1%.

Given this lack of data, and the encouraging experiences and emerging possibilities for RT in HIV-infected populations,¹³⁻¹⁵ we aimed to determine the prevalence and characteristics of ESRD patients with HIV infection in Europe.

METHODS

Study Population

A cross-sectional multicenter survey of clinics participating in the EuroSIDA study was performed during 2008. The EuroSIDA study is a prospective observational cohort study of 16,599 patients with HIV-1 infection followed in 102 hospitals among 33 European countries plus Israel and Argentina. The details of this study have been published elsewhere.¹⁶ A questionnaire was sent to all clinics participating in the EuroSIDA study requesting information on the number of HIV-infected patients and the total number of ESRD patients on dialysis at their clinics. ESRD was defined as irreversible kidney damage (glomerular filtration rate <15 mL/min) treated with either dialysis or RT, and causes of ESRD were classified according to the criteria of the ERA-EDTA.⁸ RT recipients who experienced a graft rejection were classified according to the Banff 2005 diagnostic criteria for renal allografts.¹⁷

We also investigated how many HIV-infected patients diagnosed with ESRD on dialysis were attending the clinic and how many HIV-infected patients had ever received a RT. Finally, we asked for the proportion of HIV positivity among all ESRD patients on dialysis seen within the respective departments of nephrology providing service to the HIV clinic.

A separate questionnaire (available online at www.cphiv.dk) was sent for every HIV-infected patient with either dialysis or RT to obtain the following data: demographic data, etiology of CKD (either clinical or by biopsy), modality of and time on dialysis, data related to HIV infection [duration of HIV infection, risk factors for acquiring HIV infection, prior AIDS events, HIV-1 RNA, CD4⁺ T-cell count (cells/mm³) and cART regimens], data related to coinfections with viral hepatitis [duration; hepatitis C virus (HCV) RNA and genotype and HBsAg and HBV-DNA if available; clinical situation (asymptomatic cirrhosis and Child-Pugh class); specific antiviral treatments; and virological response], and finally data related to RT (characteristics of donor, immunosuppression regimen, episodes of rejection and graft function).

Statistical Analysis

Variables were expressed as the mean and SD, median and interquartile range (IQR) or as proportions as appropriate. Patients were compared using the χ^2 test or Fisher exact test for proportions and the *t* test or Wilcoxon test for continuous data. The significance level was set at 0.05. All analyses were performed using SAS (Statistical Analysis Software, Cary, NC; Version 9.1).

TABLE 1. Characteristics of Clinics Participating in 2008 Renal Survey

	N of Clinics Responding	
In your hospital		
HIV units	38	
Total Number of HIV-patients		62,306
HIV-patients at unit (median [IQR])		1271 (720-2123)
HIV-patients site volume, n (%)		
≤1000		16 (42.1)
1001-2000		12 (31.6)
>2000		10 (26.3)
ESRD (HIV and non-HIV) on dialysis in Nephrology ¹	25	
Total Number of ESRD patients		3126
ESRD-patients at unit (median [IQR])		80 (2-120)
ESRD-patients site volume, n (%)		
None		4 (16.0)
1-100		10 (40.0)
101-200		9 (36.0)
>200		2 (8.0)
Sites with ESRD HIV-infected patients	21	
Total Number of ESRD HIV-infected patients		96
ESRD HIV-infected patients at unit (median [IQR])		2 (0-4)
ESRD HIV-infected site volume, n (%)		
None		6 (28.6)
1-5		10 (47.6)
>5		5 (23.8)
In your HIV Unit		
Have any HIV+ got ESRD on dialysis	39	
Yes response n (%)		23 (59.0%)
If yes, how many?	19	
Total Number of HIV+ with ESRD		331*
HIV+ with ESRD on dialysis at unit (median [IQR])		2 (2-6)
HIV+ with ESRD on dialysis site volume, n (%)		
<5		13 (68.4)
>5		6 (31.6)
Has any HIV+ received a renal transplantation? ²	39	
Yes response n (%)		14 (35.9)
If yes, how many?	13	
Total Number of HIV+ with renal transplantation		24**
HIV+ with renal transplantation site volume, n (%)		
1		6 (46.1)
2		3 (23.1)
3		4 (30.8)

IQR, interquartile range; N, number; ESRD, end-stage renal disease.

¹Under follow-up at date of survey.

²Since the HAART era (since beginning of 1996).

*Clinical data was available in 96 ESRD cases (see Table 2).

**Clinical data was available in two additional cases (see Table 2).

TABLE 2. Characteristics of HIV Infection in Patients on Dialysis and Renal Transplantation

	All patients (n = 122)		Dialysis (n = 96)		Transplantation (n = 26)		P
	n	%	n	%	n	%	
Male gender	89	73.0	73	76.0	16	61.5	0.14
*Age (yrs)	46.7 (41.4–54.7)		48.0 (41.5–55.8)		42.1 (40.3–51.9)		0.059
Ethnic origin							
White	44	36.1	35	36.5	9	34.6	0.65
Afro-American	53	43.4	43	44.8	10	38.5	
Other	25	20.5	18	18.7	7	26.9	
HIV risk group							
Homosexual	31	25.4	24	25.0	7	26.9	0.93
Heterosexual	65	53.3	52	54.2	13	50.0	
Other	26	2.3	20	20.8	6	23.1	
*Years HIV+	11.2 (6.5–16.5)		11.4 (6.2–17.3)		10.9 (8.3–13.5)		0.69
Prior AIDS	39/119	32.8	34	36.6	5	19.2	0.096
Current VL, <500	94/107	87.9	71	84.5	23	100	0.044
*Current CD4 (cells/mm ³)	341 (220–496)		337 (204–470)		391 (286–631)		0.10
%	26	18–33	24	16–31	32	23–39	0.0051
Started cART							
Yes	119/121	98.3	93	96.9	26	100	0.36
On ART now							
Yes	114/121	94.2	89	92.7	25	96.2	0.53
On cART now							
Yes†	104/114	91.2	81	91.0	23	92.0	0.88
Regimen							
PI	34	32.7	28	34.6	6	26.1	0.56
bPI	18	17.3	14	17.3	4	17.4	
NNRTI	34	32.7	25	30.9	9	39.1	
Other	18	17.3	14	17.3	4	17.4	

ART, antiretroviral (mono or dual therapy) treatment; VL, viral load; NNRTI, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; cART, combined antiretroviral treatment; bPI, boosted protease inhibitor.

*Median (IQR).

†Of those on cART.

RESULTS

Survey of Clinics Participating

Forty-one EuroSIDA clinics including 62,306 patients participated in the study. Using the same geographical regions as in the EuroSIDA study,¹⁸ the participating clinics were from Eastern Europe (31.7%), Central Europe (36.6%), Northern Europe (17.1%), Southern Europe (12.2%), and Argentina (2.4%). Sixteen clinics provided data for prevalence monitoring. ESRD among HIV-infected patients occurred in 0.46% (95% CI: 0.38% to 0.54%) with some regional differences: Northern Europe had the highest prevalence [0.80% (0.46 to 1.11)] followed by Southern [0.65% (0.44 to 0.85)] and Central Europe [0.45% (0.34 to 0.56)]. In contrast, Eastern Europe showed the lowest prevalence [0.13% (0.03 to 0.22)]. Twenty-three (59%) and 14 (35.9%) clinics reported HIV-infected patients on dialysis and RT, respectively. Patient and disease characteristics are shown in Table 1.

HIV Infection

Information about HIV infection in dialysis and RT patients is shown in Table 2. The majority of patients were young males of

black ethnic origin. Sexual transmission was the most frequent risk factor for acquiring HIV infection. Thirty-nine patients (32.8%) had 68 previous AIDS diagnoses (58 in dialysis patients and 10 in RT recipients); 24 (61.5%) of whom had experienced 1; and 15 (38.5%) had more than 1 previous AIDS diagnosis. The most frequent diagnoses were tuberculosis (n = 11) and oesophageal candidiasis (n = 10), followed by cytomegalovirus infection (n = 9), *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (n = 8), and Kaposi sarcoma (n = 8). Most patients had a good virological and immunological status. The majority of the patients had taken or were currently receiving antiretroviral drugs, and the most frequent regimens were protease inhibitor–based and nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor–based regimens. When comparing the patients characteristics stratifying according to whether they were on dialysis or had received a RT, few differences were found as follows: RT recipients were younger, had fewer prior AIDS events, higher CD4⁺ T-cell counts, and viral load was undetectable in all cases.

Hepatitis Virus Coinfections

Information on coinfection with viral hepatitis was obtained for 119 patients: 23 patients had HCV coinfection

(positive HCV antibodies), 13 had HBV coinfection (positive HBsAg), and 2 had both HCV and HBV. We found few differences when comparing coinfecting with HIV-monoinfected patients. HCV-coinfecting patients had acquired HIV infection more often by parenteral transmission and had a longer history of HIV diagnosis. HBV-coinfecting and HIV-monoinfected patients acquired HIV by sexual transmission. We did not find differences between coinfecting and monoinfected patients concerning virological and immunological parameters, antiretroviral regimens, and access to RT waiting list.

Additional information was obtained for the 25 HCV-coinfecting patients, 21 (21.9%) on dialysis, and 4 (15.4%) with RT. The genotype was reported for 17 patients.

Genotype 1 and 4 were the most frequent genotypes (47.1% and 29.4%, respectively). Information on HCV RNA was reported for 17 patients with a median HCV RNA count of 5.9 log copies per milliliter (IQR: 4.9–6.4 log copies/mL). Five (29.4%) patients had cleared HCV RNA. Of 22 patients with clinical information on HCV infection, 19 were described as asymptomatic. Three patients were cirrhotic (the Child-Pugh score was A in 2 and B in 1 of these patients). Of 24 patients with information on treatment for HCV, 3 had received treatment (12.5%), and in one of these, a sustained virologic response was achieved.

Similarly, information about 15 HBV-coinfecting patients was obtained; 13 of 93 on dialysis (14.0%) and 2 of 26 (7.7%) with transplantation ($P = 0.52$). Clinical information was provided in 11 patients, 10 of whom were described as asymptomatic and 1 as cirrhotic (Child-Pugh score of A). Information on treatment for HBV was reported for 11 of the coinfecting patients, 4 of whom started treatment. Outcome was reported for 3 patients, of whom, 2 were reported to be aviremic.

Etiology and Characteristics of CKD

Information about CKD in both dialysis and RT patients is shown in Table 3. The etiology of CKD was known for 113

patients, HIV-associated nephropathy (HIVAN) and other types of glomerulonephritis being the most frequent. The diagnosis was proven by biopsy in 65 patients (61.9%) and was significantly more likely to be proven by biopsy in transplanted patients ($P = 0.031$). HIVAN was more frequent in black patients (33 of 51, 64.7%) as compared with white patients (8 of 37, 21.6%) ($P = 0.0003$). There were no differences in etiology between hepatitis coinfecting and HIV-monoinfected patients. Hemodialysis was used in 109 patients (93.2%) and peritoneal dialysis in 20 patients (17.9%). Among 99 hemodialysis patients, 77 had an arteriovenous fistula (77.8%), 13 a catheter (13.1%), and 9 (9.1%) both, with no differences between transplanted and dialysed patients. Seventy patients were receiving erythropoietin for the treatment of CKD-related anemia (75.3%, 93 responses).

ESRD Patients on the Renal Transplant Waiting List

Thirty patients with ESRD on dialysis were reported to be on the renal transplant waiting list (34.1%, $n = 88$ responders), and the median duration of being on the list was 1.1 (interquartile range [QR] 0.2–2.1) years. 58 of 88 dialysis patients (65.9%) were excluded from the waiting list at the time of the survey. There were 67 reasons reported for exclusion from the waiting list, which are shown in Figure 1. Criteria related to a poor control of HIV infection (low CD4⁺ T-cell count or detectable viral load) was reported in 13 cases (22.4%) and underlying cardiovascular problems or diabetes was reported in 12 cases (20.6%). In 2 cases (4%), it was reported that transplantation was contraindicated in HIV-infected patients. No reason or unknown was specified for 9 and 5 patients, respectively.

Transplanted Patients

Among transplanted patients, the median calendar year of initiating renal replacement therapy was 2002

TABLE 3. Characteristics of Chronic Kidney Disease in Patients on Dialysis and Transplant Recipients

		All Patients (n = 122)		Dialysis (n = 96)		Transplantation (n = 26)		P
		n	%	n	%	n	%	
Etiology of CKD	Glomerulonephritis	32/113	28.3	23/88	26.1	9/25	36.0	0.33
	HIVAN	52/113	46.0	39/88	44.3	13/25	52.0	0.50
	Other	35/113	31.0	29/88	33.0	6/25	24.0	0.39
Biopsy	Proven	65/105	61.9	47/83	56.6	18/22	81.8	0.031
Modality dialysis*	HD	109/117	93.2	84/91	92.3	25/26	96.2	0.68
	PD	20/112	17.9	16/89	18.0	4/23	17.4	0.95
Time on dialysis†	HD‡	3.3 (1.6–5.7)		3.2 (1.6–6.0)		4.4 (2.7–5.7)		0.35
	PD§	2.0 (1.0–3.1)		2.0 (0.8–3.7)		2.1 (1.6–2.7)		0.75
Vascular access	Fistula	77/99	77.8	60/77	77.9	17/22	77.3	0.97
	Catheter	13/99	13.1	10/77	13.0	3/22	13.6	
	Both	9/99	9.1	7/77	9.1	2/22	9.1	
RT waiting list	Patients	—	—	30/88	34.1	—	—	—
	Time†	—	—	1.1 (0.2–2.1)		—	—	—

ESRD, end-stage renal disease; n, number of patients; p: statistical significance; ; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; RT, renal transplantation.

*More than 1 modality of dialysis was possible.

†Median (IQR) time in years.

Data available for ‡n = 102 (79 ESRD and 23 RT) and §n = 18 (14 ESRD and 4 RT) patients.

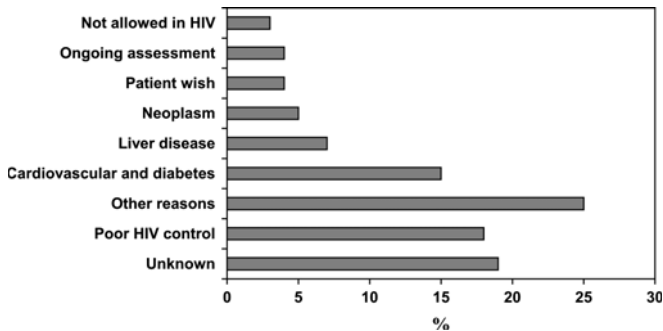


FIGURE 1. Reason for not being included on renal transplant waiting list.

(IQR: 2000–2004), and the median year of inclusion on the RT waiting list was 2004 (IQR: 2003–2006). The donor was cadaveric in 21 patients (95.5%) and a live donor in one. The initial immunosuppressive regimen was reported for 22 patients and consisted of 1 (n = 1, 4.3%), 2 (n = 12, 52.2%), or 3 drugs (n = 10, 43.5%). The current immunosuppressive regimen was reported for 17 patients and consisted of 1 (n = 2, 11.8%), 2 (n = 6, 35.3%), or 3 drugs (n = 9, 52.9%). The most frequent immunosuppressive regimens used in combination with antiretrovirals in the posttransplant period included the combination of a calcineurin inhibitor (tacrolimus), corticosteroids, and mycophenolate mofetil.

Episodes of graft rejection were reported in 8 patients (30%), and the characteristics and description of rejection are shown in Table 4. All transplants were performed from cadaveric donors. Despite treatment for rejection (with steroids

in 7 cases), 5 patients lost their grafts and were again under dialysis at the time of the survey.

Vital status was reported for 25 patients, and all were reported to be alive at the time of last follow-up. Information on survival could be calculated for 12 patients with a median survival of 2.4 (IQR: 1.1–3.0) years.

DISCUSSION

This is the first multinational cross-sectional study among ESRD patients with HIV infection in Europe. The overall prevalence of ESRD in HIV-infected patients was low with some differences between European regions. The geographic differences in prevalence rates could be in part related to the availability of dialysis/RT for HIV-infected individuals, it could reflect underlying differences in the risk factors for developing ESRD, or it could be a consequence of differences in survival and access to HIV-related care, and competing risks for HIV associated mortality and morbidity.¹⁹

Most patients were young males of black ethnic origin. The proportion of non-white ethnicities varies substantially between individual countries. In the United States, almost all patients are African American²⁰; in Europe, white race is more common with substantial variability between the countries: French^{9,10} and Spanish²¹ studies reported 60%–65%, and 6% of black patients, respectively. The most frequent aetiologies of CKD found in our study were HIVAN and other glomerulonephritis, consistent with the racial distribution found in our study. European and Asian case series of patients with HIV infection and renal disease show that patients of European descent typically have glomerulonephritis, whereas

TABLE 4. HIV-Infected Kidney Transplant Recipients With Graft Rejection

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Transplant date*	8/2005	8/2000	5/2005	8/2005	12/2005	2/2004	2/2006	5/2005
Cadaveric donor	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Immuno suppression								
Initial induction	DAC	—	—	PAA	PAA	—	BAS	—
Initial maintenance	FK + MMF	—	FK + MMF + St	MMF + RAP + St	MMF + RAP + St	CyA + MMF + St	FK + MMF + St	FK + St
Current regimen	FK + MMF	CyA + MMF + St	—	FK + MMF+ St	FK + MMF+ St	—	St	—
Date rejection*	2/2006	8/2003	11/2007	9/2005	3/2006	9/2007	8/2006	5/2005
Treatment	St	St	—	St	St	St	St	St, AA
Type of rejection†	IB	IIA	AR	BC	IA	CR, VAS	IA	—
Graft currently functioning?	Yes	No	No	Yes	Yes	No	No	No
Date started RRT	—	—	12/1/2007	—	—	12/15/2007	4/1/2008	5/18/2005

*Dates expressed as month/year.
†Banff '05 classification.¹⁷

AA, antilymphocytic antibodies; AR, acute rejection; BAS, basiliximab; CR, chronic rejection; CyA, cyclosporine; DAC, daclizumab; FK, tacrolimus; PAA, polyclonal antilymphocytic antibodies; RAP, rapamicin; RRT, renal replacement therapy; St, steroids; MMF, mycophenolate mofetil; VAS, vascular rejection.

patients of African descent in the same centers usually have HIVAN. Spanish series found a prevalence of HIVAN that ranged from 0% to 6%,^{11,21} and this proportion rises up to 39%–40% in French series where again a high percentage of African and Caribbean patients is found.^{9,10} Recent studies have demonstrated that the *MYH9* gene polymorphisms is associated with nondiabetic etiologies of ESRD in African Americans. In the case of HIVAN, HIV infection seems to be a common initiator of renal disease in African Americans and serves as an example of one environmental exposure that can initiate *MYH9*-associated HIVAN.²²

Most patients had well-controlled HIV infection under different cART regimens and one third of them had prior AIDS events, the most frequent were tuberculosis and oesophageal candidiasis, which are not exclusion criteria for RT.^{23–25} Few differences were found when comparing dialysis patients with RT recipients. RT recipients were younger with less AIDS events and with better HIV control.

Hepatitis C coinfection was found in a relatively low percentage in comparison with other series, probably, because the most common route of HIV transmission was sexual. French series with a high percentage of sexual HIV transmission have reported coinfection rates of 25%–27%.^{9,10} In contrast, in Spanish and American series with a high percentage of former injection drug users the rate of coinfecting patients is 60%–68%.^{11,20,21} Almost all coinfecting patients were asymptomatic. Treating viral hepatitis involves important challenges. It is recommended to eradicate HCV infection in dialysis patients awaiting RT and those with significant chronic liver disease. Interferon monotherapy is the standard treatment for HCV infection in this setting but has many drawbacks such as poor tolerance and marginal responses. The addition of ribavirin is generally contraindicated in these patients due to a risk of hemolytic anemia. The options for antiviral therapy in the posttransplant period are even more limited; Interferon is contraindicated once the patient is transplanted because of the risk of developing acute rejection and/or acute interstitial nephropathy.²⁶ Probably for those reasons, only 3 patients had previously received specific antiviral treatment.

The most frequently used type of dialysis in HIV-infected patients was hemodialysis via arteriovenous fistula. The prognosis of patients with fistula is more favourable in comparison with catheter because there is less risk of catheter-related infection and mortality.²⁷ Hemodialysis was also the most frequent modality of dialysis in the general European dialysis population in 2007.²⁸ The median time on dialysis (3.3 and 2.0 years in hemodialysis and peritoneal dialysis, respectively) was also similar to previously reported studies.^{9,11}

There is little information regarding HIV-infected patients on the RT waiting list. In our study, only 34% of the patients were on the RT waiting list, and the remaining 66% were excluded for different reasons. The largest study performed in this setting between January 2000 and October 2007, retrospectively, reviewed 309 potentially eligible HIV patients; only 20% of HIV patients were listed or transplanted compared with 73% of HIV-negative patients evaluated over the same period. The most common reasons of failure to proceed for full evaluation were CD4⁺ T-cell count and viral load data not provided at initial evaluation (35%), CD4⁺ T-cell

count and viral load not meeting the eligibility criteria (21%), and other factors including black race and history of illicit drug use.²⁹ In our study, HIV infection was listed as a contraindication for transplantation for 2 patients from 1 specific clinic. This may also have been the case for several other clinics, which did not respond to this question. In Spain, a cross-sectional multicenter study found that 39% of HIV-infected patients met criteria for inclusion on the RT waiting list, but only 12% were included at the time of the survey.¹¹ In 1998, 90% of the 148 US transplant centers participating in a multicenter survey responded that they would not transplant kidneys to HIV-infected patients on dialysis, even if their infection was asymptomatic.³⁰ In the last decade, this view has dramatically changed, and most transplant groups from Europe (Spain,²³ United Kingdom,²⁴ and Italy³¹) and North America²⁵ have been working toward harmonizing criteria for solid organ transplantation in HIV-infected patients, using similar HIV-associated criteria for RT. It is important to point out that currently, a previous opportunistic infection is not a strict exclusion criterion by itself. A CD4⁺ T-cell count above 200 cells per cubic millimeter and an undetectable viral load in plasma are required criteria in all these guidelines.

Reported rejection of RT in patients with HIV ranges from 13% to 67%,³² consistent with the 30% observed in this study. The prevalence of acute kidney rejection in HIV-infected RT recipients is higher than in non-HIV RT recipients (10%–15%).³³ The aetiology of such high rejection rates is unclear, although dysregulation of the immune system or insufficient immunosuppression (due to pharmacological interactions between antiretroviral and immunosuppressive drugs) are 2 possible causes. Information on survival could only be calculated for 12 patients with a median survival of 2.4 years. The ERA-EDTA Annual Report estimated a 2-year survival probability for the general European renal transplant population (cohort 2001–2005) of 95.6% (95% CI: 95.3–96.0).²⁸

The present study has some limitations. First, the EuroSida network has some limitations; the main objective is to assess the impact of ART on the outcome of the population of HIV-infected patients living in Europe, and the clinics are centres of excellence probably not representative of the general ESRD/HIV population. Further, not all clinics in the EuroSida network provided data and we cannot rule out the possibility of differences between those that did or did not participate in terms of the patients with either ESRD or HIV, and we cannot be sure that the prevalence of ESRD is similar in those centres not participating in EuroSida or in this particular survey. The data are not complete, with only 41 centres responding to the survey, and incomplete data for some of the variables of interest. If centres with no HIV-infected patients with ESRD have failed to answer to survey, prevalence data will be overestimated. In addition, we requested information on the numbers of patients under current follow-up, and information on renal transplant since the introduction of highly active antiretroviral therapy. It is possible that some patients with renal transplant have died and were not included in this study, which will result in overestimation of survival and underestimation of prevalence of RT in this population. Third, this study is cross sectional in design and, therefore, our results should be interpreted with caution.

To conclude, this is the first epidemiological information of ESRD among HIV-infected patients in Europe in the highly active antiretroviral therapy era. More studies are needed to improve knowledge in prevalence and survival rates in HIV-infected patients with ESRD in European countries.

ACKNOWLEDGMENT

We are indebted to the study participants and to all staff in the nephrology units in the centres for assisting with the extraction of detailed information on dialysis and transplantation.

REFERENCES

- Bica I, McGovern B, Dhar R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32:492–497.
- Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2002;16:1663–1671.
- Martinez E, Milinkovic A, Buira E, et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med*. 2007;8:251–258.
- Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS*. 2007;21:2101–2103.
- Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1559–1585.
- Rao TK. Human immunodeficiency virus infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dial*. 2003;16:233–244.
- Finelli L, Miller JT, Tokars JI, et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial*. 2005;18:52–61.
- Geerlings W, Tufveson G, Brunner FP, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XXI, 1990. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6(Suppl 4):5–29.
- Vigneau C, Guiard-Schmid JB, Tourret J, et al. The clinical characteristics of HIV-infected patients receiving dialysis in France between 1997 and 2002. *Kidney Int*. 2005;67:1509–1514.
- Tourret J, Tostivint I, Tezenas du Montcel S, et al. Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:1241–1247.
- Trullas JC, Barril G, Cofan F, et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24:1229–1235.
- Bansi L, Hughes A, Bhagani S, et al. Clinical epidemiology of HIV-associated end-stage renal failure in the UK. *AIDS*. 2009;23:2517–2521.
- Roland ME, Barin B, Carlson L, et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant*. 2008;8:355–365.
- Gruber SA, Doshi MD, Cincotta E, et al. Preliminary experience with renal transplantation in HIV+ recipients: low acute rejection and infection rates. *Transplantation*. 2008;86:269–274.
- Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int*. 2005;67:1622–1629.
- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet*. 2003;362:22–29.
- Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff '05 Meeting Report: differential diagnosis of chronic allograft injury and elimination of chronic allograft nephropathy ('CAN'). *Am J Transplant*. 2007;7:518–526.
- Bannister WP, Kirk O, Gatell JM, et al. Regional changes over time in initial virologic response rates to combination antiretroviral therapy across Europe. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;42:229–237.
- A Mocroft, B Gazzard, A Karlsson, et al. Improvements in all-cause mortality across Europe 2002–2007 and regional differences in incidence of HIV/AIDS and non-HIV/AIDS deaths across Europe. Presented at: 12th European AIDS Conference; November 11–14, 2009; Cologne, Germany. Abstract PS6/1.
- Rodriguez RA, Mendelson M, O'Hare AM, et al. Determinants of survival among HIV-infected chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1307–1313.
- Trullas JC, Barril G, Cofan F, et al. Outcome and prognostic factors in HIV-1-infected dialysis patients in Spain in the HAART era: a Case-Control GESIDA/SEN Study. Presented at: CROI; February 16–19, 2010; San Francisco, CA. Abstract #739.
- Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int*. 2009;75:736–745.
- Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:353–362.
- Bhagani S, Sweny P, Brook G. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med*. 2006;7:133–139.
- Anonymous. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient. *Am J Transplant*. 2004;4(Suppl 10):83–88.
- Teta D, Luscher BL, Gonvers JJ, et al. Pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:991–991.
- Foley RN, Chen SC, Collins AJ. Hemodialysis access at initiation in the United States, 2005 to 2007: still "catheter first". *Hemodial Int*. 2009;13:533–542.
- Annual Report 2007. European Renal Association—European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry. Published on June 2009. Available at: <http://www.era-edta-reg.org>. Accessed March 19, 2010.
- Sawinski D, Wyatt CM, Casagrande L, et al. Factors associated with failure to list HIV-positive kidney transplant candidates. *Am J Transplant*. 2009;9:1–5.
- 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;65:1187–1191.
- Grossi P, Tumietto F, Costigliola P, et al. Liver transplantation in HIV-infected individuals: results of the Italian national program. *Transplantation*. 2006;82(Suppl 2):446.
- Frassetto LA, Tan-Tam C, Stock PG. Renal transplantation in patients with HIV. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:582–589.
- Meier-Kriesche HU, Li S, Gruessner RW, et al. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994–2004. *Am J Transplant*. 2006;6(5 Pt 2):1111–1131.

APPENDIX I: THE EUROSIDA STUDY GROUP

The Multicentre Study Group of EuroSIDA (National Coordinators in Parenthesis)

Argentina: (M. Losso), C Elias, Hospital J. M. Ramos Mejia, Buenos Aires. Austria: (N. Vetter), Pulmologisches Zentrum der Stadt Wien, Vienna; R. Zangerle, Medical University Innsbruck, Innsbruck. Belarus: (I Karpov), A. Vassilenko, Belarus State Medical University, Minsk, V. M. Mitsura, Gomel State Medical University, Gomel; O. Suetnov, Regional AIDS Centre, Svetlogorsk. Belgium: (N. Clumeck), S De Wit, M. Delforge, Saint-Pierre Hospital, Brussels; R. Colebunders, Institute of Tropical Medicine, Antwerp; L. Vandekerckhove, University Ziekenhuis Gent, Gent. Bosnia-Herzegovina: (V. Hadziosmanovic), Klinicki Centar Univerziteta Sarajevo, Sarajevo. Bulgaria: (K. Kostov), Infectious Diseases Hospital, Sofia. Croatia: (J. Begovac), University Hospital of Infectious Diseases, Zagreb. Czech Republic: (L. Machala), H. Rozsypal, Faculty Hospital Bulovka, Prague; D. Sedlacek, Charles University Hospital, Plzen. Denmark: (J. Nielsen), G. Kronborg, T. Benfield, M. Larsen, Hvidovre Hospital, Copenhagen; J. Gerstoft, T. Katzenstein, A-B E. Hansen, P. Skinhøj, Rigshospitalet, Copenhagen; C. Pedersen, O. D Larsen, Odense University Hospital, Odense; L. Oestergaard, Skejby Hospital, Aarhus. Estonia: (K. Zilmer), West-Tallinn Central Hospital, Tallinn; Jelena Smidt, Nakkusosakond Sisekliinik, Kohtla-Järve. Finland: (M. Ristola), Helsinki University Central Hospital, Helsinki. France: (C. Katlama), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris; J-P. Viard, Hôpital

Necker-Enfants Malades, Paris; P-M. Girard, Hospital Saint-Antoine, Paris; J. M. Livrozet, Hôpital Edouard Herriot, Lyon; P. Vanhems, University Claude Bernard, Lyon; C. Pradier, Hôpital de l'Archet, Nice; F. Dabis, D. Neau, Unité INSERM, Bordeaux. Germany: (J. Rockstroh), Universitäts Klinik Bonn; R. Schmidt, Medizinische Hochschule Hannover; J. van Lunzen, O. Degen, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Infectious Diseases Unit, Hamburg; H. J. Stellbrink, IPM Study Center, Hamburg; S. Staszewski, J. W. Goethe University Hospital, Frankfurt; J. Bogner, Medizinische Poliklinik, Munich; G. Fätkenheuer, Universität Köln, Cologne. Greece: (J. Kosmidis), P. Gargalianos, G. Xylomenos, J. Perdios, Athens General Hospital; G. Panos, A. Filandras, E. Karabatsaki, 1st IKA Hospital; H. Sambatakou, Ippokraton General Hospital, Athens. Hungary: (D. Banhegyi), Szent László Hospital, Budapest. Ireland: (F. Mulcahy), St. James's Hospital, Dublin. Israel: (I. Yust), D. Turner, M. Burke, Ichilov Hospital, Tel Aviv; S. Pollack, G. Hassoun, Rambam Medical Center, Haifa; S. Maayan, Hadassah University Hospital, Jerusalem. Italy: (A. Chiesi), Istituto Superiore di Sanità, Rome; R. Esposito, I. Mazeu, C. Mussini, Università Modena, Modena; C. Arici, Ospedale Riuniti, Bergamo; R. Pristera, Ospedale Generale Regionale, Bolzano; F. Mazzotta, A. Gabbuti, Ospedale S. Maria Annunziata, Firenze; V. Vullo, M. Lichtner, University di Roma la Sapienza, Rome; A. Chirianni, E. Montesarchio, M. Gargiulo, Presidio Ospedaliero A. D. Cotugno, Monaldi Hospital, Napoli; G. Antonucci, F. Iacomi, P. Narciso, C. Vlasi, M. Zaccarelli, Istituto Nazionale Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Rome; A. Lazzarin, R. Finazzi, Ospedale San Raffaele, Milan; M. Galli, A. Ridolfo, Osp. L. Sacco, Milan; A. d'Arminio Monforte, Istituto Di Clinica Malattie Infettive e Tropicale, Milan. Latvia: (B. Rozentale), I. Zeltina, Infectology Centre of Latvia, Riga. Lithuania: (S. Chaplinskas), Lithuanian AIDS Centre, Vilnius. Luxembourg: (R. Hemmer), T. Staub, Centre Hospitalier, Luxembourg. Netherlands: (P. Reiss), Academisch Medisch Centrum bij de Universiteit van Amsterdam, Amsterdam. Norway: (J. Bruun), A. Maeland, V. Ormaasen, Ullevål Hospital, Oslo. Poland: (B. Knysz), J. Gasiorowski, Medical University, Wrocław; A. Horban, E. Bakowska, Centrum Diagnostyki i Terapii AIDS, Warsaw; A. Grzeszczuk, R. Flisiak, Medical University, Białystok; A. Boron-Kaczmarek, M. Pynka, M. Parczewski, Medical University, Szczecin; M. Beniowski, E. Mularska, Osrodek Diagnostyki i Terapii AIDS, Chorzów; H. Trocha, Medical University, Gdansk; E. Jablonowska, E. Malolepsza, K. Wojcik, Wojewodzki Szpital Specjalistyczny, Lodz. Portugal: (F. Antunes), E. Valadas, Hospital Santa Maria, Lisbon; K. Mansinho, Hospital de Egas Moniz, Lisbon; F. Maltez, Hospital Curry Cabral, Lisbon. Romania:

(D. Duiculescu), Spitalul de Boli Infectioase si Tropicale: Dr Victor Babes, Bucarest. Russia: (A. Rakhmanova), Medical Academy Botkin Hospital, St Petersburg; E. Vinogradova, St Petersburg AIDS Centre, St Peterburg; S. Buzunova, Novgorod Centre for AIDS, Novgorod. Serbia: (D. Jevtovic), The Institute for Infectious and Tropical Diseases, Belgrade. Slovakia: (M. Mokráš), D. Staneková, Dérer Hospital, Bratislava. Slovenia: (J. Tomazic), University Clinical Centre Ljubljana, Ljubljana. Spain: (J. González-Lahoz), V. Soriano, P. Labarga, J. Medrano, Hospital Carlos III, Madrid; S. Moreno, Hospital Ramon y Cajal, Madrid; B. Clotet, A. Jou, R. Paredes, C. Tural, J. Puig, I. Bravo, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona; J. M. Miró, J. C. Trullas, A. Moreno, F. Cofan, C. Cervera, L. Zamora and J. M. Gatell, Hospital Clinic i Provincial, Barcelona; P. Domingo, M. Gutierrez, G. Mateo, M. A. Sambeat, Hospital Sant Pau, Barcelona. Sweden: (A. Karlsson), Venhaelsan-Sodersjukhuset, Stockholm; L. Flamholc, Malmö University Hospital, Malmö. Switzerland: (B. Ledergerber), R. Weber, University Hospital, Zürich; P. Francioli, M. Cavassini, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne; B. Hirschel, E. Boffi, Hospital Cantonal Universitaire de Geneve, Geneve; H. Furrer, Inselspital Bern, Bern; M. Battegay, L. Elzi, University Hospital Basel. Ukraine: (E. Kravchenko), N. Chentsova, Kiev Centre for AIDS, Kiev; G. Kutsyna, Luhansk State Medical University; Luhansk; S. Servitskiy, Odessa Region AIDS Center, Odessa; S. Antoniak, Kiev; M. Krasnov, Kharkov State Medical University, Kharkov. United Kingdom: (S. Barton), St. Stephen's Clinic, Chelsea and Westminster Hospital, London; A. M. Johnson, D. Mercey, Royal Free and University College London Medical School, London (University College Campus); A. Phillips, M. A. Johnson, A. Mocroft, Royal Free and University College Medical School, London (Royal Free Campus); M. Murphy, Medical College of Saint Bartholomew's Hospital, London; J. Weber, G. Scullard, Imperial College School of Medicine at St. Mary's, London; M. Fisher, Royal Sussex County Hospital, Brighton; C. Leen, Western General Hospital, Edinburgh.

Virology group: B. Clotet, R. Paredes (Central Coordinators) plus ad hoc virologists from participating sites in the EuroSIDA Study.

Steering Committee: F. Antunes, B. Clotet, D. Duiculescu, J. Gatell, B. Gazzard, A. Horban, A. Karlsson, C. Katlama, B. Ledergerber (Chair), A. D'Arminio Montforte, A. Phillips, A. Rakhmanova, P. Reiss (Vice-Chair), J. Rockstroh.

Coordinating Centre Staff: J. Lundgren (project leader), O. Kirk, A. Mocroft, N. Friis-Møller, A. Cozzi-Lepri, W. Bannister, M. Ellefson, A. Borch, D. Podlekareva, J. Kjær, L. Peters, J. Reekie, J. Kowalska.

Trabajo 5:

Trullàs JC, Cofan F, Cocchi S et al. Effect of thymoglobulin induction on HIV-infected renal transplant recipients: differences between HIV-positive and HIV-negative patients. **AIDS Res Hum Retrov** 2007;23(10):1161-65.

Factor de impacto: 2.178, tercer cuartil

Con este trabajo se responde al objetivo principal número 3 y al objetivo secundario número 2.

Comentario:

En este estudio se compara la eficacia y la seguridad del uso de los potentes anticuerpos policlonales anti-linfocito (timoglobulina) como agentes inductores en el TR en 3 pacientes con infección por el VIH en comparación con una cohorte de 23 pacientes sin infección por el VIH.

El rápido y profundo descenso de linfocitos CD4+ inducido por timoglobulina en la fase post-TR inmediata no se asoció a un incremento significativo de infecciones oportunistas ni bacterianas que sí había sido descrito en otros estudios.

De todos modos, el tamaño de la muestra es demasiado pequeño para sacar conclusiones definitivas y la recomendación es que en caso de utilizar timoglobulina como inductor se debe realizar un estrecho seguimiento de estos pacientes durante el periodo de linfocitopenia.

Short Communication

Effect of Thymoglobulin Induction on HIV-infected Renal Transplant Recipients: Differences between HIV-Positive and HIV-Negative Patients

JOAN C. TRULLAS,¹ FREDERIC COFAN,² STEFANIA COCCHI,³ CARLOS CERVERA,¹
LAURA LINARES,¹ FERNANDO AGUERO,¹ FREDERIC OPPENHEIMER,² ASUNCION MORENO,¹
JOSE M. CAMPISTOL,² and JOSE M. MIRÓ¹

ABSTRACT

The best immunosuppressive regimen in HIV-infected renal transplant recipients has not been established. Thymoglobulin has been associated with an increased risk of serious bacterial infections in HIV-negative patients and, for this reason, there is some concern over its use in the HIV-infected population. We describe three consecutive HIV-infected renal transplant recipients who received thymoglobulin as induction therapy, and we compared their progress with a cohort of 23 HIV-negative recipients. Median follow-up was 24 and 11 months, respectively. Nadir lymphocytopenia was observed at 1 week in both groups, and their absolute lymphocyte count recovery was similar. An early and deep (<30 cells/mm³) CD4⁺ T cell lymphocytopenia was seen in two of the three HIV-infected patients. No opportunistic infections were diagnosed in HIV-positive patients. One HIV-positive patient had a bacterial infection and five HIV-negative patients had one or more bacterial infections. Thymoglobulin was safe in our three HIV-infected renal transplant recipients. Until those data are confirmed in larger studies, close monitoring is recommended during the thymoglobulin-induced CD4⁺ T cell lymphocytopenia period.

WITH THE INTRODUCTION OF HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY (HAART) in 1996, HIV-related morbidity and mortality have decreased dramatically, and HIV-infected patients develop chronic end-stage liver and kidney diseases.^{1,2} Improved survival and preliminary experience with transplantation in the HIV-infected patients mean that HIV infection can no longer be considered an absolute contraindication for transplantation.^{3–5}

Experience in the United States with kidney transplantation in HIV-infected patients has been very encouraging,^{6,7} with no evidence of significant HIV progression. Furthermore, patients and graft-survival rates appear to be similar to those observed in the non-HIV-infected population during the 1-year and 2-year follow-up.^{6,7} In Europe, experience is still scarce.^{8,9}

According to these results, renal transplantation can be safe

and effective in selected HIV-infected patients. However, there is little information about the most adequate immunosuppression regimen in these patients, and transplantation teams have used their standard immunosuppression schedules. It is known that the use of an antilymphocyte polyclonal antibody (thymoglobulin) as an induction agent quickly produces deep lymphopenia that lasts more than 1 year.¹⁰ The effect of thymoglobulin on CD4⁺ T cell count and the risk of infection in HIV-infected renal transplant recipients has recently been studied for the first time in the United States, with the conclusion that there is an increased risk of serious bacterial infections requiring hospitalization.¹¹ For these reasons, there is concern over its use in the HIV-infected population.

To our knowledge, there are no reports in Europe about the effect of thymoglobulin in HIV-infected renal transplant recip-

¹Infectious Diseases Service and ²Renal Transplant Unit, Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

³Clinic of Infectious Diseases, University of Modena and Regio Emilia, Modena, Italy.

ients. We report the results from three HIV-positive kidney recipients who received thymoglobulin in their induction regimen in our institution, and compare them with the outcomes of HIV-negative recipients receiving the same induction regimen.

Between January 2005 and May 2006, three HIV-infected patients received a renal transplant at the Hospital Clinic in Barcelona (University of Barcelona, Spain). During the same period, 23 HIV-negative recipients underwent renal transplantation with thymoglobulin as induction therapy. In all cases we collected the following variables: demographic data, transplant characteristics, maintenance immunosuppression, absolute lymphocyte count, episodes of rejection, and opportunistic and other serious infections. Minor bacterial infections (uncomplicated cystitis, upper respiratory tract and superficial surgical wound infections) were not collected in HIV-negative recipients. In HIV-positive patients, type of HAART, CD4⁺ T cell counts, and plasma HIV-RNA viral load (by quantitative PCR) before and after transplantation were monitored.

All patients were considered suitable for renal transplantation, and met the standard inclusion criteria for the kidney trans-

plant waiting list. HIV-positive patients also had to meet the following criteria according to HIV infection status: no opportunistic infections (except tuberculosis, esophageal candidiasis, or *Pneumocystis jiroveci* pneumonia), CD4⁺ T cell count above 200 cells/ μ l, and an HIV-RNA viral load that was undetectable or suppressible with HAART.⁴

Patients resumed their pretransplant HAART therapy when an oral diet was started (usually 24–48 h after surgery). The dosage of the antiretrovirals was periodically adjusted according to the improvement in renal function during the posttransplant period.

All patients received a sequential quadruple induction therapy with thymoglobulin, mycophenolate mofetil (MMF), steroids, and at a later stage, introduction of sirolimus (SRL) in two cases (non-heart-beating donor, NHBD) and tacrolimus (FK) in one case (brain dead donor, BDD). MMF was initiated with 2 g preoperatively and then 2 g/day until day 14, 1.5 g/day until day 30, and 1 g/day thereafter. Methylprednisolone was administered at 500 mg intraoperatively, and then prednisolone at 0.5 mg/kg/day tapered to 20 mg/day at day 7, 15 mg at day

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF HIV-INFECTED RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS RECEIVING THYMOGLOBULIN AS AN IMMUNOSUPPRESSIVE REGIMEN^a

	Case 1	Case 2	Case 3
Age (years)	35	37	38
Gender	Female	Female	Female
Race	White	Black	White
CRF etiology	Mesangiocapillary glomerulonephritis	Focal and segmental glomerulosclerosis	Mesangiocapillary glomerulonephritis
Time under hemodialysis (years)	10	6	7
Time of HIV diagnosis (years)	10	9	10
HAART	Stavudine Lamivudine Nevirapine	Stavudine Lamivudine Nevirapine	Stavudine Lamivudine Nelfinavir
Cadaveric donor	NHBD	NHBD	BDD
Immunosuppressive regimen	ATG-MMF-SRL-St	ATG-MMF-SRL-St	ATG-MMF-FK-St
Follow-up after transplant (months)	24	18	30
Acute rejection (days after RT)	Borderline (13)	Mild (90)	—
CD4 ⁺ T cells/mm ³ /plasma VL (copies/ml)			
At baseline	615 cells/<50 copies	566 cells/<50 copies	639 cells/<50 copies
At 15 days	36 cells cells/<50 copies	32 cells cells/<50 copies	NA/NA
At 1 month	16 cells/<50 copies	24 cells/<50 copies	NA/<50 copies
At 2 months	215 cells/<50 copies	107 cells/<50 copies	225 cells/<50 copies
At 3 months	200 cells/<50 copies	27 cells/<50 copies	403 cells/<50 copies
At 6 months	195 cells/<50 copies	114 cells/<50 copies	401 cells/<50 copies
At 9 months	170 cells/<50 copies	138 cells/<50 copies	342 cells/<50 copies
At 12 months	197 cells/<50 copies	196 cells/<50 copies	313 cells/84 copies
At 18 months	283 cells/<50 copies	283 cells/<50 copies	319 cells/<50 copies
At 24 months	388 cells/<50 copies	—	324 cells/<50 copies
At 30 months	—	—	533 cells/<50 copies
Infections	Superficial surgical wound infection	Urinary tract infection and <i>Escherichia coli</i> bacteremia	None
Last creatinine level (mg/dl)	0.88	2.70	0.86

^aCRF, chronic renal failure; HAART, highly active antiretroviral therapy; NHBD, non-heart-beating donor; BDD, brain-dead donor; ATG, thymoglobulin; MMF, mycophenolate-mofetil; FK, tacrolimus; SRL, sirolimus; St, steroids; VL, RNA-HIV viral load; NA, not available.

30, and 5 mg at day 90. One hundred and eighty days after transplant, patients were evaluated for prednisolone withdrawal. SRL was introduced at day 5 starting with three consecutive daily doses of 6 mg/day, continuing with 3 mg/day (target levels 10–15 ng/ml). FK was started at day 5–7 (target levels 8–15 ng/ml). In addition, all patients were treated with thymoglobulin for delayed graft function (1.25 mg/kg/day for 7 days adjusted by blood cell count). Acute renal rejection was diagnosed by renal biopsy according to the Banff 1997 classification criteria.¹²

The posttransplant infection prophylaxis protocol did not differ from that of HIV-negative patients in Spain.¹³

The main characteristics of the three HIV-positive patients treated with thymoglobulin are summarized in Table 1. All patients were women. Median age was 36 years. HIV-1 infection was diagnosed 9–10 years before transplantation. Mesangio-capillary glomerulonephritis was the cause of end-stage renal disease in two cases. Median time under hemodialysis was 8 years. All patients were under stable HAART and on optimal virological and immunological status before transplantation. Renal transplants were performed from cadaveric donors and immunosuppressive regimens were similar in the three cases. Only one patient had a urinary tract infection with an *Escherichia coli* bacteremia. HAART was not changed after trans-

plantation. Although two cases had acute rejections, all three had an excellent renal allograft function after a median follow-up of 24 months (range: 18–30 months).

Table 2 shows the characteristics and complications of both HIV-positive and HIV-negative groups. In the HIV-negative cohort, 22% of the patients had at least one episode of bacterial infection, while only one HIV-positive patient had one episode of bacterial infection. The absolute lymphocyte count and CD4⁺ T cell progression are shown in Fig. 1. There was an early and deep CD4⁺ T cell and lymphocyte count. Recovery in the absolute lymphocyte count was similar in both groups of patients.

Despite the fact that renal transplantation is feasible in HIV-infected patients, the most adequate immunosuppressive regimen has not yet been established.^{6,8,11} Furthermore, and as happened in our HIV-infected patients (two out of three patients had an acute rejection), kidney graft rejection rates appear to be higher in HIV-infected patients (about 40%), although the explanation for this is unclear. Recent BHIVA guidelines recommend not using polyclonal antibodies (thymoglobulin) for induction or rescue in acute rejection because of the increased risk of cytomegalovirus (CMV) infection, posttransplant lymphoproliferative disease, and other infections.⁵ This recommendation is based on experience with the non-HIV-infected

TABLE 2. CLINICAL CHARACTERISTICS OF HIV- AND NON-HIV-INFECTED RENAL TRANSPLANT RECIPIENTS

	<i>HIV infected</i>	<i>Non-HIV infected</i>
Number of cases	3	23
Mean age (SD)	37.5 (1.9)	47 (15.1)
Female gender	3 (100%)	12 (52%)
Median time (range) of follow-up (months)	24 (18–30)	11 (6–21)
Etiology of CRF	0	4 (17%)
Unknown	3	6 (26%)
Chronic glomerulonephritis	0	1 (4%)
Polycystosis	0	12 (53%)
Others		
Type of transplant	0	3 (13%)
Living donor	1	14 (61%)
Cadaveric donor	2	6 (26%)
Nonbeating heart donor		
Immunosuppressive scheme		
Cyclosporine + MMF	0	1 (4%)
FK + MMF	1	12 (52%)
SRL + MMF	2	10 (44%)
Bacterial infections ^a		
Urinary tract	1	5
Surgical site	0	1
Pneumonia	0	1
Other	0	2
Total	1	9 (41%)
Number of patients with at least one episode of bacterial infection	1	5 (22%)
CMV disease	0	2 (9%)
Acute rejection episodes	2	3 (13%)
Death	0	1

^aMinor bacterial infections (uncomplicated cystitis, upper respiratory tract and superficial surgical wound infections) were not included in this table.

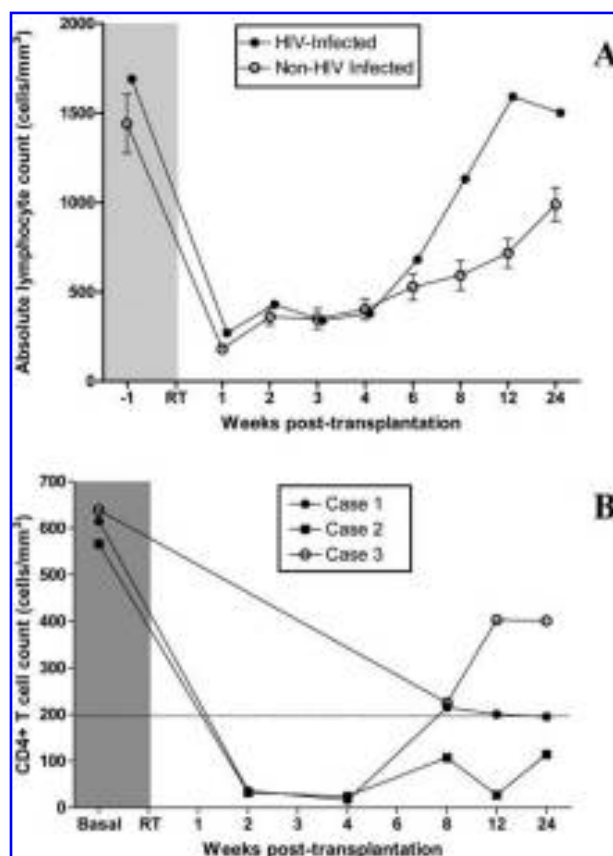


FIG. 1. (A) Absolute lymphocyte count before and after renal transplantation (RT) in HIV and non-HIV-infected patients. Lymphocyte count values represent median lymphocytes/mm³ and error bars (only for non-HIV infected) the 25th and 75th quartiles. (B) CD4⁺ T cell count before and after renal transplantation (RT) in the three HIV-positive recipients.

population, but studies using thymoglobulin in HIV-infected renal transplant patients are still scarce.

Carter *et al.*¹¹ reported their experience with 11 patients who received thymoglobulin during their postoperative course (seven for rejection and four for delayed graft function). They observed that mean CD4⁺ T cell count dropped from 475 ± 192 to 9 ± 10 cells/ μ l within 1 week of therapy, and that recovery time ranged from 3 weeks to 2 years despite HIV viral suppression on effective HAART. Although opportunistic infections were successfully suppressed in most cases, six patients (54%) developed one or more serious infections requiring hospitalization. There were two graft losses and one death from heart failure. In the thymoglobulin group, seven patients (64%) had previously received interleukin (IL)-2 receptor antagonists as induction therapy. Despite receiving this treatment, they had seven acute rejection episodes. It is possible that the combination of thymoglobulin, high doses of methylprednisolone (for initial therapy of acute rejection), and IL-2 receptor antagonists could predispose to severe infections in this group of patients. Randomized clinical trials are needed to confirm this hypothesis.

Qiu *et al.*¹⁴ recently compared 38 pairs of HIV-infected/non-HIV-infected patients receiving primary bilateral kidney grafts from the same donor (four HIV-positive recipients received thy-

moglobulin as induction therapy). Although there is no specific information concerning the HIV status (CD4⁺ T cell count, viral load, HAART) before and after transplant, there were no differences between the two groups according to the 5-year patient and graft-survival rates.

Although the number of cases is low, we believe it is important to report our findings. In our three cases, thymoglobulin was used in the induction regimen and not as a rejection treatment. All three cases received transplants from deceased donors. The absolute lymphocyte count and CD4⁺ T cell count decreased dramatically within a median of 15 days of therapy (range 4–29). In two patients (cases 1 and 3) the CD4⁺ T cell count recovered 8 weeks after transplant. The other patient (case 2) had less than 200 CD4⁺ T cells/ μ l after 24–48 weeks of follow-up. The drop in the lymphocyte count was similar in the 23 non-HIV-infected renal transplant recipients who received thymoglobulin in the induction regimen. Profound lymphocytopenia was observed at 1 week, and the recovery time was similar in both groups of patients. Furthermore, in our experience, no opportunistic infections and one bacterial infection were observed after a median follow-up of 24 months (range 18–30). On the other hand, five HIV-negative patients (22%) had one or more bacterial infections.

In summary, experience in the United States^{6,7} and Spain⁸ has shown that renal transplantation is a safe and effective procedure for adequately selected HIV-infected patients, but the most adequate and safe immunosuppressive regimen for those patients has not been established. Thymoglobulin induced an early and profound reduction in the absolute lymphocyte count in both HIV-positive and HIV-negative patients. One of the three HIV-infected patients had a bacterial infection and no patient had an opportunistic infection. It is well known that thymoglobulin is a risk factor for infection in the posttransplant period in non-HIV-infected renal transplant recipients. We believe that HIV-infected renal transplant recipients have at least the same risk of infection as HIV-negative patients, but those data must be confirmed in larger studies. Our opinion is that thymoglobulin can be used safely in HIV-infected renal transplant recipients, or at least as safely as in non-HIV-infected patients. In our experience, thymoglobulin was safe in our HIV-infected patients. Nevertheless, until more data are available and according to the results reported by Carter *et al.*,¹¹ close monitoring is recommended during the period of thymoglobulin-induced CD4⁺ T cell lymphocytopenia.

ACKNOWLEDGMENTS

We are indebted to Thomas O'Boyle for his assistance with the English version of the manuscript. Partially supported by the Grupo de Estudio del SIDA de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (GESIDA/SEIMC) (Madrid, Spain), the Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE) (Madrid, Spain), the Fundación Máximo Soriano Jiménez (Barcelona, Spain), and the Red Temática Cooperativa de Grupos de Investigación en Sida del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS), and Grant ISCIII-RETIC RD06/006 from the Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Spain). Dr. J.M. Miró was a recipient of a Research Grant from the "Institut d'Investigacions Bio-

mèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)” and the “Conselleria de Salut de la Generalitat de Catalunya, Barcelona (Spain).” The results of this study were presented in part at the XLIV Congress of the European Renal Association—European Dialysis and Transplantation Association (ERA-EDTA) in June 21–24, 2007, Barcelona (Spain). Abstract SaP470. None of the authors has any potential conflicts of interest with this study.

REFERENCES

1. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, *et al.*: Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3):492–497.
2. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, Blaxhult A, Parkin JM, *et al.*: Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: Results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002;16(12): 1663–1671.
3. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, *et al.*: Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001;71(9):1189–1204.
4. Miro JM, Torre-Cisnero J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, *et al.*: GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(6):353–362.
5. Bhagani S, Sweny P, and Brook G: Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med* 2006;7(3): 133–139.
6. Roland ME: Solid-organ transplantation in HIV-infected patients in the potent antiretroviral therapy era. *Top HIV Med* 2004; 12(3):73–76.
7. Kumar MS, Sierka DR, Damask A, Fyfe B, McAlack R, *et al.*: Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int* 2005; 67(4):1622–1629.
8. Mazuecos A, Pascual J, Gomez E, Sola E, Cofan F, *et al.*: Renal transplantation in HIV-infected patients in Spain. *Nefrologia* 2006;26(1):113–120.
9. Trullas JC, Miro JM, Barril G, Ros S, Burgos FJ, *et al.*: Renal transplantation in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(6):363–374.
10. Halloran PF: Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med* 2004;351(26):2715–2729.
11. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, and Stock PG: Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6(4):753–760.
12. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, *et al.*: The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999;55(2):713–723.
13. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Perez-Saenz JL, and de la Torre-Cisneros J: Infectious disease assessment in solid organ transplant candidates. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(9): 448–461.
14. Qiu J, Terasaki PI, Waki K, Cai J, and Gjertson DW: HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation* 2006;81(12):1658–1661.

Address reprint requests to:
Jose M. Miró
Infectious Diseases Service
Hospital Clinic
Villarroel, 170
08036-Barcelona, Spain
E-mail: jmmiro@ub.edu

Trabajo 6:

Miro JM, Ricart MJ, Trullàs JC et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in an HIV-infected patient treated with raltegravir: case report and literature review. **Transplant Proc 2010;42(9):3887-91.**

Factor de impacto: 0.994, cuarto cuartil

Con este trabajo se responde al objetivo principal número 4 y al objetivo secundario número 2.

Comentario:

En este estudio a partir de la experiencia de un caso aislado de doble trasplante renal y pancreático en un paciente con infección por el VIH, se revisa la escasa experiencia existente en este campo, encontrando hasta la fecha solo 3 casos adicionales.

Por otro lado, se pone de manifiesto que el cambio de régimen antirretroviral en el periodo post-TR por una pauta combinada con raltegravir es segura y eficaz y libre de interacciones farmacológicas con fármacos inmunosupresores. En el caso presentado los niveles plasmáticos y las dosis utilizadas de inmunosupresores fueron similares a les que habitualmente se prescriben en los pacientes sin infección por el VIH.

Ante las experiencias favorables reportadas con el uso de raltegravir incluyendo la de este trabajo, es posible que en un futuro las nuevas familias de antirretrovirales que carecen de potenciales interacciones farmacológicas sean la pauta de elección en el periodo post-TR.



Simultaneous Pancreas-Kidney Transplantation in HIV-infected Patients: A Case Report and Literature Review

J.M. Miro, M.J. Ricart, J.C. Trullas, F. Cofan, C. Cervera, M. Brunet, M. Tuset, C. Manzardo, F. Oppenheimer, and A. Moreno

ABSTRACT

Since the introduction of combined antiretroviral therapy (cART), solid organ transplantation (SOT) has become a therapeutic option for the HIV-positive population. In contrast with liver and kidney transplantation, only three simultaneous pancreas-kidney transplants (SPKT) have been reported among HIV-infected patients. Herein we have reported the first SPKT in an HIV-infected patient in Spain. The pancreas graft failed at 2 weeks and the patient died at 9 months because of a *Pseudomonas aeruginosa* infection. The three recipients reported in the literature lived, despite the failure of both the pancreas and kidney grafts in one subject. Despite the poor outcome of our case, HIV-1 infection was controlled after transplantation (stable CD4⁺ cells and no AIDS-related events), and the kidney graft functioned with no episodes of rejection. The cART regimen used in the pretransplant period was switched at the time of transplantation to raltegravir and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI). Raltegravir has no interactions with immunosuppressive drugs. Target plasma levels of tacrolimus were achieved at a dose similar to that used in HIV-negative transplant recipients. The most adequate antiretroviral regimen for HIV-infected SOT recipients has not yet been established; however, one may consider switching protease inhibitors or non-NRTI-based regimens for a raltegravir-based regimen at the time of transplantation.

UNTIL RECENTLY, HIV infection was a exclusion criterion for solid organ transplantation (SOT). Since the introduction of combined antiretroviral therapy (cART), AIDS-defining events have been decreasing as a cause of death with an increased mortality related to end-stage organ diseases.¹ As transplantation is the only available option for patients with end-stage liver disease, the first experience with SOT among the HIV-infected population was in liver transplantation for cirrhosis.^{2,3} In the last few years, retrospective studies, case reports, and small prospective studies have suggested that kidney transplantation is also feasible among HIV-infected patients with patient and graft survival rates similar to those observed among the non-HIV-infected population.³⁻⁶ There is much less experience with simultaneous pancreas-kidney transplantation (SPKT) in the HIV-infected population. Herein, we report one additional case of SPKT in an HIV-infected patient.

PATIENTS AND METHODS

The SPKT patient met the Spanish criteria for SOT in HIV-infected subjects.⁷ Immediately before the morning dose (C_{12h}), plasma raltegravir concentrations were measured by high-performance

liquid chromatography with fluorescence detection, which was modified⁸ and validated in our laboratory. The estimated glomerular filtration rate was calculated using the Cockcroft-Gault equation.⁹ The surgical technique, immunosuppressive regimen, and posttransplant infection prophylaxis¹⁰ were the same as those for HIV-negative patients undergoing SPKT in our center. Cytomeg-

From the Infectious Diseases Service (J.M.M., C.C., C.M., A.M.), Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain, Renal Transplant Unit (F.C., M.J.R., F.O.), Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain; Internal Medicine Service (J.C.T.), Hospital Sant Jaume, Olot, University of Girona, Girona, Spain; Pharmacology Unit (M.B.) and Pharmacy Department (M.T.), Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain.

Partially supported by the "Red Temática Cooperativa de Grupos de Investigación en Sida del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS)," and grant ISCIII-RETIC RD06/006 from the Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Spain). Dr. J.M. Miró was a recipient of a Research Grant from the "Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)."

Address correspondence to Jose M. Miró, Infectious Diseases Service, Hospital Clinic, Villarroel, 170, 08036-Barcelona, Spain. E-mail: jmmiro@ub.edu

alovirus (CMV) infection was monitored by pp65 antigenemia testing weekly for the first 2 months and twice monthly until 6 months thereafter.

We performed a bibliographic search using the terms “pancreas transplantation” and “HIV” in PubMed and Web of Knowledge to identify published cases or cases presented at international conferences. We found only three cases,^{11–13} and contacted the authors to know the current clinical situation of these patients.

RESULTS

Case Report

A 40-year-old man with hypertension and type I diabetes with complications of retinopathy, polyneuropathy, gastroparesis, and nephropathy was treated with peritoneal dialysis for end-stage diabetic nephropathy from April 1999 to August 2007, when he started hemodialysis. HIV-1 infection was diagnosed in 1999 before initiating dialysis (heterosexual transmission). Until transplantation in 2008, no prior AIDS-defining events had occurred; the CD4⁺ T-cell count was above 400 cells/mm³ and HIV-1 RNA was below 50 copies/mL using various cART regimens (Table 1).

The patient was referred to our center for SPKT that was performed from cadaveric donor in September 2008. Immunosuppressive therapy included tacrolimus (FK; 0.1 mg/kg twice a day), which was later adjusted to maintain trough levels of 10 to 15 ng/mL, enteric-coated mycophenolic acid (MPA; 720 mg twice a day), and corticosteroids: methylprednisolone 500 mg on day 0; 125 mg on day 1, 1 mg/kg on day 2, gradually tapered to 10 mg/d. Two doses of

basiliximab (20 mg) were administered for induction. Both donor and recipient showed positive CMV immunoglobulin G antibodies. Antiretroviral drugs were started 13 days after surgery with T20 switched to RAL. Plasma C_{12h} RAL concentrations determined at 2 and 4 months after surgery were 200 and 800 ng/dL, respectively. After confirming that both donor and recipient had negative HLA-B57*01, tenofovir was replaced with abacavir at 4 weeks after surgery. Ranitidine (and occasionally omeprazole) were used as antiulcer drugs.

Two weeks after transplantation, the pancreas graft, which had failed due to venous thrombosis, was removed. Perioperative complications included an intra-abdominal abscess with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*, complicated with an enterocutaneous fistula. Four months after transplantation, the patient presented with fever and leukopenia, negative pp65 CMV antigenemia and positive plasma CMV viral load of 4729 copies/mL, requiring treatment with intravenous ganciclovir for 3 weeks. His clinical condition improved as the CMV syndrome resolved. Despite long-term antibiotic therapy (intravenous amikacin and colistin), and repeated surgical interventions to drain the abscesses, the patient succumbed 9 months after transplantation because of *P aeruginosa* bloodstream infection with multiple organ failure. Autopsy was not performed.

Despite the fatal outcome, no AIDS-related events happened. HIV-1 RNA was suppressed with antiretroviral treatment, and the renal graft functioned without rejection episodes (Table 1).

Table 1. Antiretroviral Treatment, Virological/Immunologic Status, and Graft Function Before and After Pancreas-Kidney Transplantation

Time Before and After Transplantation	Antiretroviral Drugs	CD4 Cells/mm ³ (%)	HIV-RNA (copies/mL)	FK Median Dose (mg/d)	FK Median Levels* (ng/mL)	RAL Levels (ng/mL)	Creatinine (mg/dL)	GFR (ml/min)
4 y BT	3TC 150 mg QD; D4T 20 mg QD; NVP 200 mg BID	279 (NA)	<39	—	—	—	NA	NA
20 mo BT	ABC 300 mg BID; D4T 20 mg QD; T20 90 mg BID	525 (25%)	54	—	—	—	9.07	13
12 mo BT	3TC 150 mg QD; TDF 300 mg/week; T20 90 mg BID	549 (34%)	<39	—	—	—	NA	NA
6 mo BT		710 (31%)	<39	—	—	—	10.68	12
3 mo BT		541 (28%)	<39	—	—	—	13.38	9.5
1 mo BT		787 (35%)	<39	—	—	—	9.3	13
Transplantation		523 (35%)	<39	—	—	—	12.55	10
1 mo AT	3TC 100–150 mg QD; TDF 300 mg/48–72 h; RAL 400 mg BID	261 (27%)	239	4.1	19.2	—	2.5	44
2 mo AT	3TC 300 mg QD; ABC 600 mg QD; RAL 400 mg BID	243 (30%)	<39	2.8	10.0	200	1.3	84
3 mo AT		266 (29%)	<39	3.7	8.9	—	1.01	108
4 mo AT		168 (21%)	<39	1.9	6.4	800	0.68	161
5 mo AT		168 (24%)	<39	2.5	7.7	—	1.09	100
6 mo AT		184 (27%)	<39	1.8	8.5	—	0.7	156
7 mo AT		194 (26%)	<39	2.5	6.45	—	1.3	84
8 mo AT		201 (25%)	<39	2.0	5.7	—	0.97	113
9 mo AT		NA	NA	2.5	10.6	—	1.18	93

ABC, abacavir; AT, after transplantation; BT, before transplantation; D4T, stavudine; FK, tacrolimus; GFR, glomerular filtration rate; NA, not available; NVP, nevirapine; RAL, raltegravir; TDF, tenofovir; T20, enfuvirtide; 3TC, lamivudine; QD, every day; BID, twice a day.

*FK levels: 10–15 ng/mL during the first 2 weeks and 5–10 ng/mL thereafter.

Literature Review

The characteristics of the three cases of SPKT reported in this setting are presented in Table 2.¹¹⁻¹³ All patients were alive after a mean follow-up of 59 months. In two cases, both grafts were functioning after 27 and 42 months follow-up. In the third case, the kidney and the pancreas failed at 49 and 96 months after SPKT, respectively. All three patients were young (mean age = 39 years) with well-controlled HIV infections under cART in two cases.¹³ None of the cART regimens included RAL. The remaining patient was a long-term nonprogressor who never received cART.^{11,12} All patients received similar immunosuppressive drugs: calcineurin inhibitors, MPA, and corticosteroids.

DISCUSSION

We present the first SPKT performed in an HIV-1-infected patient in Spain. Although HIV-1 infection was adequately controlled under an RAL-based regimen, the patient died as a consequence of nosocomial infectious complications by *P aeruginosa*. The patient did not develop any AIDS-defining events during the follow-up. HIV-1 viral load was always below the detection level; CD4⁺ T-cell counts remained stable at about 200 cells/mm³. Furthermore, the renal graft functioned without rejection episodes.

The three previously reported SPKT¹¹⁻¹³ are all alive after a mean follow-up of almost 5 years. All patients received similar immunosuppressive drugs with calcineurin inhibitors, MPA, and corticosteroids. In one patient^{11,12} the kidney and pancreas failed at 4 and 8 years, respectively. In the other two cases, the grafts were functioning. Our patient was under treatment with tenofovir, lamivudine, and enfuvirtide before transplantation. We replaced tenofovir with abacavir to avoid potential tenofovir nephrotoxicity,^{14,15} and we switched subcutaneous enfuvirtide for RAL to simplify the cART treatment, as a previous study showed that enfuvirtide could be safely switched to RAL for treatment-experienced patients on stable, virologically suppressive, enfuvirtide-containing regimen.¹⁶

An important challenge in HIV-infected patients is the management of drug interactions between antiretrovirals and immunosuppressants. Drug interactions may require dosing modifications to maintain appropriate levels. Over- or underdosing carries the risk of toxicity, transplant rejection, or HIV rebound. Cyclosporine (CsA), FK, and sirolimus (SRL) are metabolized in the liver by cytochrome p450 (CYP450), whereas MPA undergoes liver glucuronidation. Antiretroviral drugs can act as inhibitors or inducers of these enzyme systems. When they act as inhibitors (protease inhibitors [PI]), they increase the concentrations of CYP450-metabolized immunosuppressants, causing toxicity. When they act as inducers nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI), they reduce drug levels and can trigger rejection. For this reason, therapeutic drug monitoring is mandatory in these patients.

In one of the largest reports on the subject, Frassetto et al¹⁷ described the pharmacokinetics and dosing mod-

Table 2. Simultaneous Pancreas-Kidney Transplants Performed in HIV-1-Infected Patients

Author ^(Ref.)	Year	Age/ Gender	Risk Factor for HIV	CD4 ⁺ /VL at Tx	Immunosuppressive Regimen		c-Art	Graft Function			Follow-up [†]	Clinical Status
					Induction	Maintenance		Pancreas	Kidney	Rejection		
Toso et al ^{11,12}	2000	39/F	Transfusion	1826/<39	BAS	CsA; MPA; FK	Not required (LTNP); 3TC	Back on insulin at 96 mo	Back on dialysis at 49 mo	Chronic rejection	107	Alive
Grossi et al ¹³	2006	35/M	Sexual	470/<50	BAS	MPA; St; FK	EFV; NFV; ABC	Functioning	Normal	Acute (mild)	42	Alive
Grossi et al ¹³	2007	44/M	VDU	470/<50	BAS	MPA; St; FK	3TC; Fos-AMP/r; ABC	Functioning	Normal	No	27	Alive
Present case	2008	40/M	Sexual	523/<39	BAS	MPA; St	3TC; RAL	Transplant removed (15 d)	Normal	No	9	Dead

ABC, abacavir; BAS, basiliximab; c-Art, combined antiretroviral therapy; CD4⁺ CD4 cell count (cells/mm³); St, corticosteroids; CsA, cyclosporine; EFV, efavirenz; FK, tacrolimus; Fos-AMP/r, fosamprenavir/ritonavir; IVDU, intravenous drug use; LTNP, long-term nonprogressor; MPA, mycophenolic acid.

^{*}Age in years.

[†]Follow-up in months.

ifications in 35 HIV-infected SOT patients: 20 kidney, 13 liver, and 2 kidney-liver. Patients using PI showed much higher CsA, FK, and SRL levels than those on NRTI alone; dose reductions or increases in the dosing interval were required. Patients on efavirenz required higher doses of CsA than those using other antiretroviral drugs. In addition, clinical experience indicated that patients on PI require only 1 to 2 mg of FK per week to maintain therapeutic levels.¹⁸ In the present case, daily doses of FK were similar to those in the HIV-negative population (2.0–2.5 mg/d).

To avoid these interactions, the use of novel classes of antiretroviral drugs, such as HIV-1 entry inhibitors (enfuvirtide [fusion inhibitor] or maraviroc [CCR5 inhibitor]) or HIV-1 integrase inhibitors (RAL)^{14,15} with no interactions with immunosuppressants at the CYP450 level, must be considered for HIV-positive transplant recipients. Although the use of enfuvirtide combined with two NRTI has been reported in liver transplant recipients,¹⁹ orally administered drugs are more convenient. RAL, in contrast with other classes of antiretroviral drugs, is not a substrate of CYP450; it is primarily metabolized in the liver via glucuronidation.²⁰ The use of RAL in this context was initially reported in one patient who developed renal toxicity associated with a calcineurin inhibitor after liver transplantation,²¹ although serum RAL levels were not reported. The largest experience with RAL has been reported by Tricot et al²²; 13 HIV-infected transplant recipients (eight liver and five kidney) had cART switched to RAL plus two NRTIs. In this article, HIV-1 infection remained controlled in all cases; no episodes of acute rejection developed and drug tolerability was excellent. Plasma RAL trough levels in our case were 200 and 800 ng/mL, which were high, but within the range of the pharmacokinetic study performed by Tricot et al in which trough levels ranged from 204 to 890 ng/mL as a result of the use of proton pump inhibitors. In one study with healthy volunteers, plasma concentration of RAL increased with coadministration of omeprazole. This could have been due to an increase in the bioavailability of RAL attributable to increased gastric pH.²³ Despite this, these trough levels are at least 10 to 15 times above the in vitro IC₉₅ of RAL (15 ng/mL) for wild-type HIV-1 strains.²⁰

In conclusion, SKPT in HIV-infected patients is feasible, although larger studies are required to recommend this therapeutic option.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to Prof. Paolo Grossi (Infectious and Tropical Diseases Department, University Hospital "Ospedale di Circolo-Fondazione Macchi," Varese, Italy), Dr. Christian Toso (Transplantation Unit, Visceral and Transplant Surgery, University Hospitals, Geneva, Switzerland), Dr. Laureano Fernandez-Cruz (Department of Abdominal Surgery, Hospital Clinic-IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Spain), Dr. Esperanza Merino (Infectious Diseases Service, University Hospital of Alicante, Alicante, Spain), and Dr. Francisco Javier Pérez Contreras (Nephrol-

ogy Service, University Hospital of Alicante, Alicante, Spain) for updating the clinical data of their cases. We are also indebted to Thomas O'Boyle for his assistance with the English version of the manuscript.

REFERENCES

1. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al: Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 16:1663, 2002
2. Miro JM, Aguero F, Laguno M, et al: Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection. *J HIV Ther* 12:24, 2007
3. Roland ME, Barin B, Carlson L, et al: HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant* 8:355, 2008
4. Qiu J, Terasaki PI, Waki K, et al: HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation* 81:1658, 2006
5. Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, et al: Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int* 67:1622, 2005
6. Gruber SA, Doshi MD, Cincotta E, et al: Preliminary experience with renal transplantation in HIV+ recipients: low acute rejection and infection rates. *Transplantation* 86:269, 2008
7. Miro JM, Torre-Cisnero J, Moreno A, 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* 23:353, 2005
8. Poirier JM, Robidou P, Jaillon P: Quantification of the HIV-integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in human plasma by high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J Chromatography B Analyt Technol Biomed Life Sci* 867:277, 2008
9. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31, 1976
10. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Perez-Saenz JL, et al: Infectious disease assessment in solid organ transplant candidates. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 20:448, 2002
11. Toso C, Berney T, Oberholzer J, et al: Kidney-pancreas transplantation in a long-term non-progressor HIV-infected recipient. *Am J Transplant* 3:631, 2003
12. Müller NJ, Furrer H, Kaiser L, et al: HIV and solid organ transplantation: the Swiss experience. *Swiss Med Wkly* 136:194, 2006
13. Grossi PA, Donati D, Gasperina DD, et al: Kidney, Kidney-Pancreas and Liver-Kidney Transplantation in HIV Infected Individuals: The Italian Experience. Presented at the 8th American Transplant Congress Conference. June 2008, Toronto, Canada. Abstract number 1594
14. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. November 3, 2008; p 1. Available at: www.AIDSinfo.nih.gov. Accessed July 18, 2009
15. Expert Panel from Gesida and National AIDS Plan. Recommendations from the GESIDA/Spanish AIDS Plan regarding antiretroviral treatment in adults with human immunodeficiency virus infection (update February 2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 27:222, 2009
16. Towner W, Klein D, Kerrigan HL, et al: Virologic outcomes of changing enfuvirtide to raltegravir in HIV-1 patients well controlled on an enfuvirtide based regimen: 24-week results of the CHEER study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 51:367, 2009
17. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, et al: Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 7:2816, 2007
18. Barrail-Tran A, Furlan V, Blouin P, et al: Effect of coadministered boosted protease inhibitors regimen on tacrolimus

blood concentration in 3 kidney transplanted HIV-infected patients [abstract 58]. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, April 16–18, 2007

19. Teicher E, Vittecoq D, Taubert AM, et al: Liver transplantation in HIV-coinfected patients treated with enfuvirtide. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Denver, CO, USA. February 5–8, 2006; Abstract 874

20. Hicks C, Gulick RM: Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin Infect Dis* 48:931, 2009

21. Moreno A, Bárcena R, Quereda C, et al: Safe use of raltegravir and sirolimus in an HIV-infected patient with renal impairment after orthotopic liver transplantation. *AIDS* 22:547, 2008

22. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, et al: Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant* 9:1, 2009

23. Iwamoto M, Wenning LA, Nguyen BY, et al: Effects of omeprazole on plasma levels of raltegravir. *Clin Infect Dis* 48:489, 2009

Trabajo 7:

Trullàs JC, Miró JM, Barril G et al. Transplante renal en pacientes con infección por el VIH. **Enferm Infecc Microbiol Clin. 2005;23(6):363-74.**

Factor de impacto: 1.393, cuarto cuartil

Trabajo 8:

Trullàs JC, Cofan F, Tuset M et al. Renal Transplantation in HIV-infected patients. **Kidney Int 2011;79(8):825-42.**

Factor de impacto: 6.193, primer decil

Trabajo 9:

F Cofan, JC Trullàs, C Cervera, F Oppenheimer, A Moreno, JM Campistol, JM Miró. Are HIV-Infected Donors Suitable for Renal Transplantation? **Transplantation 2011;91(4):e22-3.**

Factor de impacto: 3.498, primer decil

Comentario:

A pesar de que estos trabajos no son originales de investigación, pareció oportuna su inclusión como "artículos relacionados" con la tesis doctoral. Los dos primeros trabajos nos ofrecen una extensa revisión de la experiencia publicada en la literatura respecto al TR en pacientes con infección por el VIH y el tercer trabajo es una carta de opinión sobre un tema científico-ético todavía no resuelto como es el uso de órganos procedentes de donantes con infección por el VIH para el TR en receptores también con infección por el VIH.

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.
Villarroyal, 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 acertaban 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 serie 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 jiroveci</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 jiroveci* 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 T		
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 transcripción 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. Buirra; *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, Tolckoff-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, Benthold 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, Benthold 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

Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update

Joan C. Trullas¹, Federico Cofan², Montse Tuset³, María J. Ricart², Mercedes Brunet⁴, Carlos Cervera⁵, Christian Manzano⁵, María López-Diequez⁵, Federico Oppenheimer², Asuncion Moreno⁵, Josep M. Campistol² and Jose M. Miro⁵

¹Internal Medicine Service, Hospital Sant Jaume Olot (Girona), Universitat de Girona, Girona, Spain; ²Renal Transplant Unit, Hospital Clinic-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ³Pharmacy Department, Hospital Clinic-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; ⁴Toxicology Department, Hospital Clinic-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain and ⁵Infectious Diseases Service, Hospital Clinic-IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

The prognosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection has improved in recent years with the introduction of antiretroviral treatment. While the frequency of AIDS-defining events has decreased as a cause of death, mortality from non-AIDS-related events including end-stage renal diseases has increased. The etiology of chronic kidney disease is multifactorial: immune-mediated glomerulonephritis, HIV-associated nephropathy, thrombotic microangiopathies, and so on. HIV infection is no longer a contraindication to transplantation and is becoming standard therapy in most developed countries. The HIV criteria used to select patients for renal transplantation are similar in Europe and North America. Current criteria state that prior opportunistic infections are not a strict exclusion criterion, but patients must have a CD4+ count above 200 cells/mm³ and a HIV-1 RNA viral load suppressible with treatment. In recent years, more than 200 renal transplants have been performed in HIV-infected patients worldwide, and mid-term patient and graft survival rates have been similar to that of HIV-negative patients. The main issues in post-transplant period are pharmacokinetic interactions between antiretrovirals and immunosuppressants, a high rate of acute rejection, the management of hepatitis C virus coinfection, and the high cardiovascular risk after transplantation. More studies are needed to determine the most appropriate antiretroviral and immunosuppressive regimens and the long-term outcome of HIV infection and kidney graft.

Kidney International advance online publication, 19 January 2011; doi:10.1038/ki.2010.545

KEYWORDS: drug interactions; hepatitis C; HIV infection; immunosuppression; kidney failure; kidney transplantation

Correspondence: Jose M. Miro, Universitat de Barcelona, Infectious Diseases Service, Hospital Clinic, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain.
E-mail: jmmiro@ub.edu

Received 10 July 2010; revised 23 November 2010; accepted 7 December 2010

A few years ago, human immunodeficiency virus (HIV) infection was an absolute contraindication for solid organ transplantation. Concerns that post-transplant immunosuppression could result in accelerated HIV disease and increased risk for opportunistic infections meant that HIV-infected patients were not candidates for transplantation. Since the introduction of combined antiretroviral treatment (cART) in 1996, the natural history of HIV-infected patients has changed dramatically. Although AIDS-defining events have decreased steadily as a cause of death, there has been an increase in mortality from non-AIDS-related infections and late-stage organ diseases.¹ The first experiences for solid organ transplantation in HIV-infected patients were liver transplants in patients with hepatitis C virus (HCV) coinfection and hepatic cirrhosis.² In the case of end-stage renal disease (ESRD), renal replacement therapies (hemodialysis and peritoneal dialysis) are an alternative to renal transplantation. This is one of the reasons why renal transplantation was not initially considered a therapeutic option for HIV-infected patients with ESRD. However, at present, renal transplantation is a valid option in adequately selected HIV-infected patients with ESRD under dialysis or pre-emptively before starting dialysis.³ We present the state of the art of renal transplantation in HIV-infected patients, focusing on clinical aspects, therapeutic strategies (immunosuppressive and antiretroviral treatments), ethical issues, comorbidity, and challenges that have to be faced in the coming years.

ETIOLOGY OF KIDNEY DISEASE IN HIV-INFECTED PATIENTS

Nephropathy is a common finding in patients with HIV infection and can present as acute or chronic kidney disease. Acute renal failure can be produced by the toxic effects of antiretroviral therapy (for example, tenofovir, indinavir) or nephrotoxic antimicrobial agents used in the treatment of opportunistic infections (for example, aminoglycosides, amphotericin, foscarnet, trimethoprim-sulfamethoxazole, acyclovir).^{4,5}

The etiology of kidney disease is multifactorial: immune-mediated glomerulonephritis, HIV-associated nephropathy

(HIVAN), drug-induced renal disease, nonreversible acute renal failure, or thrombotic microangiopathy. Moreover, long-term survival and an increase in cART-induced metabolic alterations will possibly cause an increase in diabetes and hypertensive renal diseases.⁵

Classic HIVAN presents histologically as collapsing focal segmental glomerulosclerosis and clinically as severe proteinuria, renal failure, and rapid progression to ESRD. It is the most common cause of ESRD in untreated HIV-infected black individuals who develop renal disease. It primarily occurs in patients of African descent, suggesting a genetic predisposition to the disease. Risk factors for its development include a CD4 + T-cell count <200 cells/mm³ and a high HIV-RNA viral load. Characteristic histological findings include collapsing focal and segmental glomerulosclerosis, tubular epithelial atrophy with microcystic dilatation of the tubules, and lymphocytic interstitial infiltration. Viral infection of renal cells seems to have an important role in the pathogenesis of HIVAN. Without adequate treatment, the prognosis of HIVAN is poor. Although there are strong observational data supporting a role for cART in the treatment of HIVAN, no prospective, randomized, controlled trials have been performed to support it. In addition, performance of a randomized trial in this disorder seems unlikely, as it generally affects individuals with uncontrolled HIV infection who require treatment.⁵⁻⁷

ESRD AND RENAL REPLACEMENT THERAPY IN HIV-INFECTED PATIENTS

The global incidence and prevalence of ESRD in HIV-infected patients is unknown, with only some information available in selected cohorts of black individuals.⁸ Most studies have focused on chronic kidney disease, although there is much less information on advanced stages of kidney disease. A recent EuroSIDA survey revealed a prevalence of 0.46% (95% confidence interval, 0.38–0.54%) among the HIV-infected population with ESRD in Europe.⁹

Prevalence of HIV infection in dialysis units in the United States, Europe, and other regions

Prevalence of HIV infection in dialysis units varies widely between countries and even within the same country (Table 1). In the United States, the number of infected patients has increased during the past decade. In 2002, 1.5% (range 0.3–1.5%) and 0.4% (range 0.4–0.8%) of patients were reported to have HIV infection and AIDS, respectively.¹⁰

In Europe,¹¹⁻¹⁷ the overall prevalence of HIV infection in dialysis units was 0–5% in 1980.¹¹ In the early 1990s, the European Renal Association-Dialysis and Transplant Association created a European registry including 152,658 patients under dialysis; the prevalence of HIV infection was 0.12%.¹² In the cART era, information on prevalence in European countries is scarce, with the exception of small isolated studies from France^{14,15} and Spain.^{16,17}

Other than three small-scale studies from the pre-cART era, there is little information from other world regions.¹⁸⁻²⁰

Table 1 | Prevalence of HIV infection in dialysis centers in the United States, Europe, and other regions

Country (reference)	Year	Total number of patients on dialysis	Prevalence of HIV infection (%)
United States ¹⁰	1985	ND	0.3
	2002	263,820	1.5
Europe ^{11,12}	1984–1986	> 4000	0–5
	1990	152,658	0.12
Italy ¹³	1990	21,500	0.11
	1995	27,000	0.13
France ^{14,15}	1997	22,707	0.36
	2002	27,577	0.67
Spain ^{16,17}	2004	4962	1.15
	2006	14,876	0.54
Egypt ¹⁸	1991	5000	1.64
Japan ¹⁹	1986	1314	0
Brazil ²⁰	1986	132	14

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; ND, no data available.

Survival of HIV-infected patients receiving renal replacement therapy

Survival of HIV-infected patients receiving dialysis has increased in the last two decades. Early studies from the 1980s reported that survival in patients with newly diagnosed AIDS and ESRD initiating hemodialysis was poor. Most of these patients had advanced HIV disease that was often accompanied by other opportunistic diseases.²¹ Outcome has improved dramatically, and the mortality rate is now approaching that for ESRD in the general population.²² A recent study reported survival rates at 1, 3, and 5 years for HIV-infected patients on dialysis of 95.2, 71.7, and 62.7%, respectively; these were significantly lower than those of a matched HIV-negative cohort of dialysis patients.²³ Different factors have contributed to improved survival, the most relevant being the introduction of cART and treatment of opportunistic infections, as well as enhanced dialysis procedures. Some predictors of survival have been established in recent studies. The risk factors for mortality in the HIV-infected dialysis population are a lower CD4 + T-cell count, a higher viral load, the absence of cART, and a history of opportunistic infections.²³⁻²⁵ In addition, underexposure or inadequate dose adjustment of cART in patients who have impaired renal function and/or are receiving dialysis may contribute to excess mortality among HIV-infected patients.²⁶ Despite this overall improvement in survival in recent years, a study including cohorts comprising black individuals reported poor survival in the pre-cART and in the cART era, as a consequence of inadequate HIV treatment in those patients (nearly half of patients initiating dialysis in the cART era were not receiving antiretroviral drugs).⁸

HIV-INFECTED PATIENTS ON THE RENAL TRANSPLANT WAITING LIST

Criteria for including HIV-infected patients on the transplant waiting list

Most transplant groups from Europe and North America have been working toward harmonizing criteria for solid

Table 2 | HIV criteria for renal transplantation in Spain, Italy, the United Kingdom, and the United States

	Spain ²⁹	Italy ³¹	United Kingdom ³⁰	United States ^a (ref. 28)
Opportunistic infections	Some ^b	None in the previous year	None after cART-induced immunological reconstitution	Some ^c
Neoplasm	No	No		No
CD4+ T-cell count (cells/mm ³)	> 200	> 200	> 200	> 200
Plasma HIV-1 RNA viral load BDL on cART	Yes	Yes	Yes	Yes

Abbreviations: BDL, below detection level; cART, combined antiretroviral treatment; HIV, human immunodeficiency virus.

^aCooperative Clinical Trials in Adult Transplantation criteria.

^bPrevious tuberculosis, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia (PCP), or esophageal candidiasis are not exclusion criteria.

^cPCP and esophageal candidiasis are not exclusion criteria.

organ transplantation in HIV-infected patients.^{27–31} These criteria are summarized in Table 2.

- **Clinical criteria:** Ideally, no patients should have had AIDS-defining diseases, as this may lead to a greater risk for reactivation. However, some opportunistic infections (tuberculosis, esophageal candidiasis, and *Pneumocystis jiroveci* pneumonia) have been withdrawn as exclusion criteria, because they can be treated effectively and prevented.
- **Immunological criteria:** All groups have agreed that the CD4 + T-cell count should be >200 cells/mm³ for renal transplantation, because most opportunistic infections appear when the CD4 + T-cell count is below this cutoff.
- **Virological criteria:** The ideal situation is one in which the patient tolerates cART before transplant with an undetectable HIV viral load in plasma by ultrasensitive techniques (<50 copies/ml). In some cases (for example, patients who remain viremic with antiretroviral medication), it is essential to carry out antiretroviral sensitivity testing to ascertain the real therapeutic options. Some patients do not have an indication for cART, as they are long-term non-progressors or do not fulfill the immunological or clinical criteria to start treatment and, therefore, have viremia that is detectable in plasma. In this setting, it is unknown whether and when (pre- or post-transplant) it would be beneficial to initiate cART, so that an undetectable viral load can be reached.
- **Other criteria:** The candidate must have a favorable psychiatric evaluation. Patients who actively consume drugs or alcohol will be excluded. In Spain, a consumption-free period of 2 years is recommended for heroin and cocaine and 6 months for other drugs (for example, alcohol). Patients who are on stable methadone maintenance programs are not excluded. Finally, patients must show an appropriate degree of social stability to ensure adequate care in the post-transplant period.

Factors associated with failure to include HIV-infected kidney transplant candidates on the transplant list

There is less information on the evaluation of HIV-infected patients for transplantation. The largest study performed to date retrospectively reviewed 309 potentially eligible HIV-infected patients who had been evaluated for renal

transplantation. Only 20% were included on the list or underwent transplant compared with 73% in HIV-negative patients evaluated during the same period. The most common factors associated with failure to complete transplant evaluation are: CD4 + T-cell count and viral load data not provided at initial evaluation (35%), CD4 + T-cell count and viral load not meeting the eligibility criteria (21%), and other factors including black race (black HIV-infected patients seem less likely to complete the transplant evaluation, a pattern that has also been observed in the general transplant population³²) and a history of illicit drug use.³³

In Europe, recent data from the EuroSIDA cohort study evaluated this issue among 88 HIV-infected ESRD patients. Criteria related to poor control of HIV infection (low CD4 + T-cell count or detectable viral load) were reported in 30% of cases and the remaining two-thirds of patients were excluded, usually because of cardiovascular diseases or diabetes.⁹

EXPERIENCE IN RENAL TRANSPLANTATION IN HIV-INFECTED PATIENTS

Experience in the pre-cART era (before 1996)

Between 1980 and 1990, a total of 39 HIV-infected kidney recipients (case reports and case series with a small number of patients) were documented (Table 3).^{34–54} After a mean follow-up of 48 months (range 8–109), 21 patients died (53.8%). This early experience was discouraging. Most cases acquired HIV infection by transplantation or by blood transfusion or through blood products received during or shortly after transplantation. Transplant recipients with untreated or unrecognized HIV infection often had rapid progression of opportunistic infections and poor outcomes. The development of a screening test for HIV antibodies in 1984 and its mandatory use before blood and organ donation since 1985 proved crucial in preventing further spread of the disease by medical intervention.³⁴

Swanson *et al.*⁵⁵ performed a retrospective study of a historical cohort of 63,210 cadaveric kidney recipients with valid HIV serology entries in the USRDS (United States Renal Data System) from 1987 to 1997. At the time of their procedure, 32 patients (0.05%) were HIV infected. The 5-year patient and graft survival rates were significantly reduced in HIV-infected recipients (71 and 44%, respectively) in comparison with the USRDS population (78 and 61%, respectively) (Table 4). In the multivariate analysis,

Table 3 | Renal transplantation in the pre-cART period (before 1996)^a

Author (reference)	Year	Number	Donor	Follow-up ^b	Fatal outcome ^c
Feduska <i>et al.</i> ³⁶	1980	2	Cadaver	44.5	2 (100%)
Kumar <i>et al.</i> ³⁷	1982	1	LD	8	1 (100%)
Imbasciati <i>et al.</i> ³⁸	1982	1	Cadaver	50	1 (100%)
Milgrom <i>et al.</i> ³⁹	1982	1	Cadaver	19	1 (100%)
Lang <i>et al.</i> ⁴⁰	1983	1	Cadaver	17	0
Poli <i>et al.</i> ⁴¹	1983–1985	8	Cadaver	51	3 (37.5%)
Erice <i>et al.</i> ⁴²	1983–1984	2	Cadaver	74.5	0
Prompt <i>et al.</i> ⁴³	1984	2	Cadaver	26.5	2 (100%)
L'age-Stehr <i>et al.</i> ⁴⁴	1984	1	Cadaver	74	1 (100%)
Schwartz <i>et al.</i> ⁴⁵	1983–1984	4	Cadaver	69.2	2 (50%)
Margreiter <i>et al.</i> ⁴⁶	1984	1	Cadaver	69	0
Briner <i>et al.</i> ⁴⁷	1984	1	Cadaver	48	1 (100%)
Ahuja <i>et al.</i> ⁴⁸	1984	1	Cadaver	109	1 (100%)
Simonds <i>et al.</i> ⁴⁹	1985	2	Cadaver	23	2 (100%)
Bowen <i>et al.</i> ⁵⁰	1986	1	Cadaver	31	0
Ward <i>et al.</i> ⁵¹	1986	1	Cadaver	31	0
Kerman <i>et al.</i> ⁵²	1987	2	Cadaver	27.5	1 (50%)
Carbone <i>et al.</i> ⁵³	1988	2	1 Cadaver/1 LD	31.5	2 (100%)
Tzakis <i>et al.</i> ⁵⁴	1981–1990	5	Cadaver	33	1 (20%)
Global	1980–1990	39	37 Cadaver/2 LD	48 (8–109)	21 (53.8%)

Abbreviations: cART, combined antiretroviral treatment; LD, living donor.

^aAdapted from Schwarz *et al.*³⁴ and Trullas *et al.*³⁵

^bMean time in months.

^cNumber (percentage).

Table 4 | Patient and graft survival rates in HIV-positive renal transplant recipients. Differences between pre-cART and cART era

	Pre-cART era, 1987–1997 ^a			cART era, 2003–2009 ^b			
	5-year survival rates			1/3-year survival rates			
	USRDS (n=63,210)	HIV + (n=32)	P-value	SRTR (age ≥ 65) ^c	SRTR (overall) ^c	HIV + (n=150)	P-value
Patient survival	78%	71%	<0.05	91.8/79.5%	96.2/90.6%	94.6/88.2%	NS
Graft survival	61%	44%	<0.05	88.3/74.4%	92.5/82.8%	90.4/73.7%	NS
Acute rejection	48.4%	50%	—	12.3% ^d	31/41%	—	—

Abbreviations: cART, combined antiretroviral treatment; HIV, human immunodeficiency virus; NS, non significant; SRTR, US Scientific Registry of Transplant Recipients; USRDS, United States Renal Data System.

^aSwanson *et al.*⁵⁵

^bStock *et al.*⁷⁴

^cSRTR survival estimates for older kidney transplant recipients (age ≥ 65 years) and for all kidney transplant recipients.

^dSRTR 1-year acute rejection rate (SRTR 3-year acute rejection rate not available).

HIV-positive status was independently associated with patient mortality and decreased graft survival.

Experience in the cART era (1996–2010)

In the last few years, retrospective studies, case reports, and small prospective studies have shown more encouraging results, suggesting that renal transplantation is feasible in adequately selected HIV-infected patients. Patient survival and renal allograft survival are similar to those of non-HIV-infected patients (Table 5).^{9,56–74}

One of the largest and first experiences in renal transplantation in HIV-infected patients was reported by Kumar *et al.*⁶⁵ and included 40 patients. The 1- and 2-year patient survival rates were 85 and 82%, and graft survival rates were 75 and 71%, respectively. Plasma HIV-1 RNA remained undetectable and CD4+ T-cell counts remained >400 cells/mm³ with no evidence of AIDS for up to 2 years. Acute rejection was frequent (22%).

Roland *et al.*⁶⁶ describe the preliminary results of a prospective cohort including 18 kidney transplants followed over 3 years. Patient survival was 94% and graft survival was 83%. These results were similar to those of the general transplant population. The CD4+ T-cell counts and HIV-RNA levels remained stable. It is important to notice the high incidence of acute renal rejection at 1 and 3 years (52 and 70%, respectively). In contrast, Gruber *et al.*⁶⁷ recently reported their experience with 8 HIV-infected renal transplant recipients; the graft and patient survival rates at 1 year were 88 and 100%, respectively, and the acute rejection rate was 13%.

The results of the largest prospective, nonrandomized trial of kidney transplantation in HIV-infected patients have recently been published. A total of 150 HIV-infected kidney transplant recipients were followed for up to 3 years at 19 US transplantation centers. The patient and graft survival rates at 3 years were 88.2 and 73.7%, respectively. These rates were

Table 5 | Renal transplantation in the cART period (1997–2010)

Author (reference)	Year	N	Donor	Follow-up ^a	Acute rejection ^b	Graft survival	Patient survival
Abbott <i>et al.</i> ⁵⁶	1996–2001	47	Cadaver	31	ND	98%	96%
Qiu <i>et al.</i> ⁵⁷	1997–2004	38	ND	60	0	76%	91%
Kuo <i>et al.</i> ⁵⁸	1999–2000	2	ND	6	ND	ND	100%
Stock <i>et al.</i> ⁵⁹	2000	6	4 Cadaver/2 LD	10	4	100%	100%
Roland <i>et al.</i> ⁶⁰	2002	26	ND	10	10 (38)	88%	92%
Toso <i>et al.</i> ⁶¹	2000	1 ^c	Cadaver	84	0	100%	100%
Kumar <i>et al.</i> ⁶²	2002	12	ND	12	4 (33)	100%	100%
Stock <i>et al.</i> ⁶³	2003	10	6 Cadaver/4 LD	16	5 (50)	100%	100%
Mazuecos <i>et al.</i> ⁶⁴	2001–2005	10	Cadaver	16	4 (40)	90%	100%
Kumar <i>et al.</i> ⁶⁵	2001–2004	40	36 Cadaver/4 LD	24	9 (22)	71%	82%
Roland <i>et al.</i> ⁶⁶	2000–2003	18	10 Cadaver/8 LD	36	12 (70)	83%	94%
Gruber <i>et al.</i> ⁶⁷	2004–2007	8	7 Cadaver/1 LD	15	1	88%	100%
Muller <i>et al.</i> ⁶⁸	ND	2	Cadaver	13	1	100%	100%
Ballarin <i>et al.</i> ⁶⁹	2007	1 ^d	1 Cadaver	12	0	100%	100%
Trullas <i>et al.</i> ⁷⁰	2005–2006	3	3 Cadaver	24	2	100%	100%
Mazuecos ⁷¹	2001–2009	20	ND	38	8 (40)	74%	95%
Trullas <i>et al.</i> ⁹	2000–2004	26 ^e	21 Cadaver/1 LD	ND	8 (30)	77%	100%
Billault <i>et al.</i> ⁷²	ND	7	Cadaver	12	0	100%	100%
Touzot <i>et al.</i> ⁷³	2005–2009	27	25 Cadaver/2 LD	29	4 (15%)	96%	98%
Stock <i>et al.</i> ⁷⁴	2003–2009	150	102 Cadaver/48 LD	20.4	41% ^f	73.7% ^g	88.2% ^g

Abbreviations: cART, combined antiretroviral treatment; LD, living donor; ND, no data available.

^aMean time in months.

^bNumber (percentage when $N \geq 4$).

^cPancreas–kidney transplant.

^dKidney–liver transplant.

^eData available for 22 patients.

^fCumulative incidence of rejection at 3 years (49 (33%) patients had 67 acute rejection episodes).

^gThree-year survival rates.

generally between the reported rates in the national database for older kidney-transplant recipients (≥ 65 years of age) and for all kidney-transplant recipients (Table 4).⁷⁴

European experience

In Europe, experience on renal transplantation is scarce. The first report was from Toso *et al.*,⁶¹ who described a combined kidney–pancreas transplant in an HIV-infected recipient in Switzerland. This experience was later extended by Müller *et al.*,⁶⁸ with two kidney and five liver transplants. Ballarin *et al.*⁶⁹ reported the first case of combined kidney–liver transplant in an HCV/HIV-coinfected patient with hemophilia A. However, the first series of renal transplantation in a European country included 10 transplants performed in Spain between 2001 and 2004.⁶⁴ The same authors recently updated these results comparing the outcome of 20 HIV-infected kidney recipients with 40 matched HIV-negative patients and found similar patient survival but worse graft survival in the HIV-infected group.⁷¹

We reported our experience with three HIV-infected kidney recipients who received thymoglobulin as induction therapy. Profound lymphocytopenia was observed in the post-transplant period, but this was not associated with an increased risk of bacterial or opportunistic infections in comparison with a control cohort of 23 HIV-negative kidney recipients.⁷⁰ Trullas *et al.*⁹ reported their experience with 26 HIV-infected patients from the EuroSIDA cohort study who received a renal transplant between 2000 and 2004; the survival rate was 100%. Finally, two recent publications have

reported the experience with 34 renal transplants performed in France.^{72,73}

Acute rejection rate in the cART era

Most studies report a high rate of acute rejection in comparison with the low rate of acute rejection in non-HIV-infected renal transplant recipients. There is high variability between studies, but in some series the rate is $> 50\%$. The explanation remains unclear, although immunological, pharmacological, and racial factors seem to have a role; in any case, it does not seem to affect allograft survival rates. In the National Institutes of Health trial, the only variables associated with an increased risk of graft rejection were the use of a kidney from a deceased donor and the use of cyclosporine.⁷⁴ Drug interactions resulting in altered exposure to immunosuppressants may be associated with rejection. The use of new antiretrovirals (for example, raltegravir) with no interactions with calcineurin inhibitors may contribute to more stable immunosuppressive regimens, and therefore a lower risk of acute kidney rejection.⁷⁵

On the other hand, experimental and clinical research implicates cytokines and chemokines in the process of transplant rejection. Patients who were homozygous for CC chemokine receptor 5 (CCR5) with a 32-bp deletion (CCR5 Δ 32) show longer survival than those with other genotypes. Antiretroviral drugs with new mechanisms of action, such as the CCR5 inhibitor maraviroc, could have an important role in avoiding acute rejection in HIV-infected renal transplant recipients.^{76,77}

SPECIAL CONSIDERATIONS FOR RENAL TRANSPLANTATION IN HIV-INFECTED PATIENTS

Renal transplantation in HIV-infected patients is a complex scenario requiring a multidisciplinary approach. Teams should include nephrologists, urologists, infectious diseases and HIV specialists, psychologist/psychiatrists, experts on alcoholism and drug abuse, and social workers. Several issues should be taken into account when treating HIV-infected renal transplant recipients.

Antiretroviral therapy in ESRD

In patients with ESRD, appropriate dose reduction is warranted for antiretrovirals that are eliminated mainly via the kidney, with additional doses given after hemodialysis for those drugs that are readily removed by dialysis. There is little clinical evidence on the dosage of antiretrovirals in ESRD patients,⁷⁸⁻⁹³ but some general recommendations have been made. A summary of these recommendations is provided in Table 6. As nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) are eliminated mainly by the kidneys, a reduced dosage is required in patients with impaired renal function. Over- or under-prescription of these drugs could lead to toxicity or virological failure, respectively. Furthermore, because NRTIs are easily removed by dialysis, they should be administered after dialysis. The exception is abacavir, which has low urinary excretion, and, therefore, no requirement for dose adjustment. However, abacavir has been associated with increased cardiovascular risk, and must be prescribed with caution in patients with previous cardiovascular events.^{79,81} Abacavir should only be administered in patients who are HLA-B*5701 negative. On the other hand, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), protease inhibitors, and fusion inhibitors are generally metabolized by the liver and excreted into the urine in low amounts. Doses of NNRTIs, protease inhibitors, enfuvirtide, and raltegravir do not need to be adjusted in patients with chronic kidney disease.⁷⁸⁻⁸¹ For nevirapine, an additional 200 mg dose is indicated following each dialysis session. Atazanavir boosted with ritonavir should be applied in patients under dialysis because of the lower atazanavir concentrations observed in those patients. Dose adjustment for maraviroc depends on coadministered drugs.⁷⁸⁻⁹³

Based on the information presented above, the ideal cART for ART-naïve patients undergoing dialysis is a regimen containing abacavir (if the patient has no history of cardiovascular risk and a plasma RNA viral load of <100,000 copies/ml)⁸¹ or tenofovir and lamivudine/emtricitabine combined with a third drug that can be efavirenz, a ritonavir-boosted protease inhibitor, or raltegravir. In patients with effective cART and NRTI side effects, the cART regimen could be simplified to monotherapy with lopinavir/ritonavir or darunavir/ritonavir⁹⁴⁻⁹⁶ or a ritonavir-boosted protease inhibitor with raltegravir. In patients with virological failure, rescue treatment should be based on a genotypic resistance study. When the patient is close to the renal

transplant, and in order to avoid pharmacokinetic drug interactions with immunosuppressive drugs and renal toxicity in the graft, we would recommend, if there are no contraindications, abacavir, lamivudine, and raltegravir as first choice or efavirenz as an alternative.

Donor issues

In the pre-cART era, all transplant organs for HIV-infected patients were from cadaveric donors. In recent years, the number of living donors has increased, and there is no contraindication for the use of living donors in HIV-infected patients. The largest experience with 48 living donors has recently been reported, finding that the use of a graft from a living donor was protective for graft loss.⁷⁴ Organ transplantation from HIV-infected kidney donors is contraindicated at present, but its potential utility has recently been considered.⁹⁷ In South Africa, the first organ transplants involving four HIV-infected recipients who received kidneys from deceased HIV-infected donors were performed in 2008.⁹⁸ At 12 months after transplantation, the four recipients had good renal function, did not have significant graft rejection, and HIV infection remained well controlled under cART. Organ transplantation between HIV-infected patients is controversial, because in addition to ethical issues, recipients can acquire a different and more aggressive HIV strain (for example, a different clade or recombinant virus or a virus with a X4 tropism) from the donor, including HIV drug-resistant strains, leading to superinfection and HIV disease progression, can acquire other viruses or subclinical infections and, finally, the graft quality from the HIV donor may not be optimal because of undetected factors at the time of screening and donation. In our opinion, these transplants should not be performed in the Western World in clinical practice until their efficacy and safety is evaluated in prospective long-term controlled studies. In countries with a resource-limited health system, where there is a high prevalence of HIV in the general population and HIV infection is an absolute exclusion criterion for access to dialysis or renal transplantation, the use of HIV-infected donors would increase the donor pool, thus providing renal allografts to patients who would otherwise die as a consequence of ESRD. In these cases, the balance between justice and equity is more difficult. Such issues should encourage intense scientific debate, given their ethical, nephrological, virological, and clinical implications.⁹⁹

Antiretroviral therapy in renal transplant recipients

The ideal antiretroviral regimen has not been established for HIV-infected kidney transplant recipients, and general recommendations for treating HIV-infected patients must be followed.⁷⁹⁻⁸¹ However, it is evident that the ideal therapeutic regimen must be powerful and sustainable and aim to achieve and maintain continuous viral suppression and an increased CD4 lymphocyte count. In addition, in order to preserve renal graft function, while avoiding the pharmacokinetic interactions with immunosuppressive drugs

Table 6 | Antiretroviral dosing recommendations in patients with renal impairment^a

Antiretroviral	Renal insufficiency	HD/CAPD
<i>NRTIs</i>		
Abacavir	No dosing adjustment is needed	No dosing adjustment is needed. HD: minimally eliminated. Could be dosed independently of HD session
Didanosine (enteric-coated)	<p>≥60 kg CrCl ≥60: 400 mg every 24 h CrCl 30–59: 200 mg every 24 h CrCl <30: 125 mg every 24 h</p> <p><60 kg CrCl ≥60: 250 mg every 24 h CrCl 10–59: 125 mg every 24 h CrCl <10: Not suitable for use in patients <60 kg with CrCl <10 ml/min. An alternate formulation of didanosine should be used (Videx pediatric powder for oral solution 75 mg every 24 h)</p>	<p>HD/CAPD: 125 mg every 24 h. It is not necessary to administer a supplemental dose after HD</p> <p>HD/CAPD: An alternate formulation of didanosine should be used (Videx pediatric powder for oral solution 75 mg every 24 h)</p>
Emtricitabine	<p>Capsules CrCl ≥50: 200 mg every 24 h CrCl 30–49: 200 mg every 48 h CrCl 15–29: 200 mg every 72 h CrCl <15: 200 mg every 96 h</p> <p>Oral solution 10 mg/ml. Due to a difference in the bioavailability of emtricitabine between the hard capsule and oral solution presentations, 240 mg emtricitabine administered as the oral solution (24 ml) should provide similar plasma levels to those observed after administration of one 200 mg emtricitabine hard capsule. CrCl ≥50: 240 mg (24 ml) every 24 h CrCl 30–49: 120 (12 ml) mg every 24 h CrCl 15–29: 80 mg (8 ml) every 24 h CrCl <15: 60 mg (6 ml) every 24 h</p>	<p>Capsules HD: 200 mg every 96 h, after HD CAPD: ND</p> <p>Oral solution (10 mg/ml) HD: 60 mg (6 ml) every 24 h, after HD CAPD: ND</p>
Lamivudine ^b	<p>CrCl ≥50: 150 mg every 12 h or 300 mg every 24 h CrCl 30–49: 150 mg every 24 h CrCl 15–29: 100 mg every 24 h (first dose 150 mg) CrCl 5–14: 50 mg every 24 h (first dose 150 mg) CrCl <5: 25 mg every 24 h (first dose 50 mg)</p>	HD: 25 mg every 24 h (first dose 50 mg), after HD
Stavudine	<p>≥60 kg CrCl ≥50: 40 mg every 12 h CrCl 26–49: 20 mg every 12 h CrCl 10–25: 20 mg every 24 h CrCl <10: 20 mg every 24 h</p> <p><60 kg CrCl ≥50: 30 mg every 12 h CrCl 26–49: 15 mg every 12 h CrCl 10–25: 15 mg every 24 h CrCl <10: 15 mg every 24 h</p>	<p>HD: 20 mg every 24 h, after HD</p> <p>HD: 15 mg every 24 h, after HD</p>
Zidovudine	<p>Significantly elevated GZDV (the major metabolite of zidovudine) plasma concentrations CrCl 10–50: 250–300 mg every 12 h CrCl <10: 250–300 mg every 24 h</p>	<p>300 mg every 24 h, after HD HD and CAPD appeared to have a negligible effect on the removal of zidovudine, whereas GZDV elimination was enhanced.</p>
<i>NtA</i>		
Tenofovir disoproxil fumarate	<p>CrCl ≥50: usual dose CrCl 30–49: 300 mg every 48 h CrCl 10–29: 300 mg every 72–96 h (dosing twice a week)</p> <p>No dosing recommendations can be given for non-HD patients with creatinine clearance <10 ml/min</p>	HD: 300 mg tenofovir disoproxil (as fumarate) may be administered every 7 days following completion of a HD session (assuming three HD sessions per week, each of ~4 h duration or after 12 h cumulative HD)
<i>NNRTI</i>		
Efavirenz	Usual dose	<p>HD: limited data suggest that there is no reason to adjust the dose CAPD: pharmacokinetic data of only one patient suggest that there is no reason to adjust the dose</p>
Nevirapine	CrCl ≥20 ml/min. Usual dose	HD: an additional 200 mg dose of nevirapine following each dialysis treatment is recommended

Table 6 continued on following page

Table 6 | Continued

Antiretroviral	Renal insufficiency	HD/CAPD
Etravirine (TMC-125)	Usual dose	HD/CAPD: as etravirine is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by HD or PD
<i>PI</i>		
Amprenavir	Usual dose Because of the potential risk of toxicity from the large amount of the excipient propylene glycol, Agenerase oral solution is contraindicated in patients with renal failure.	HD/CAPD: as amprenavir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by HD or PD
Atazanavir	Usual dose	HD/CAPD: as atazanavir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by HD or PD HD: consider using atazanavir boosted with ritonavir. Although ATV was negligibly eliminated by HD (2%), subjects on HD had substantially lower ATV levels than controls (AUC 42% lower on HD days, 28% lower on non-HD days). The mechanism for this effect is not known (limited data). TDM is advised
Darunavir	Usual dose	HD/CAPD: as darunavir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by HD or PD
Fosamprenavir	Usual dose	HD/CAPD: as amprenavir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by HD or PD
Indinavir	Usual dose	HD: limited data showed minimal elimination of indinavir during a dialysis session
Lopinavir/r	Usual dose	HD: usual dose. In 13 patients who were on HD LPV AUC values were similar to those obtained in patients with normal renal function CAPD: ND. As lopinavir and ritonavir are highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by CAPD.
Nelfinavir	Usual dose	HD: it is unlikely that it will be significantly removed by HD. Data from one patient showed no removal of nelfinavir by a 4 h HD session CAPD: it is unlikely that it will be significantly removed by PD. Data from one patient showed dialysate nelfinavir concentrations below the limit of detection
Ritonavir	Usual dose	HD/CAPD: as ritonavir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by HD or PD
Saquinavir	Usual dose	HD/CAPD: as saquinavir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by HD or PD
Tipranavir	Usual dose	HD/CAPD: as tipranavir is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed by HD or PD
<i>Fusion inhibitors</i>		
Enfuvirtide (T-20)	No dosing adjustment is needed	HD: usual dose (limited data)
<i>CCR5 co-receptor antagonists</i>		
Maraviroc (UK-427857)	No dosing adjustment is needed without potent CYP3A4 inhibitors or inducers Postural hypotension may increase the risk for cardiovascular adverse events in patients receiving maraviroc who have severe renal impairment or ESRD (creatinine clearance <30 ml/min). Maraviroc should not be prescribed for patients with severe renal impairment who are receiving CYP3A inhibitors or inducer	HD/CAPD: ND
<i>Integrase inhibitors</i>		
Raltegravir (MK-0518)	No dosing adjustment is needed	ND

Abbreviations: ATV, atazanavir; AUC, area under the plasma concentration time curve; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; CrCl, creatinine clearance; ESRD, end-stage renal disease; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HD, hemodialysis; HIV, human immunodeficiency virus; LPV, lopinavir; ND, no data available; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NtA, nucleotide reverse transcriptase inhibitor; PD, peritoneal dialysis; PI, protease inhibitor; TDM, therapeutic drug monitoring.

^aAdapted from Spanish GESIDA/National AIDS Plan Recommendations for antiretroviral therapy in HIV-infected adults, January 2008.⁷⁹

^bDose adjustment for HIV-1 and not for HBV.

and their side effects, the antiretrovirals included in the regimen should have these two additional properties:

1. Low probability of inducing dyslipidemia, osteopenia/osteoporosis, insulin resistance, and renal toxicity (all of which are side effects of immunosuppressive drugs). Cardiovascular safety should also be taken into consideration.
2. Avoidance of pharmacokinetic interactions with calcineurin inhibitors (cyclosporine and tacrolimus) and mammalian target of rapamycin (m-TOR) inhibitors (sirolimus) that are metabolized by cytochrome P450.

If there are no contraindications, we recommend abacavir (or tenofovir as an alternative) and lamivudine/emtricitabine combined with raltegravir as the first-choice regimen or efavirenz as an alternative. Recommendations on antiretroviral drug combinations in renal transplant recipients are summarized in Table 7. Finally, frequent viral load monitoring in the early period after transplantation is highly recommended, and resistance testing must also be considered.

Immunosuppression

The antiviral effects of immunosuppressive drugs have been extensively reviewed elsewhere and are beyond the scope of this review.¹⁰⁰ However, some brief recommendations can be made:

1. Calcineurin inhibitors: There are no studies comparing the effects of cyclosporine and tacrolimus on the course of HIV infection. Cyclosporine is been the most frequently used drug, in the published experience, probably because

Table 7 | Antiretroviral drug regimens recommended among HIV-infected renal transplant recipients

1. NRTIs	<ul style="list-style-type: none"> ● A combination of two NRTIs (for example tenofovir plus emtricitabine or abacavir plus lamivudine) can be used safely in renal transplant recipients with dose adjusted to renal function. ● Tenofovir should be used with caution and close monitoring of renal function. ● Abacavir should not be used in recipients receiving a kidney from an HLA-B57*01-positive donor to avoid the potential risk of hypersensitivity reaction to abacavir.
2. NNRTIs and protease inhibitors	<ul style="list-style-type: none"> ● Can be used safely in combination with two NRTIs ● Important interactions with immunosuppressive drugs may appear, mainly with protease inhibitors.
3. Novel classes of antiretrovirals	<ul style="list-style-type: none"> ● Must be considered in combination with NRTIs ● Integrase inhibitors (raltegravir): have no interactions with immunosuppressive agents at the CYP450 level. ● Entry inhibitors (enfuvirtide (T20)): could be an alternative in combination with NRTIs, although subcutaneous administration is a limitation. ● CCR5 co-receptor antagonists (maraviroc): a substrate of CYP450. Its levels can be modified by inducers or inhibitors. Experimental studies have suggested that maraviroc could have an important role as an antirejection drug.

Abbreviations: CCR5, CC chemokine receptor 5; HIV, human immunodeficiency virus; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor.

of evidence demonstrating its antiretroviral and/or immunomodulating effects.¹⁰¹ However, the rate of acute rejection is higher with cyclosporine than with tacrolimus.⁷⁴ In this setting, some centers use tacrolimus as the ‘first-line’ calcineurin inhibitor.

2. Mycophenolate mofetil: this drug has inhibitory effects on HIV replication and is synergistic with some NRTIs.^{102–104} The leukocyte count should be monitored regularly because of the myelosuppressive effect of the drug.
3. m-TOR inhibitors: Sirolimus does not seem to have a negative effect on HIV-infected patients, although experience with this drug remains scarce. In experimental studies, sirolimus reduces CCR5 levels in CD4+ T cells, inhibits R5 HIV-1 replication, and increases the antiviral activity of fusion inhibitors and CCR5 antagonists.¹⁰⁵ In addition, its antiproliferative effect can prove useful in patients with solid organ transplantation-associated Kaposi sarcoma.¹⁰⁶ Leukocyte count monitoring is also recommended.
4. Basiliximab/daclizumab: These monoclonal anti-interleukin-2 receptor antibodies have been shown to increase CD4 T-cell counts mainly by expanding their number and by prolonging their half-lives.¹⁰⁷ Clinical experience has not shown negative effects on HIV-infected patients.
5. Antilymphocyte polyclonal antibodies: The use of these drugs is controversial. Carter *et al.*¹⁰⁸ reported 11 HIV-infected renal transplant recipients who received thymoglobulin for acute rejection or delayed graft function. Thymoglobulin produced profound and long-lasting suppression of the CD4+ T-cell count and was associated with an increased risk of infections requiring hospitalization. In contrast, in another small series (three patients), we observed that CD4+ T-cell thymoglobulin-induced lymphocytopenia was not associated with increased risk of infection.⁷⁰ Stock *et al.*⁷⁴ found that patients who received this therapy had about twice as many serious infections per follow-up year as patients who did not receive such therapy. In addition, the risks of death and of graft loss were marginally higher for patients who received this induction therapy. The authors recommend restricting this therapy for patients at very high immunological risk for rejection.⁷⁴
6. Monoclonal anti-CD20 antibody: There is a single experience with one HIV-infected renal transplant recipient who developed an acute humoral rejection that was successfully treated with rituximab.¹⁰⁹

In the pre-cART era, the immunosuppressive regimens most frequently used were ‘azathioprine-corticosteroids’ and ‘cyclosporine-corticosteroids.’ Schwarz *et al.*³⁴ reported a positive association between cyclosporine and improved outcome in HIV-infected transplant recipients. Subsequent observations have suggested that cyclosporine may attenuate the course of HIV infection by inhibition of viral replication.¹⁰¹ More recent series from the cART era have reported different immunosuppressive regimens (Table 8), which are

Table 8 | Immunosuppressive regimens in HIV-infected renal transplant recipients in the cART period

Author (reference)	N	CyA	FK	AZA	SRL	MMF	Corticosteroids	Basiliximab/ daclizumab	ATG/OKT3
Abbott <i>et al.</i> ⁵⁶	47	30 (68.2)	19 (43.2)	7 (15.9%)	—	38 (86.4)	—	—/22 (46.8%)	—
Qiu <i>et al.</i> ⁵⁷	38	20 (52%)	13 (34%)	—	14 (36.8%)	—	—	10 (26.3%)/6 (15%)	4 (10%)/3 (7.9%)
Kuo <i>et al.</i> ⁵⁸	2	Preferred ^a	Preferred ^a	—	—	—	—	—	—
Stock <i>et al.</i> ⁵⁹	6	Preferred ^a	—	—	—	Preferred ^a	Preferred ^a	—	—
Roland <i>et al.</i> ⁶⁰	26	Preferred ^a	—	—	—	Preferred ^a	—	—	—
Toso <i>et al.</i> ⁶¹	1	—	1 (100%)	—	—	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)/—	—
Kumar <i>et al.</i> ⁶²	12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Stock <i>et al.</i> ⁶³	10	Preferred ^a	—	—	—	Preferred ^a	Preferred ^a	—	—
Mazuecos <i>et al.</i> ⁶⁴	10	—	10 (100%)	—	—	10 (100%)	10 (100%)	—	1 (10%)/— ^b
Kumar <i>et al.</i> ⁶⁵	40	40 (100%)	—	—	40 (100%)	—	40 (100%)	40 (100%)/—	—
Roland <i>et al.</i> ⁶⁶	18	12 (66%)	—	—	5 (28%)	16 (89%)	—	6 (34%)/1 (5.5%)	—
Gruber <i>et al.</i> ⁶⁷	8	8 (100%)	—	—	—	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)	—
Muller <i>et al.</i> ⁶⁸	2	1 (50%)	1 (50%)	—	—	2 (100%)	2 (100%)	ND	ND
Ballarin <i>et al.</i> ⁶⁹	1	1 (100%)	—	—	1 (100%)	—	1 (100%)	1 (100%)/—	—
Trullas <i>et al.</i> ⁷⁰	3	—	1 (33%)	—	2 (67%)	3 (100%)	3 (300%)	—	3 (100%)/—
Trullas <i>et al.</i> ⁹	26 ^c	7 (32%)	15 (68%)	1 (4.5%)	—	19 (86%)	19 (86%)	3 (14%)/5 (23%)	5 (23%)/—
Billault <i>et al.</i> ⁷²	7	—	7 (100%)	—	—	7 (100%)	7 (100%)	—/7 (100%)	—
Touzot <i>et al.</i> ⁷³	27	11 (41%)	16 (59%)	—	—	27 (100%)	27 (100%)	26 (97%)/—	1 (3%)/—
Stock <i>et al.</i> ⁷⁴	150	33 (22%)	99 (66%)	—	— ^d	131 (87%)	150 (100%)	76 (51%)	48 (32%)/—

Abbreviations: ATG, thymoglobulin; AZA, azathioprine; Corticosteroids, prednisone; cART, combined antiretroviral treatment; CyA, cyclosporine; FK, tacrolimus; HIV, human immunodeficiency virus; MMF, mycophenolate mofetil; N, number of transplants; ND, no data available; OKT3, muromonab-CD3; SRL, sirolimus.

^aImmunosuppression regimens were based on these drugs, but the exact number of patients is not specified.

^bAnti CD-25 was used in 3 patients.

^cData available for 22 patients.

^dSRL was used in patients with calcineurin inhibitor-associated nephrotoxicity.

not significantly different from those used in HIV-negative renal transplant recipients.^{9,56-74}

Drug-drug interactions

Some pharmacological interactions between antiretrovirals and immunosuppressants may be clinically relevant. Drug interactions may require dosing modifications to maintain appropriate drug levels and for this reason it is very important to perform close therapeutic drug monitoring. These interactions are summarized in Table 9.¹¹⁰⁻¹²⁹

Mycophenolate mofetil is metabolized mainly by glucuronidation in the liver. Atazanavir inhibits UDP-glucuronosyl transferase and, theoretically, leads to an increase in blood mycophenolate mofetil levels, whereas ritonavir induces glucuronidation and could reduce blood mycophenolate mofetil levels. However, clinically important drug-drug interactions between mycophenolate mofetil and these antiretroviral agents have not been reported. Mycophenolate mofetil has inhibitory effects on HIV and is synergistic with abacavir, didanosine, and tenofovir.^{102-104,118}

Cyclosporine, tacrolimus, and sirolimus are metabolized in the liver by cytochrome P450 (isoenzyme 3A4). Antiretroviral drugs can act as inhibitors or inducers of these enzymatic systems. When they act as inhibitors (for example, protease inhibitors), they increase concentrations of the immunosuppressive drugs, leading to toxicity; therefore, doses must be markedly reduced. Clinical experience indicates that patients on protease inhibitors require only 1-2 mg of tacrolimus per week to maintain therapeutic levels.¹¹⁰⁻¹¹² Stopping the protease inhibitors while taking

calcineurin inhibitors could cause an acute rejection. On the other hand, when antiretroviral drugs act as enzyme inducers (for example, NNRTIs), they reduce drug levels and can trigger rejection. Therefore, doses of immunosuppressive drugs must be increased.¹¹³ Stopping the NNRTI while taking calcineurin inhibitors could cause toxicity.

In one of the largest series published, Frassetto *et al.*¹¹⁴ recently described the pharmacokinetics and dosing modifications in 35 patients (20 kidney recipients, 13 liver recipients, and 2 kidney-liver transplant recipients). Patients receiving protease inhibitors had marked increases in cyclosporine, tacrolimus, and sirolimus levels compared with those on NNRTIs alone or with patients not on antiretroviral treatment, and it was necessary to reduce the dose or increase the dosing interval. Patients taking efavirenz required much higher doses of cyclosporine than those using any other antiretroviral drug.

In order to avoid these interactions, some researchers have reported the use of enfuvirtide plus two NRTIs in liver transplant recipients.¹¹⁵ Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug-drug interaction with the new CCR5 antagonist maraviroc is unlikely. Maraviroc is a substrate of CYP3A4, but it is not an inducer or inhibitor of CYP3A4. The HIV-1 integrase inhibitor raltegravir offers important advantages: it has high antiviral potency and no significant interactions with immunosuppressive agents, because of its lack of effect on CYP3A4 (raltegravir is primarily metabolized by the liver via glucuronidation and not by CYP3A4).¹¹⁶ Tricot *et al.*⁷⁵ recently observed no

episodes of acute rejection in five raltegravir-treated HIV-infected renal transplant recipients.

Given the speed with which new antiretroviral drugs emerge and thus generate previously unknown interactions, clinicians should regularly consult updated databases on drug interactions and product information.^{124–129}

HCV coinfection

HCV coinfection is an important issue in settings where intravenous drug use is the main risk factor for HIV transmission.

HCV disease progresses more rapidly in HIV-infected patients and in liver and kidney transplant recipients. HCV-infected renal transplant recipients (especially those with active replication) have higher morbidity and mortality related with infectious and hepatic complications.¹³⁰ There is evidence that HCV-infected transplant recipients have a significantly greater risk of chronic liver disease, proteinuria, and chronic allograft nephropathy. Furthermore, patients with viral replication and chronic elevated alanine aminotransferase levels have an increased risk of death and graft loss.¹³¹

In the absence of severe chronic liver disease, patients on dialysis with positive HCV RNA in plasma should be evaluated for anti-HCV treatment with interferon before transplantation. Between 30 and 50% of patients have complete remission, and if a reactivation occurs in the post-transplant period, the clinical course is less severe when patients have previously received antiviral therapy. Combination therapy with interferon and ribavirin is not recommended in patients on dialysis because of the risk of hemolysis.¹³² Options for antiviral therapy in the post-transplant period are limited. Interferon is not recommended, because of the risk of acute renal rejection. There is less experience with ribavirin in monotherapy. Ribavirin lowers alanine aminotransferase levels but has no effect on HCV viral load. The histopathological efficacy of ribavirin alone in kidney allograft recipients with hepatitis C is controversial. Some studies have shown ribavirin to be associated with histological improvement,¹³³ and other studies have shown no effect of ribavirin with histological progression.¹³⁴

Because so many HIV-infected patients with ESRD also have HCV infection, it is important to determine whether renal transplantation is effective in these patients. It is unknown if the outcome of HCV/HIV-coinfected renal transplant recipients would be worse than for patients without HIV infection. In addition, there is not enough experience to assess the efficacy and safety of interferon and/or ribavirin treatment in HCV/HIV-coinfected transplant recipients.

Cardiovascular diseases

As the use of cART became widespread, there has been an increase in the incidence of non-HIV-related diseases in HIV-infected patients. These include diabetes mellitus,

hypertension, and other cardiovascular diseases, directly related—in part—with antiretroviral treatment. In addition, cardiovascular diseases represent the first cause of death in renal transplant recipients who survive in the long term.¹³⁵ Therefore, blood pressure and glucose and cholesterol levels should be closely monitored to improve long-term survival, not only in the HIV-infected population, but especially in HIV-infected renal transplant recipients.¹³⁶

Ethical issues

Organ transplantation in HIV-infected patients has raised ethical problems that have not yet been completely solved. However, with growing experience and encouraging results, most groups agree that HIV-infected patients with ESRD should be evaluated for inclusion on the renal transplantation waiting list.¹³⁷

PANCREAS–KIDNEY TRANSPLANTATION IN HIV-INFECTED PATIENTS

There is relatively little experience with simultaneous pancreas–kidney transplantation in HIV-infected patients with diabetes mellitus. Preliminary experience suggests that pancreas–kidney transplantations can be performed using the same criteria as for kidney transplantation. However, there is a higher risk of procedure-related infectious complications.^{61,138,139}

THE NEXT STEP

Several issues must be clarified in the coming years, which are as follows: (1) the most appropriate combination of immunosuppressive and antiretroviral drugs must be established in terms of clinical efficacy, low acute rejection rate, absence of nephrotoxicity, appropriate safety profile, minimal pharmacological interactions, and sustained virological suppression; (2) knowledge of the pathogenesis of acute rejection should be expanded; (3) the most appropriate strategy for the management of HCV/HIV-coinfected patients must be decided; and (4) physicians should be aware of the clinical course of HIV infection in patients receiving long-term immunosuppression.

CONCLUSIONS

1. Renal transplantation waiting list: All HIV-infected patients with ESRD should be considered candidates for renal transplantation if they meet the HIV inclusion criteria.
2. Patient and graft survival: There are enough data to affirm that renal transplantation in adequately selected HIV-infected patients is a safe procedure in the short and medium term, with patient and graft survival rates similar to those of HIV-negative renal transplant recipients.
3. Acute rejection: In comparison with the HIV-negative population, HIV-infected patients have a high rate of acute rejection. The use of antiretroviral drugs that do not react with immunosuppressive drugs may reduce the risk of acute rejection.

Table 9 | Drug interactions between antiretroviral agents and immunosuppressive drugs^a

Antiretroviral agents ^b	NRTI (abacavir, ddI, FTC, 3TC, d4T, AZT, TDF)	NNRTI (NVP, EFV, and etravirine)	PI (APV, ATV, FPV, DRV, IDV, LPV/r, NFV, RTV, SQV, TPV/r)	CCR5 co-receptor antagonists (maraviroc)	Integrase inhibitors (raltegravir)
Azathioprine	No drug–drug interactions between azathioprine and antiretroviral agents have been described. Caution is advised when azathioprine is used with other agents affecting myelopoiesis, including co-trimoxazole.				
Basiliximab	Basiliximab is an immunoglobulin; therefore no metabolic drug–drug interactions with antiretrovirals are to be expected.				
Cyclosporine ^{c,d}	Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely. As <i>emtricitabine</i> , <i>lamivudine</i> , and <i>tenofovir</i> are excreted mainly via the kidneys, nephrotoxic drugs could impair its elimination. <i>Tenofovir</i> : Increased risk of nephrotoxicity	<p>NNRTI: may require an increase in Cya dosage.</p> <p>EFV: some patients needed an initial Cya dose of 350–450 mg every 12 h, followed by a maintenance dose of 250–400 mg every 12 h.</p> <p>NVP: some patients needed an initial dose of 200–250 mg every 12 h of Cya, followed by a maintenance dose of 100–175 mg every 12 h.</p> <p>TDM of Cya is recommended</p>	<p>Risk of increased drug levels/toxicity of immunosuppressive drugs. Markedly lower doses of immunosuppressive drugs may be required.^e</p> <p>With <i>IDV</i> some patients needed an initial Cya dose of 75–100 mg every 12 h followed by a maintenance dose of 75 mg every 12 h.</p> <p>With <i>LPV/r</i> some patients needed an initial dose of Cya of 25 mg every 12 h followed by a maintenance dose of 25 mg every 24–48 h.</p> <p>With <i>NFV</i> some patients needed an initial dose of Cya of 50–75 mg every 12 h, followed by a maintenance dose of 25 mg every 12 h.</p> <p>In the study by Guaraldi <i>et al.</i>,¹¹⁷ (including 12 patients who underwent liver transplantation), the mean fold decrease in the dosage of immunosuppressive drug (Cya, FK, SRL) that was necessary to maintain therapeutic windows was 8.75 (range 8–14) after initiating boosted PIs, and 3 (range 2–4) after initiating unboosted PIs.</p> <p><i>TPV/r</i> concentrations of cyclosporine cannot be predicted, due to conflicting effect on CYP3A (inhibition) and P-gp (significant inhibition after the first dose, but slight induction at steady state). TDM of Cya is recommended^e</p>	<p>Theoretically, based on the elimination pathways, it is unlikely that maraviroc could modify blood Cya levels^d</p>	<p>Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely</p>
Daclizumab	Daclizumab is an immunoglobulin; therefore, no metabolic drug–drug interactions with antiretrovirals are to be expected.				
Everolimus ^{c,d}	Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely	<p>Inducers of CYP3A4 like NNRTI may increase the metabolism of everolimus and decrease blood everolimus levels.</p> <p>TDM of everolimus is recommended</p>	<p>Moderate inhibitors of CYP3A4 and P-gp such as PIs may increase everolimus blood levels</p> <p>With <i>TPV/r</i>, concentrations of everolimus cannot be predicted, due to the conflicting effect on CYP3A (inhibition) and P-gp (slight induction at steady state)</p> <p>TDM of everolimus is recommended</p>	<p>Theoretically, based on the elimination pathways, it is unlikely that maraviroc could modify blood everolimus levels^d</p>	<p>Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely</p>
Methylprednisolone	Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely	<p>Theoretically, inducers of CYP3A4 such as <i>NNRTI</i> may increase the metabolism of corticosteroids and decrease blood levels</p>	<p>Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely</p>	<p>Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely</p>	<p>Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely</p>

Table 9 | Continued

Antiretroviral agents ^b		NRTI (abacavir, ddI, FTC, 3TC, d4T, AZT, TDF)	NNRTI (NVP, EFV, and etravirine)	PI (APV, ATV, FPV, DRV, IDV, LPV/r, NFV, RTV, SQV, TPV/r)	CCR5 co-receptor antagonists (maraviroc)	Integrase inhibitors (raltegravir)
Muromonab CD3 (OKT3)	Muromonab CD3 is an immunoglobulin; therefore, no metabolic drug–drug interactions with antiretrovirals are to be expected.					
Mycophenolate	<p>Abacavir, zidovudine, and mycophenolate mofetil are eliminated mainly by glucuronidation; therefore, an interaction cannot be ruled out. However, clinically important drug–drug interactions have not been reported.</p> <p>Mycophenolate has inhibitory effects on HIV and is synergistic with abacavir, didanosine, and tenofovir.</p> <p>Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction with other NRTI is unlikely</p>	Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely		Mycophenolate mofetil is metabolized mainly by glucuronidation. ATV inhibits UDP-glucuronosyl transferase (UGT) (an increase in mycophenolate blood levels would be expected), whereas RTV (and boosted PI including TPV/r) and NFV increase glucuronidation (a decrease in blood mycophenolate mofetil levels would be expected). However, clinically important drug–drug interactions between mycophenolate mofetil and these antiretroviral agents have not been reported.		Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely
Sirolimus ^{c,d}	<p>Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely</p> <p>Inducers of CYP3A4 like NNRTI may increase the metabolism of sirolimus and decrease blood sirolimus levels.</p> <p>TDM of SRL is recommended</p>			Risk of increased drug levels/toxicity of immunosuppressive drugs. Markedly lower doses of immunosuppressive drugs may be required. ^f In the study by Guaraldi <i>et al.</i> ¹¹⁷ (including 12 patients who underwent liver transplantation), the mean fold decrease in immunosuppressive drug (FK, CyA, SRL) dosage that was necessary to maintain therapeutic windows was 8.75 (range 8–14) after initiating boosted PIs, and 3 (range 2–4) after initiating unboosted PIs.		Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely
Tacrolimus ^{c,d}	<p>Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely.</p> <p>As <i>emtricitabine</i>, <i>lamivudine</i>, and <i>tenofovir</i> are primarily excreted via the kidneys, nephrotoxic drugs could impair their elimination</p> <p>Inducers of CYP3A4 such as NNRTI may increase the metabolism of tacrolimus and decrease blood tacrolimus levels.</p> <p>TDM of FK is recommended.</p>			With TPV/r the concentrations of sirolimus cannot be predicted, due to a conflicting effect on CYP3A (inhibition) and P-gp (slight induction at steady state).		Theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction is unlikely

Table 9 | Continued

Antiretroviral agents ^b	NRTI (abacavir, ddI, FTC, 3TC, d4T, AZT, TDF)	NNRTI (NVP, EFV, and etravirine)	PI (APV, ATV, FPV, DRV, IDV, LPV/r, NFV, RTV, SQV, TPV/r)	CCR5 co-receptor antagonists (maraviroc)	Integrase inhibitors (raltegravir)
Tenofovir: Increased risk of nephrotoxicity	<p>With <i>NFV</i> some patients needed an initial dose of FK of 1 mg every 12 h, followed by a maintenance dose of 0.5 mg every 24–48 h or even less (40–70-fold dose reduction).</p> <p>In the study by Guaraldi <i>et al.</i>¹¹⁷ (including 12 patients who underwent liver transplantation), the mean fold decrease in immunosuppressive drug (FK, CyA, SRL) dosage that was necessary to maintain therapeutic windows was 8.75 (range 8–14) after initiating boosted PIs, and 3 (range 2–4) after initiating unboosted PIs.</p> <p><i>TPV/r</i>: concentrations of tacrolimus cannot be predicted, due to a conflicting effect on CYP3A (inhibition) and P-gp (slight induction at steady state)</p> <p>TDM of FK is recommended</p>	<p>Thymoglobulin is an immunoglobulin; therefore, no metabolic drug–drug interactions with antiretrovirals are to be expected</p>			

Abbreviations: 3TC, lamivudine; APV, amprenavir; ATV, atazanavir; AZT, zidovudine; CyA, cyclosporine A; CYP, cytochrome P450; d4T, stavudine; ddI, didanosine; DRV, darunavir; EFV, efavirenz; FK, tacrolimus; FPV, fosamprenavir; FTC, emtricitabine; IDV, indinavir; LPV/r, lopinavir/ritonavir; MFL, mycophenolate mofetil; NFV, nelfinavir; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NRTI, nucleoside analog; NVP, nevirapine; P-gp, P-glycoprotein; PI, protease inhibitor; RTV, ritonavir; SQV, saquinavir; SRL, sirolimus; TDF, tenofovir; TDM, therapeutic drug monitoring; TPV, tipranavir; UGT, UDP-glucuronosyl transferase.

^aIt is very important to maintain good adherence to therapy due to drug–drug interactions. If a cytochrome P450 inducer is suddenly withdrawn and immunosuppressive dosage is not properly decreased, toxicity may occur.

^bEnfuvirtide: theoretically, based on the elimination pathways, a pharmacokinetic drug–drug interaction with immunosuppressive drugs is unlikely.

^cCyclosporine, everolimus, tacrolimus, and sirolimus are extensively metabolized by cytochrome CYP3A. Substances that inhibit this enzyme (such as clarithromycin, diltiazem, erythromycin, fluoxetine, fluvoxamine, grapefruit juice, HIV protease inhibitors, itraconazole, ketoconazole, nefazodone, paroxetine, telithromycin, and voriconazole) could decrease metabolism and increase blood concentrations of these immunosuppressive drugs. On the other hand, substances that are inducers of CYP3A activity (such as carbamazepine, efavirenz, *Hypericum perforatum* (St. John's wort), nevirapine, phenobarbital, phenytoin, rifampin, or rifabutin) could increase the metabolism of immunosuppressive drugs and decrease blood levels. The manufacturers of sirolimus and everolimus do not recommend co-administration with strong inhibitors of CYP3A4 or inducers of CYP3A4. Cyclosporine, everolimus, tacrolimus, and sirolimus are also substrates for the multidrug efflux pump, P-glycoprotein (P-gp) located in the small intestine. Inhibitors of P-gp, such as PIs, may decrease the efflux of these immunosuppressive drugs from intestinal cells and increase blood levels.

^dSome of these immunosuppressive drugs inhibit some human liver microsomal enzymes. *In vitro*, everolimus was a competitive inhibitor of CYP3A4 and of CYP2D6; therefore, a potential increase in concentrations of antiretroviral agents eliminated by these enzymes (like PI, NNRTI, and maraviroc) could not be excluded. Sirolimus inhibits CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4/5 *in vitro*; nevertheless, the sirolimus concentrations necessary to produce inhibition are much higher than those observed in patients receiving therapeutic doses, and therefore it is not expected to inhibit the activity of these isoenzymes *in vivo*. Cyclosporine and tacrolimus are moderate inhibitors of CYP3A4 and may also inhibit P-gp, and therefore an increase in blood levels of some antiretrovirals (PIs, NNRTI, maraviroc) cannot be excluded. An inhibitory effect of maraviroc on P-gp cannot be excluded, even if has not been evaluated. As cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, and everolimus are substrates of P-gp, an increase in blood levels of these drugs could be theoretically expected if an inhibitory effect of maraviroc on P-gp is confirmed.

^eThe antiretroviral is an inhibitor of the P450 isoform CYP3A, which is the primary elimination pathway of CyA, everolimus, FK, and SRL. Co-administration with the antiretroviral may result in increased plasma concentrations of these immunosuppressive drugs. Patients on protease inhibitors require markedly lower doses of cyclosporine, with continued lowering of the cyclosporine dose over time and ongoing cyclosporine trough monitoring because of progressively increasing cyclosporine bioavailability.

^fEven with one-fifth of the recommended dose of NFV (250 mg/12 h), a ninefold increase in the sirolimus trough concentration, threefold increase in peak concentration, and 60% increase in the area under the concentration curve 0–24 h have been observed in a liver transplantation patient, compared with patients who were not on NFV.

4. Course of HIV infection: Immunosuppressive therapy does not have a negative impact on the course of HIV infection, with no evidence of progression to AIDS and no further opportunistic infections or neoplasms. Patients should follow the same prophylaxis protocols as the non-HIV-infected population.
5. Immunosuppression: The best immunosuppressive regimen in HIV-infected renal transplant recipients has not been completely established. Until results from larger and controlled studies are available, immunosuppressive therapy in the early post-transplant period should include induction therapy with anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibodies (basiliximab) in combination with triple therapy based on calcineurin inhibitors (cyclosporine or tacrolimus), mycophenolate mofetil, and corticosteroids. There is little experience with sirolimus, but it does not seem to have negative effects. The use of antilymphocyte polyclonal antibodies is not contraindicated, but produces deep and persistent lymphocytopenia that must be closely monitored. This treatment is not recommended in patients with high viral replication or previous lymphocytopenia.
6. Antiretroviral regimens: Dose adjustment is mandatory for some antiretroviral drugs. Physicians must be aware of interactions between immunosuppressive agents and antiretroviral drugs, especially protease inhibitors and, to a lesser extent NNRTIs. For this reason, it is very important to closely monitor immunosuppressive drugs and, when possible, antiretroviral drugs (NRTIs, protease inhibitors, and raltegravir). Antiretroviral regimens containing drugs with a low pharmacological interaction profile (for example, raltegravir plus two NRTIs) are recommended.
7. HCV coinfection: There is little experience in the management and outcome of HCV/HIV-coinfected patients in the pre- and post-transplant period.
8. Multidisciplinary management: Evaluation and pre- and post-transplant management should include interdisciplinary teams comprising nephrologists, urologists, infectious diseases and HIV specialists, psychologists, social workers, and members of alcohol and other drug detoxification programs.

DISCLOSURE

All the authors declared no competing interests.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was partially supported by the 'Red Temática Cooperativa de Grupos de Investigación en Sida of the Fondo de Investigación Sanitaria (FIS)' (ISCIII-RETIC RD06/006) from the Instituto de Salud Carlos III, Madrid (Spain) and the 'Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE grant 0858-09)' Madrid (Spain). JMM received a Research Grant from the 'Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS).'

REFERENCES

1. Mocroft A, Brettle R, Kirk O et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS* 2002; **16**: 1663-1671.

2. Miro JM, Aguero F, Laguno M et al. Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection. *J HIV Ther* 2007; **12**: 24-35.
3. Landin L, Rodríguez-Pérez JC, García-Bello MA et al. Kidney transplants in HIV-positive recipients under HAART. A comprehensive review and meta-analysis of 12 series. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 3106-3115.
4. Daugas E, Rougier JP, Hill G. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005; **67**: 393-403.
5. Röling J, Schmid H, Fischereder M et al. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006; **42**: 1488-1495.
6. Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med* 2003; **139**: 214-226.
7. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 2809-2813.
8. Atta MG, Fine DM, Kirk GD et al. Survival during renal replacement therapy among African Americans infected with HIV type 1 in urban Baltimore, Maryland. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: 1625-1632.
9. Trullas JC, Mocroft A, Cofan F et al. Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; **55**: 582-589.
10. Finelli L, Miller JT, Tokars JI et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial* 2005; **18**: 52-61.
11. Rao TKS. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), human immunodeficiency virus (HIV), and dialysis. In: Andreucci VE, Fine LG (eds). *International Yearbook of Nephrology 1991*. Kluwer Academic: Boston, 1990, pp 199-218.
12. Geerlings W, Tufveson G, Brunner FP et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XXI, 1990. *Nephrol Dial Transplant* 1991; **6**(Suppl 4): 5-29.
13. Barbiano di Belgiojoso G, Trezzi M, Scorza D et al. HIV infection in dialysis centers in Italy: a nationwide multicenter study. *J Nephrol* 1998; **11**: 249-254.
14. Poinget JL, Desassis JF, Chanton N et al. Prevalence of HIV infection in dialysis patients: results of a national multicenter study. *Nephrologie* 1999; **20**: 159-163.
15. Vigneau C, Guiard-Schmid JB, Tourret J et al. The clinical characteristics of HIV-infected patients receiving dialysis in France between 1997 and 2002. *Kidney Int* 2005; **67**: 1509-1514.
16. Barril G, Trullàs JC, González-Parra E et al. Prevalence of HIV-1-infection in dialysis units in Spain and potential candidates for renal transplantation: results of a Spanish survey. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; **23**: 335-339.
17. Trullàs JC, Barril G, Cofan F et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV-1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; **24**: 1229-1235.
18. Hassan NF, el Ghorab NM, Abdel Rehim MS et al. HIV infection in renal dialysis patients in Egypt. *AIDS* 1994; **8**: 853.
19. Morikawa K, Kuroda M, Tofuku Y et al. Prevalence of ATL and HIV among hemodialysis patients in Japan. *Nephron* 1988; **50**: 77-78.
20. Falcao HA, Rebelo M. *Anti-HIV antibodies in population of 132 patients in hemodialysis (Abstract)*. Xth International Congress of Nephrology: London, 1987.
21. Ortiz C, Meneses R, Jaffe D et al. Outcome of patients with human immunodeficiency virus on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* 1988; **34**: 248-253.
22. 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**: 1889-1893.
23. Trullàs JC, Barril G, Cofan F et al. *Outcome and Prognostic Factors in HIV-1-Infected Dialysis Patients in Spain in the HAART Era: A Case-Control GESIDA/SEN Study*. 17th CROI (Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2010. Abstract 739.
24. Rodríguez RA, Mendelson M, O'Hare AM et al. Determinants of survival among HIV-infected chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; **14**: 1307-1313.
25. Tourret J, Tostivint I, du Montcel ST et al. Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 1241-1247.
26. Choi AI, Rodríguez RA, Bacchetti P et al. Low rates of antiretroviral therapy among HIV-infected patients with chronic kidney disease. *Clin Infect Dis* 2007; **45**: 1633-1639.

27. Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study [Last accessed 19 August 2010]. Available at: www.hivtransplant.com.
28. Anonymous. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient. *Am J Transplant* 2004; **4**(Suppl 10): 83–88.
29. Miro JM, Torre-Cisneros J, Moreno A et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; **23**: 353–362.
30. Bhagani S, Sweny P, Brook G. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med* 2006; **7**: 133–139.
31. Grossi P, Tumietto F, Costigliola P et al. Liver transplantation in HIV-infected individuals: results of the Italian national program. *Transplantation* 2006; **82**(Suppl 2): 446.
32. Epstein AM, Ayanian JZ, Keogh JH et al. Racial disparities in access to renal transplantation—clinically appropriate or due to underuse or overuse? *N Engl J Med* 2000; **343**: 1537–1544.
33. Sawinski D, Wyatt CM, Casagrande L et al. Factors associated with failure to list HIV-positive kidney transplant candidates. *Am J Transplant* 2009; **9**: 1–5.
34. Schwarz A, Offermann G, Keller F 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; **55**: 95–103.
35. Trullás JC, Miró JM, Barril G et al. Renal transplantation in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; **23**: 363–374.
36. Feduska NJ, Perkins HA, Melzer J 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**: 2161–2166.
37. Kumar P, Pearson JE, Martín DH 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**: 244–245.
38. Imbasciati E, De Cristofaro V, Sama F et al. Acquired immunodeficiency syndrome transmitted by transplanted kidney: clinical course during maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1988; **3**: 681–683.
39. Milgrom M, Esquenazi V, Fuller L et al. Acquired immunodeficiency syndrome in a transplant patient. *Transplant Proc* 1985; **17**(Suppl 2): 75.
40. 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.
41. Poli F, Scalomonga M, Pizzi C et al. HIV infection in cadaveric renal allograft recipients in the North Italy Transplant Program. *Transplantation* 1989; **47**: 724–725.
42. Erice A, Rhame FS, Heussner RC et al. HIV infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991; **13**: 537–547.
43. Prompt CA, Reis MM, Grillo FM et al. Transmission of AIDS virus at renal transplantation. *Lancet* 1985; **2**: 672.
44. L'age-Stehr J, Schwarz A, Offermann G et al. HTLV-III infection in kidney transplant recipients. *Lancet* 1985; **2**: 1361–1362.
45. Schwarz A, Hoffmann F, L'age-Stehr J et al. Human immunodeficiency virus transmission by organ donation. Outcome in cornea and kidney recipients. *Transplantation* 1987; **44**: 21–24.
46. Margreiter R, Fuchs D, Hausen A et al. HIV infection in renal allograft recipients. *Lancet* 1986; **2**: 398.
47. Briner V, Zimmerli W, Cathomas G et al. HIV infection caused by kidney transplant: case report and review of 18 published cases. *Schweiz Med Wochenschr* 1989; **119**: 1046–1052.
48. Ahuja TS, Zingman B, Glicklich D. Long-term survival in an HIV-infected transplant recipient. *Am J Nephrol* 1997; **17**: 480–482.
49. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL et al. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *N Engl J Med* 1992; **326**: 726–732.
50. Bowen PA, Lobel SA, Caruana RJ 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**: 46–48.
51. Ward JW, Schable C, Dickinson GM et al. Acute human immunodeficiency virus infection. Antigen detection and seroconversion in immunosuppressed patients. *Transplantation* 1989; **47**: 722–724.
52. Kerman RH, Flechner SM, Van Buren CT et al. Investigation of human T-lymphotropic virus III serology in a renal transplant population. *Transplant Proc* 1987; **19**: 2172–2175.
53. Carbone LG, Cohen DJ, Hardy MA et al. Determination of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1988; **11**: 387–392.
54. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS et al. Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 1990; **49**: 354–358.
55. Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW et al. Impact of 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**: 144–147.
56. Abbott KC, Swanson SJ, Agodoa LY et al. Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2004; **15**: 1633–1639.
57. Qiu J, Terasaki PI, Waki K et al. HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation* 2006; **81**: 1658–1661.
58. Kuo PC, Stock PG. Transplantation in the HIV+ patient. *Am J Transplant* 2001; **1**: 13–17.
59. Stock P, Roland M, Carlson L et al. Solid organ transplantation in HIV-positive patients. *Transplant Proc* 2001; **33**: 3646–3648.
60. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003; **75**: 425–429.
61. Toso C, Berney T, Oberholzer J et al. Kidney-pancreas transplantation in a long-term non-progressor HIV-infected recipient. *Am J Transplant* 2003; **3**: 631–633.
62. Kumar AM, Damask A, Roland M et al. Kidney transplantation in HIV positive end stage renal disease patients—a prospective study. *Am J Transplant* 2002; **2**: 174.
63. Stock PG, Roland ME, Carlson L et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* 2003; **76**: 370–375.
64. Mazuecos A, Pascual J, Gómez E et al. Renal transplantation in HIV-infected patients in Spain. *Nefrologia* 2006; **26**: 113–120.
65. Kumar MS, Sierka DR, Damask AM et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int* 2005; **67**: 1622–1629.
66. Roland ME, Barin B, Carlson L et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant* 2008; **8**: 355–365.
67. Gruber SA, Doshi MD, Cincotta E et al. Preliminary experience with renal transplantation in HIV+ recipients: low acute rejection and infection rates. *Transplantation* 2008; **86**: 269–274.
68. Müller NJ, Furrer H, Kaiser L et al. HIV and solid organ transplantation: the Swiss experience. *Swiss Med Wkly* 2006; **136**: 194–196.
69. Ballarin R, Di Benedetto F, Masetti M et al. Combined liver-kidney transplantation in an HIV-HCV-coinfected patient with haemophilia. *AIDS* 2008; **22**: 2047–2049.
70. Trullas JC, Cofan F, Cocchi S et al. Effect of thymoglobulin induction on HIV-infected renal transplant recipients: differences between HIV-positive and HIV-negative patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; **23**: 1161–1165.
71. Mazuecos A, Fernández A, Andrés A et al. *Infección VIH y trasplante renal: un estudio de casos y controles en España*. 1er Congreso de la Sociedad Española de Trasplante: Sevilla; 2-5 Junio 2010. Abstract no. 68.
72. Billault C, Duvivier C, Valantin MA et al. Kidney transplantation in HIV-positive patients: report of our first 7 cases. *Transplant Proc* 2009; **41**: 3301–3304.
73. Touzot M, Pillebout E, Matignon M et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: the Paris experience. *Am J Transplant* 2010; **10**: 2263–2269.
74. Stock PG, Barin B, Murphy B et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010; **363**: 2004–2201.
75. Tricot L, Teicher E, Peytavin G et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant* 2009; **9**: 1–7.
76. Schnickel GT, Bastani S, Hsieh GR et al. Combined CXCR3/CCR5 blockade attenuates acute and chronic rejection. *J Immunol* 2008; **180**: 4714–4721.
77. Fischeder M, Luckow B, Hoher B et al. CC chemokine receptor 5 and renal-transplant survival. *Lancet* 2001; **357**: 1758–1761.
78. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; **40**: 1559–1585.

79. Panel de expertos de Gesida; Plan Nacional sobre el Sida. AIDS Study Group/Spanish AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults with human immunodeficiency virus infection (updated January 2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; **28**: 362.e1–362.e91.
80. Antiretroviral agents product information. European Medicines Agency (EMA). EPARs for authorised medicinal products for human use Available at: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm> (accessed 10 March 2010).
81. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2010; **304**: 321–333.
82. Gupta SK, Rosenkranz SL, Cramer YS et al. The pharmacokinetics and pharmacogenomics of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-infected persons requiring hemodialysis. *AIDS* 2008; **22**: 1919–1927.
83. Guardiola JM, Mangués MA, Domingo P et al. Indinavir pharmacokinetics in haemodialysis-dependent end-stage renal failure. *AIDS* 1998; **12**: 1395.
84. Jayasekara D, Aweeka FT, Rodriguez R et al. Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; **21**: 384–395.
85. Paci-Bonaventure S, Hafi A, Vincent I et al. Lack of removal of nelfinavir during a haemodialysis session in an HIV-1 infected patient with hepatic and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2001; **16**: 642–643.
86. Kearney BP, Yale K, Shah J et al. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2006; **45**: 1115–1124.
87. Chen L, Sabo JP, Philip E et al. Steady-state disposition of the nonpeptidic protease inhibitor tipranavir when coadministered with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; **51**: 2436–2444.
88. Gill MJ, Ostrop NJ, Fiske WD et al. Efavirenz dosing in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *AIDS* 2000; **14**: 1062–1064.
89. Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V et al. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18**: 1931–1933.
90. King JR, Acosta EP. Tipranavir: a novel nonpeptidic protease inhibitor of HIV. *Clin Pharmacokinet* 2006; **45**: 665–682.
91. Tebas P, Bellos N, Lucasti C et al. Enfuvirtide does not require dose adjustment in patients with chronic kidney failure: results of a pharmacokinetic study of enfuvirtide in HIV-1-infected patients with impaired kidney function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; **47**: 342–345.
92. Agarwala S, Eley T, Child M et al. *Pharmacokinetics of atazanavir in severely renally impaired subjects including those on hemodialysis*. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, 16–18 April, 2007. Abstract 2.
93. Petry S, Hanley WD, Silk G et al. *Effect of severe renal insufficiency on raltegravir pharmacokinetics*. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2007. Abstract A-1424.
94. McIntyre J, Hughes M, Mellors J et al. Efficacy of ART with NVP_TDF/FTC vs LPV/r_TDF/FTC among antiretroviral-naïve women in Africa: OCTANE Trial 2/ACTG A5208. In: *17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. CROI: San Francisco, CA, 2010. Abstract 153LB.
95. Pulido F, Arribas JR, Delgado R et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008; **22**: F1–F9.
96. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS* 2010; **24**: 223–230.
97. Venter WD, Naicker S, Dhali A et al. Uniquely South African: time to consider offering HIV-positive donor kidneys to HIV-infected renal failure patients? *S Afr Med J* 2008; **98**: 182–183.
98. Muller E, Kahn D, Mendelson M. Renal transplantation between HIV-positive donors and recipients. *N Engl J Med* 2010; **362**: 2336–2337.
99. Cofan F, Trullas JC, Cervera C et al. Are HIV-infected donors suitable for renal transplantation? *Transplantation* 2011; **91**: In press. DOI: 10.1097/TP.0b013e318206fa5d.
100. Ciuffreda D, Pantaleo G, Pascual M. Effects of immunosuppressive drugs on HIV infection: implications for solid-organ transplantation. *Transpl Int* 2007; **20**: 649–658.
101. Streblov DN, Kitabwalla M, Malkovsky M et al. Cyclophilin A modulates processing of human immunodeficiency virus type 1 p55Gag: mechanism for antiviral effects of cyclosporin A. *Virology* 1998; **245**: 197–202.
102. Chapuis AG, Paolo Rizzardi G, D'Agostino C et al. Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med* 2000; **6**: 762–768.
103. Hossain MM, Coull JJ, Drusano GL et al. Dose proportional inhibition of HIV-1 replication by mycophenolic acid and synergistic inhibition in combination with abacavir, didanosine, and tenofovir. *Antiviral Res* 2002; **55**: 41–52.
104. Sankatsing SU, Hoggard PG, Huitema AD et al. Effect of mycophenolate mofetil on the pharmacokinetics of antiretroviral drugs and on intracellular nucleoside triphosphate pools. *Clin Pharmacokinet* 2004; **43**: 823–832.
105. Gilliam BL, Heredia A, Devico A et al. Rapamycin reduces CCR5 mRNA levels in macaques: potential applications in HIV-1 prevention and treatment. *AIDS* 2007; **21**: 2108–2110.
106. Stallone G, Schena A, Infante B et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; **352**: 1317–1323.
107. Bosch RJ, Pollard RB, Landay A et al. Continuing or adding IL-2 in patients treated with antiretroviral therapy (ACTG Protocol A5051, a rollover trial of ACTG Protocol A328). *AIDS Res Ther* 2010; **7**: 30.
108. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL et al. Thymoglobulin-associated CD4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; **6**: 753–760.
109. Moscoso-Solorzano GT, Baltar JM, Seco M et al. Single dose of rituximab plus plasmapheresis in an HIV patient with acute humoral kidney transplant rejection: a case report. *Transplant Proc* 2007; **39**: 3460–3462.
110. Brinkman K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between saquinavir and cyclosporine. *Ann Intern Med* 1998; **129**: 914–915.
111. Barrail-Tran A, Furlan V, Blouin P et al. *Effect of coadministered boosted protease inhibitors regimen on tacrolimus blood concentration in 3 kidney transplanted HIV-infected patients*. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Budapest, Hungary, 2007. Abstract 58.
112. Jain AK, Venkataraman R, Shapiro R et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl* 2002; **8**: 841–845.
113. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C et al. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS* 2002; **16**: 505–506.
114. Frassetto LA, Browne M, Cheng A et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; **7**: 2816–2820.
115. Teicher E, Vittecoq D, Taubert AM et al. *Liver transplantation in HIV-coinfected patients treated with enfuvirtide*. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, CO, USA, 2006. Abstract 874.
116. Moreno A, Bárcena R, Quereda C et al. Safe use of raltegravir and sirolimus in an HIV-infected patient with renal impairment after orthotopic liver transplantation. *AIDS* 2008; **22**: 547–548.
117. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M et al. Pharmacokinetic interaction between amprevir/ritonavir and fosamprenavir on cyclosporine in two patients with human immunodeficiency virus infection undergoing orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; **38**: 1138–1140.
118. Margolis DM, Kewn S, Coull JJ 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**: 45–49.
119. Regazzi M, Villani P, Lapoce R et al. *Pharmacokinetic evaluation of antiretroviral and immunosuppressive therapy in acute HIV infection following solid-organ transplantation*. 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, New Orleans, LA, 2008. Abstract P53.
120. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2003; **9**: 239–247.
121. Schonder KS, Schullo MA, Okusanya O. Tacrolimus and lopinavir/ritonavir interaction in liver transplantation. *Ann Pharmacother* 2003; **37**: 1793–1796.
122. Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E et al. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. *Transplantation* 1999; **68**: 307–309.
123. Vogel M, Voigt E, Michaelis HC et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004; **10**: 939–944.

124. Tuset M, Miro JM, Codina C *et al.* eds. Antiretroviral agents drug-drug interactions website (Spanish). Available at: <http://www.interaccioneshiv.com/> (accessed 10 March 2010).
125. Back D, Gibbons S. The University of Liverpool HIV drug interactions website: <http://www.hiv-druginteractions.org> (accessed 10 March 2010).
126. Certican (everolimus) product information. Novartis Pharma Stein AG: Switzerland. Available at: <http://www.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/alonim/2256.pdf> (accessed 10 March 2010).
127. Prograf (tacrolimus) prescribing information. Astellas Pharma US. Available at: <http://www.astellas.us/docs/prograf.pdf> [accessed 4 January 2011].
128. Rapamune (sirolimus) product information. European Medicines Agency (EMA). EPARs for authorised medicinal products for human use. Available at: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm> (accessed 10 March 2010).
129. Sandimmune (cyclosporine) product information. Novartis Pharmaceuticals Corporation: East Hanover, New Jersey, 2007 Available at: <http://www.pharma.us.novartis.com/product/pi/pdf/sandimmune.pdf> (accessed 10 March 2010).
130. Abbott KC, Lentine KL, Bucci JR *et al.* The impact of transplantation with deceased donor hepatitis c-positive kidneys on survival in wait-listed long-term dialysis patients. *Am J Transplant* 2004; **4**: 2032–2037.
131. Mahmoud IM, Elhabashi AF, Elsayy E *et al.* The impact of hepatitis C virus viremia on renal graft and patient survival: a 9-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004; **43**: 131–139.
132. Teta D, Luscher BL, Gonvers JJ *et al.* Pegylated interferon for the treatment of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20**: 991–993.
133. Fontaine H, Vallet-Pichard A, Equi-Andrade C *et al.* Histopathologic efficacy of ribavirin monotherapy in kidney allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplantation* 2004; **78**: 853–857.
134. Kamar N, Izopet J, Alric L *et al.* Lack of evidence for ribavirin monotherapy efficacy on liver fibrosis in hepatitis C virus positive renal transplant patients. *Transplantation* 2005; **79**: 1770–1771.
135. Vanrenterghem YF, Claes K, Montagnino G *et al.* Risk factors for cardiovascular events after successful renal transplantation. *Transplantation* 2008; **85**: 209–216.
136. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM *et al.* Renal disease in patients with HIV infection: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs* 2008; **68**: 963–980.
137. Roland ME, Lo B, Braff J *et al.* Key clinical, ethical, and policy issues in the evaluation of the safety and effectiveness of solid organ transplantation in HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2003; **163**: 1773–1778.
138. Miro JM, Ricart MJ, Trullas JC *et al.* Pancreas-kidney transplantation in an HIV-infected patient treated with raltegravir: case report and literature review. *Transplant Proc* 2010; **42**: 3887–3891.
139. Genzini T, Noujaim HM, Mota LT *et al.* Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a human immunodeficiency virus-positive recipient: a case report. *Transplant Proc* 2010; **42**: 591–593.

TABLE 1. Patient characteristics of kidney transplant recipients with (cases) or without (controls) incident posttransplant Kaposi sarcoma between 1991 and 2006

	Cases	Controls	P value (two-tailed, paired Student's <i>t</i> test)
Age at kidney transplantation (yr)	44.2±13.5	45.0±12.0	>0.05
Female	0	0	>0.05
Male	4	4	>0.05
Deceased-donor kidney transplant	4	4	>0.05
Maintenance immunosuppression			
Prednisone	4	4	>0.05
Mycophenolate mofetil	4	4	>0.05
Calcineurin inhibitor	4	4	>0.05
mTOR inhibitor	0	0	>0.05
Kidney transplant failure	0	1	>0.05
Time of functioning kidney transplant (yr)	8.6±8.0	8.4±7.8	>0.05
Deep venous thrombosis before transplantation	0	0	>0.05

mTOR, mammalian target of rapamycin.

end of the study period. One control patient lost kidney transplant function 14.9 years after transplantation and had to resume intermittent hemodialysis therapy. No control patient died during the study period or during a 2-year follow-up period.

Taken together, this single-center, case-control study found a significantly increased occurrence of DVT in kidney transplant recipients with KS when compared with age-matched KS-free counterparts. However, because of the small number of KS cases and the relatively long time elapsed between DVT and KS diagnosis of up to 2.4 years, the occurrence of both KS and DVT may be a coincidental finding. However, from the data of this small case-control study, a further investigation for a possible association between KS and DVT seems to be justified.

Rainer U. Pliquet^{1,2}
Helmut Schöfer³
Aida Asbe-Vollkopf¹
Ingeborg A. Hauser¹
Ernst H. Scheuermann⁴
Heinz-Georg Kachel⁴

¹ Department of Nephrology
University Hospital

Johann Wolfgang Goethe University
Frankfurt/Main, Germany

² Currently, Department of Nephrology
University of Halle
Halle/S, Germany

³ Clinic for Dermatology, Venereology, and
Allergology
University Hospital

Johann Wolfgang Goethe—University
Frankfurt am Main, Germany

⁴ KFH Nierenzentrum/Renal Unit
Frankfurt am Main, Germany

Address correspondence to: Rainer U. Pliquet,
M.D., Universitätsklinikum Halle (Saale), Nephrologie
(Station 3, Bettenhaus 2), Ernst-Grube-
Strasse 40, 06120 Halle (Saale), Germany.

E-mail: rainer.pliquet@medizin.uni-halle.de
R.U.P. conceived the study and participated in writing; H.S. provided critical input as a dermatologist and attending physician of Kaposi sarcoma patients; A.A.-V. and I.A.H. gave critical input as staff and attending physicians and participated in data collection and writing; E.H.S. critically reviewed the manuscript; and H.-G.K. critically reviewed the manuscript and participated in data collection.

Received 4 November 2010.

Accepted 8 November 2010.

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN 0041-1337/11/9104-21

DOI: 10.1097/TP.0b013e318205b3e5

REFERENCES

- Salgo R, Gossmann J, Schofer H, et al. Switch to a sirolimus-based immunosuppression in long-term renal transplant recipients: Reduced rate of (pre-)malignancies and non-melanoma skin cancer in a prospective, randomized, assessor-blinded, controlled clinical trial. *Am J Transplant* 2010; 10: 1385.
- Shin YC, Joo CH, Gack MU, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus viral IFN regulatory factor 3 stabilizes hypoxia-inducible factor-1{alpha} to induce vascular endothelial growth factor expression. *Cancer Res* 2008; 68: 1751.
- Cloutier N, Flamand L. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus latency-associated nuclear antigen inhibits interferon (IFN) beta expression by competing with IFN regulatory factor-3 for binding to IFN promoter. *J Biol Chem* 2010; 285: 7208.
- Campistol JM, Schena FP. Kaposi's sarcoma in renal transplant recipients—The impact of proliferation signal inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: i17.
- Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352: 1317.
- Jacobson MC, Dezube BJ, Aboulafia DM. Thrombotic complications in patients infected with HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: A case series. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1214.
- Gonzalez-Lopez MA, Rodrigo E, Gonzalez-Vela MC, et al. Posttransplant Kaposi's sarcoma restricted to the site of a previous deep venous thrombosis: Abrupt onset after withdrawal of sirolimus. *Dermatology* 2006; 213: 30.
- Pantanowitz L, Duke WH. Lymphoedematous variants of Kaposi's sarcoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 118.

Are HIV-Infected Donors Suitable for Renal Transplantation?

Recent studies confirm that outcome of renal transplantation (RT) in adequately selected HIV-infected patients receiving kidneys from HIV-negative donors is similar to that of HIV-negative RT recipients (1). Main challenges in the

clinical management of HIV-infected RT recipients are the pharmacologic interactions between immunosuppressive agents and some classes of antiretroviral drugs and a higher rate of acute rejection in comparison with HIV-negative RT recipients.

Currently, organ transplantation from HIV-infected donors is an absolute contraindication in Western countries (2,3), but its potential utility is under consideration (4). Recently, Muller et al. (5) reported the outcome of four HIV-

infected RT recipients who received their grafts from two HIV-infected donors in South Africa, being the first clinical experience published involving this type of transplants. After 12 months of follow-up, all recipients had a functioning renal allograft with a good renal function, and HIV infection was controlled under different antiretroviral regimens. South Africa is a country with a high HIV prevalence in the general population, and HIV infection is an absolute exclusion criterion for access to dialysis or RT. Muller et al. (5) suggested that the use of HIV-infected donors would increase the donor pool, providing renal allografts to HIV-infected patients otherwise sentenced to death as a consequence of end-stage renal disease.

It is likely that organ transplantation from HIV-infected donors will generate considerable controversy. The situation is similar to what occurred a decade ago in relation to hepatitis C virus RNA-positive donors, who are now accepted for hepatitis C virus-positive recipients in international guidelines (2,3). The strategy under consideration is bold and implies difficult decisions. Nonetheless, it must be evaluated with caution and based on several considerations.

First, there are ethical implications stemming from the lack of long-term safety data. In countries with a resource-limited health system, HIV infection is an exclusion criterion for access to dialysis or RT. We agree that in these cases, the balance between justice and equity is more difficult. Second, recipients might acquire a more aggressive HIV strain from the donor (e.g., different clade or recombinant virus, or X4 tropism), including drug-resistant strains, which could lead to superinfection, virologic failure, and HIV progression to death. Previous reported experiences do not provide donor's virologic information (5), which, moreover, is difficult to obtain during organ procurement (3). Third, HIV-infected donors are at high risk for transmitting other infections that could increase morbidity and re-

duce recipient survival. Finally, there are nephrologic issues that must also be considered. HIV-associated nephropathy is the leading cause of end-stage renal disease in HIV-infected patients in South Africa; it is caused by direct viral infection of kidney cells (particularly the visceral epithelial cells of the glomerulus and the tubular epithelial cells), and it is more common in patients with high plasma HIV-RNA viral load (6). Moreover, HIV is associated with other renal diseases: immune-mediated glomerulonephritis, postinfectious glomerulonephritis, and thrombotic microangiopathies. Muller et al. (5) reported that the two HIV-infected donors had normal kidney biopsies, and no proteinuria was observed. However, technical limitations of renal allograft biopsy during procurement may misdiagnose subclinical renal disease, which could have a negative impact on allograft survival.

To accelerate acquisition of evidence enabling resolution of these considerations, we suggest evaluating this approach in a prospective, controlled, pilot clinical trial of RT in HIV-infected recipients, containing two arms (HIV-positive and -negative donors) with virologic and histologic (protocolled renal biopsy) assessment and biochemical markers of renal injury and clinical outcome. Thus, the effectiveness and safety of this type of transplantation can be established. We believe that this strategy must initiate an intense scientific debate because of different ethical, nephrologic, virologic, and clinical considerations, and an international consensus conference could be of interest to analyze the controversies of this interesting and emerging issue.

Federico Cofan¹
Joan-Carles Trullas²
Carlos Cervera³
Federico Oppenheimer¹
Asuncion Moreno³
Josep-Maria Campistol¹

Jose-Maria Miró³

¹ Renal Transplant Unit
Nephrology Department
Hospital Clinic-IDIBAPS
University of Barcelona
Barcelona, Spain

² Internal Medicine Service
Hospital Sant Jaume
Olot, Universitat de Girona, Girona, Spain

³ Infectious Diseases Service
Hospital Clinic-IDIBAPS
University of Barcelona
Barcelona, Spain

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to: Jose M. Miro, M.D., Ph.D., Infectious Disease Service. Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: jmmiro@ub.edu

All the authors have participated sufficiently in the intellectual content and the writing of the manuscript; and each author has reviewed the manuscript and has approved it for submission.

Received 8 September 2010.

Accepted 15 November 2010.

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN 0041-1337/11/9104-22

DOI: 10.1097/TP.0b013e318206fa5d

REFERENCES

1. Stock PG, Barin B, Murphy B et al. Outcomes of Kidney Transplantation in HIV-Infected Recipients. *N Engl J Med* 2010; 363: 2004.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(suppl 109): S53.
3. Kälble T, Alcaraz A, Budde K, et al. European Association of Urology. Guidelines on renal transplantation 2009. 2009. Available at: <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines>. Accessed July 27, 2010.
4. Venter WD, Naicker S, Dhali A, et al. Uniquely South African: Time to consider offering HIV-positive donor kidneys to HIV-infected renal failure patients? *S Afr Med J* 2008; 98: 182.
5. Muller E, Kahn D, Mendelson M. Renal transplantation between HIV-positive donors and recipients. *N Engl J Med* 2010; 362: 2336.
6. Atta MG. Diagnosis and natural history of HIV-associated nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; 17: 52.

Authors' Reply: HIV and Organ Donation

Cofan et al. make some useful observations around the issues of HIV and organ transplantation. HIV infection is no longer a contraindication in the recipient, for a number of organs. Notwithstanding

the complex pharmacologic interactions between antiretroviral and immunosuppressive medications, entirely acceptable outcomes have been reported after liver, kidney, and heart transplantation.

The reported use of kidneys from HIV-infected donors for recipients of the same status follows the analogous example of transplanting hepatitis C-positive recipients with hepatitis C-positive livers. The

VII.- DISCUSIÓN

El interés por el estudio de la patología renal en pacientes con infección por el VIH ha ido creciendo de forma paralela a la mejoría global en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Así la gran mayoría de la producción científica sobre patología renal y VIH se ha publicado en los últimos 10 años (ver **Figuras 1-3** del apartado IV de esta Tesis). Aun así, y a pesar de este "auge" en publicaciones es todavía insuficiente el conocimiento que tenemos en algunos aspectos importantes relacionados con la patología renal en la población con infección por el VIH. Solo a modo de ejemplo, en España en el año 2004 (cuando se empezaron a realizar los primeros TR en pacientes con infección por el VIH) no se conocía la cifra real de pacientes con infección por el VIH que estaban en ERCA en diálisis y cuantos de estos pacientes podrían ser candidatos a entrar en lista de espera para TR.

Los trabajos que componen esta Tesis Doctoral pueden considerarse novedosos en algunos de los aspectos investigados y de los resultados presentados. En nuestro conocimiento hasta la fecha ningún otro estudio descriptivo y de prevalencia se había realizado en España respecto a la infección por el VIH en las unidades de diálisis. El estudio de la cohorte EuroSIDA es también el primer estudio transversal que evalúa la prevalencia de ERCA en pacientes con infección por el VIH en Europa. Respecto a la supervivencia en diálisis, existen diferentes experiencias publicadas al respecto, pero comparando siempre la supervivencia de las distintas cohortes con infección por el VIH con grandes registros nacionales de pacientes en diálisis. Nuestro estudio es el primero en evaluar la supervivencia mediante un diseño de cohortes con emparejamiento 1:1 con una cohorte de pacientes sin

infección por el VIH. Finalmente, respecto al TR, se presentan en esta Tesis dos trabajos de revisión que permiten revisar de forma exhaustiva la experiencia publicada hasta la fecha en todos los aspectos que rodean al TR en la población VIH. Además, mediante dos trabajos más y el mismo estudio de la cohorte EuroSIDA, se presenta la experiencia con el uso de timoglobulina en la inducción al TR, la experiencia en trasplante reno-pancreático, el uso de raltegravir como TARV en el post-trasplante y una serie de 26 receptores de TR de la cohorte EuroSIDA.

Como se ha comentado en la introducción de esta Tesis, hasta el año 2005 el conocimiento epidemiológico en temas como la **prevalencia** de la infección por el VIH en centros de diálisis se limitaba a estudios procedentes de EEUU. En dicho país, la existencia de grandes registros de pacientes (como el USRDS) ha permitido que desde hace años se conozcan las cifras anuales de incidencia y prevalencia del VIH en los pacientes en diálisis. En España no existe un registro unificado sino que existen registros de algunas Comunidades Autónomas, con la dificultad de análisis de datos que ello conlleva. Por otro lado, EEUU es un país cuyo sistema sanitario tiene unas características generales muy distintas a las nuestras (por ejemplo la ausencia de acceso universal y gratuito a la sanidad) y además unas características particulares de la población con infección por el VIH que está en diálisis (casi todos los pacientes son de raza negra y con NAVIH). En Europa la información global es escasa y antigua (de la era anterior el TARGA) con la excepción de estudios aislados procedentes de Francia.

Por todos estos motivos ha sido importante poder obtener datos de cual es la situación en España. En el primer estudio de prevalencia en el año 2004

participaron 50 centros (4.962 pacientes dializados; 4.079 en HD y 876 en DP) y se estableció una cifra de prevalencia global de 1.15% (1.07% en HD y 1.48% en DP). Esta muestra de 50 centros incluyó prácticamente solo centros hospitalarios y pocos centros ambulatorios. Los pacientes con infección por el VIH en diálisis suelen estar controlados en unidades de diálisis hospitalarios. Es por ello que podemos afirmar que la cifra de prevalencia estuvo sobreestimada. Teniendo en cuenta que la cifra total de pacientes que estaban HD en España en el año 2004 [200] era aproximadamente de 17.000, la prevalencia real en HD podría estar por debajo del 1%. Por el contrario, la prevalencia en DP sería más cercana a la real al ser el número de pacientes en DP incluidos en el estudio mucho más cercana a la cifra total de pacientes que estaban en DP en España en el mismo año (1.300 pacientes).

La relevancia de este primer estudio es disponer de un primer dato epidemiológico sobre el VIH en las unidades de diálisis en España, pero tiene una gran limitación como es el número total de centros participantes y de pacientes incluidos, muy inferior al número total de pacientes en diálisis en España. Es por ello que las cifras de prevalencia en el año 2004 deben ser valoradas teniendo en cuenta esta limitación. Por este motivo existió la motivación de llevar a cabo un segundo estudio de prevalencia en el año 2006 que fue posible gracias a la obtención de una Beca GESIDA (Beca 4805) que permitió mejorar el estudio desde el punto de vista metodológico y por tanto superar las limitaciones mencionadas en el estudio previo. En este nuevo estudio participaron 200 centros de diálisis (4 veces más que en el estudio previo) con un total de casi 15.000 pacientes dializados (13.537 en HD y 1.317 en DP), cifra mucho más cercana al total de pacientes en diálisis en España en

el año 2006 (alrededor de unos 18.000 pacientes; 16.000 en HD y 2.000 en DP) [201]. La cifra total de prevalencia se estableció en 0.54% (0.44% en HD y 1.59% en DP) siendo este un mejor estimador de la prevalencia real de la población en diálisis y concordante con la de otros estudios Europeos donde se estima que la proporción de pacientes con infección por el VIH en unidades de diálisis es inferior al 1% [113, 114].

En ambos estudios se incluyó a casi toda la población de DP en España, probablemente porque estos pacientes se controlan en centros hospitalarios (y no en centros ambulatorios) siendo los que más han participado en ambos estudios. Es por ello que los estimadores de prevalencia en DP en ambas muestras nos parecen unos buenos estimadores de la prevalencia real de la población en DP. Por otro lado, la mayor prevalencia encontrada en DP respecto a HD se debe a una mayor inclusión de pacientes con infección por el VIH en la modalidad peritoneal de diálisis por motivos que no podemos asegurar, pero una posible explicación sería evitar la transmisión nosocomial del VIH en las unidades de HD.

Después de obtener estos primeros datos de prevalencia en España, el objetivo fue ampliar este **conocimiento epidemiológico a Europa**. Mientras en los estudios de prevalencia se contactó con los centros de diálisis de España para conocer la prevalencia de infección por el VIH en los pacientes en diálisis, en el estudio europeo la plataforma utilizada fue la cohorte EuroSIDA. En este caso se contactó con los centros participantes en la cohorte EuroSIDA para tratar de establecer cuantos pacientes con infección por el VIH atendidos en dichos centros en el año 2008 estaban en situación de ERCA en TRS, ya fuera diálisis o trasplante, y así establecer la prevalencia de ERCA en pacientes con

infección por el VIH en Europa. Participaron 41 centros aportando un total de más de 62.000 pacientes con infección por el VIH y estableciendo una prevalencia de ERCA del 0.46%. Como se ha comentado ampliamente en la introducción de esta Tesis la prevalencia de afectación renal en la población con infección por el VIH es muy variable y depende de los criterios utilizados para definirla. Hasta la fecha la mayoría de estudios han valorado la presencia de proteinuria, alteraciones en los valores de creatinina o de filtrado glomerular, etc. pero este es el primer estudio que evalúa la prevalencia de afectación renal en fase avanzada, es decir en diálisis, encontrando que esta es baja en la población Europea con infección por el VIH.

Los dos estudios de prevalencia en España y el estudio de supervivencia han permitido analizar las **características demográficas y clínicas de los pacientes con infección por el VIH que están en diálisis en España**. Se trata de una población joven (media de edad de 41-45 años) y con predominio del sexo masculino (72-77% hombres). La media de tiempo en diálisis era de unos 3-4 años siendo la modalidad de diálisis más utilizada la HD seguida de DP y sin encontrar ningún paciente en diálisis domiciliaria. En los pacientes en HD el acceso vascular más utilizado fue la fístula arterio-venosa seguido del catéter vascular, pero la proporción de pacientes que usaron catéter era significativamente mayor respecto a los pacientes sin infección por el VIH (y por tanto también el porcentaje de sepsis relacionadas con catéter), quizás por la dificultad en obtener accesos venosos en los pacientes con antiguo consumo de drogas por vía parenteral. Las causas más frecuentes de ERCA en España fueron distintos tipos de GNF, siendo la NAVIH anecdótica en nuestro país y exclusiva de los pocos pacientes de raza negra. La mayoría de pacientes

adquirieron la infección por vía parenteral (sobretudo por consumo de drogas por vía intravenosa) seguido del contagio por vía sexual. Una gran proporción de pacientes se encontraban en una adecuada situación virológica e inmunológica, con recuentos de linfocitos CD4+ por encima de 200 células/mm³ en una gran proporción de casos, y con niveles indetectables de RNA del VIH en casi dos terceras partes de los casos. A pesar de que el 40-50% de pacientes habían presentado eventos definitorios de SIDA, al ser lo más frecuente infecciones por *Mycobacterium tuberculosis* y Candidiasis esofágica, ello no conllevaba que estos pacientes tuvieran que ser excluidos para valoración de trasplante. En ambos estudios de prevalencia y en el estudio de supervivencia encontramos un alto porcentaje (85-90%) de pacientes que están bajo alguna pauta de TARV lo que va a tener implicaciones importantes para el pronóstico de estos pacientes. Aquellos pacientes que están bajo TARGA en diálisis tienen mejor control virológico e inmunológico de la infección y un mejor pronóstico.

Las **características de los pacientes con infección por el VIH en diálisis de la cohorte EuroSIDA** fueron parecidas a las de los pacientes españoles pero con algunas diferencias importantes. Se trataba también de pacientes jóvenes (mediana de 44.8 años), con predominio de hombres (76%), con predilección por la HD frente a la DP (la mediana de tiempo en diálisis fue de 2-3 años) y con un alto porcentaje de pacientes con un buen control virológico e inmunológico de la infección por VIH bajo TARGA. La primera diferencia importante fueron los factores de riesgo para adquirir el VIH, siendo mucho más frecuente el contagio por vía sexual (casi el 80%) y por ello mucho menos frecuente la coinfección por el VHC (22%). La segunda

diferencia importante fue la representación racial, encontrando casi un 50% de pacientes de raza negra en diálisis. Es por ello que las causas de ERCA de estos pacientes también fueron distintas, siendo en este caso la NAVIH la patología más frecuente (44%) seguido de otras GNF (26%). Una vez más podemos observar que la representación racial de la muestra es un indicador de la etiología de la ERC, siendo la NAVIH proporcional a la presencia de raza negra.

Después de conocer las cifras de prevalencia del VIH en los pacientes que realizan diálisis en España, surge la pregunta de cuales son las tasas de supervivencia de estos pacientes, si son iguales a las de los pacientes sin infección por el VIH en diálisis, si son inferiores a las de los pacientes con infección por el VIH que reciben un TR y si existen algunos factores específicos de la infección por el VIH que puedan ser determinantes en el pronóstico. Por este motivo se levó a cabo un **estudio de supervivencia de pacientes con infección por el VIH en diálisis en la era del TARGA**, siendo el segundo estudio de supervivencia en diálisis realizado en Europa en la era TARGA y el primero en incluir pacientes en las dos modalidades de diálisis (HD y DP). A pesar de poder incluir solo 66 pacientes en cada grupo, este estudio tiene unas características particulares respecto al diseño y al tipo de pacientes incluidos, que hacen que los resultados tengan una relevancia importante. Hasta la fecha disponemos de información procedente de estudios retrospectivos realizados en EEUU [127, 128, 130] y uno prospectivo en Francia [129] (en este último solo con pacientes en HD), en los que el pronóstico de los pacientes con infección por el VIH en diálisis se comparó con grandes registros o bases de datos nacionales o regionales, pero no existe ningún estudio de cohortes en el

que se haya realizado un emparejamiento entre pacientes con y sin infección por el VIH en diálisis. Además los grandes estudios realizados en EEUU incluyeron pacientes de la era anterior al TARGA por lo que las tasas de supervivencia son mucho más bajas y no comparables a las de estudios más modernos. Otro hecho diferencial de muchos de estos estudios previos es que casi el 100% de los pacientes eran de raza negra y con NAVIH. La población representada en nuestro estudio es muy distinta siendo la raza negra y la NAVIH casi anecdóticas. Otro dato importante es que hemos podido aportar cifras de supervivencia a los 5 años de seguimiento, hasta la fecha solo reportadas en el estudio de Rodríguez et al [128] (que incluye pacientes desde 1985 y por tanto tasas de supervivencia muy bajas) y un estudio epidemiológico realizado en Gran Bretaña en el que se estiman tasas de supervivencia similares a las de España [131].

En nuestro estudio hemos encontrado cifras de supervivencia a los 5 años menores en los pacientes con infección por el VIH respecto a los pacientes sin infección por el VIH, existiendo por tanto factores dependientes del VIH que comportan un exceso de mortalidad. Además, la supervivencia a los 5 años es también inferior a la reportada por Mazuecos *et al* en una serie de 20 receptores de TR con infección por el VIH en España entre 2001 y 2009, con una supervivencia del 95% [176]. Este dato es muy importante, la mayor mortalidad de los pacientes en diálisis en comparación al trasplante, refleja la importancia de una rigurosa valoración de todos los pacientes con infección por el VIH en diálisis para su posible inclusión en lista de espera de TR.

Las causas de muerte más frecuentes en estos pacientes (tanto en nuestro estudio como en otros estudios de supervivencia [128, 129] no están

relacionadas con el VIH, siendo lo más frecuente infecciones bacterianas seguidas de eventos cardiovasculares.

Al tener los pacientes con infección por el VIH mayor mortalidad que los pacientes sin infección por el VIH, deben existir unos **factores dependientes del propio VIH que determinen el pronóstico** y cuya modificación puedan también mejorar la supervivencia. En los estudios previos [128-130, 134] es una constante que aquellos pacientes con un adecuado control del VIH (RNA del VIH y recuento de linfocitos CD4+) y aquellos con TARV presentan mejor supervivencia. Es por ello muy importante que los pacientes en diálisis reciban TARV con dosificación adecuadamente ajustada a la función renal y a la modalidad de diálisis. En nuestro estudio hemos encontrado además un hallazgo relevante respecto a la modalidad de diálisis, teniendo un peor pronóstico aquellos pacientes que estaban en DP respecto a los que estaban en HD. Hasta la fecha los pocos estudios que han evaluado este tema en la era del TARGA no han encontrado que la modalidad de diálisis se asocie a la supervivencia [98]. Un hecho que podría explicar nuestro hallazgo, al menos en parte, es que los pacientes en DP tenían una tendencia no significativa a tener más diabetes mellitus y mayor comorbilidad cardiovascular en comparación con los pacientes en HD. A diferencia de estudios más antiguos en los que se había reportado una mayor incidencia de peritonitis en los pacientes con infección por el VIH en DP [91, 96] en nuestro estudio el porcentaje de peritonitis no ha sido superior en los pacientes con infección por el VIH respecto a los pacientes sin infección por el VIH. Por tanto, no podemos atribuir este exceso de mortalidad a un mayor número de infecciones peritoneales. Las causas de muerte en ambos grupos (HD y DP) han sido

infecciones bacterianas (distintas a la peritonitis) y eventos cardiovasculares. Los resultados de nuestro estudio con un número pequeño de pacientes y retrospectivo no permiten hacer recomendaciones categóricas respecto a la modalidad de diálisis en estos pacientes, pero quizás sería recomendable valorar con precaución su indicación en pacientes con diabetes o con comorbilidad cardiovascular añadida.

Así, al encontrarnos con una población joven y en un alto porcentaje de casos con buen control de la infección por el VIH bajo TARGA, esperaríamos encontrar una gran proporción de pacientes con criterios de inclusión o ya incluidos en **lista de espera de TR**. En ambos estudios de prevalencia evaluamos los criterios dependientes del VIH para la inclusión en lista de TR. En el estudio de prevalencia del 2004, de los 40 pacientes con información disponible, solo 9 de ellos (22.5%) cumplían dichos criterios. En el estudio de prevalencia del año 2006, un 39.5% de pacientes cumplían criterios para su inclusión en lista de espera de TR y en cambio solo un 12% estaban incluidos en el momento de realizar la encuesta. Los criterios más frecuentes para su exclusión fueron eventos previos definitorios de SIDA, criterios virológicos, criterios inmunológicos y finalmente una situación psiquiátrica/sicológica desfavorable. Es posible que en algunos casos los pacientes se excluyeran del trasplante por motivos que desconocemos (criterios no dependientes del VIH) pero es posible también que existieran pacientes con criterios de trasplante y que desde sus centros de diálisis no se hubieran evaluado adecuadamente. Hay que tener en cuenta que en la encuesta de prevalencia del año 2004, el 75% de los centros participantes contestaron que les parecía correcto y adecuado incluir a los pacientes con infección por el VIH (con buen control

viroológico e inmunológico) en lista de espera para TR. A pesar de ser un porcentaje elevado este debería ser del 100%. Es por ello posible pensar que en el año 2004 algunos pacientes no fueran evaluados o incluidos en lista para TR a pesar de cumplir criterios. Teniendo en cuenta que en el año 2004 solo se había publicado un caso de TR en un paciente con infección por el VIH en España, es probable que la valoración para TR de pacientes con infección por el VIH fuera algo todavía novedoso o desconocido para algunos Nefrólogos de las unidades de diálisis. Solo 6 años antes, en el año 1998, 148 centros trasplantadores de EEUU participaron en una encuesta multicéntrica y el 90% de ellos contestaron que no trasplantarían riñones a pacientes con infección por el VIH, a pesar que estuvieran asintomáticos [202]. Por suerte esta perspectiva ha cambiado radicalmente en los últimos 10 años y probablemente si a día de hoy se repitiera dicha encuesta los resultados serían muy distintos. Esto es gracias a los buenos resultados en TR en la población con infección por el VIH y a los Documentos de Consenso publicados por las distintas Sociedades Científicas de EEUU y Europa [175, 179-181]. Hoy en día el antecedente de haber tenido una infección oportunista no es un criterio de exclusión estricto para el trasplante y es probable que en el futuro estos criterios estén sujetos a algunas modificaciones.

En el estudio de supervivencia evaluamos también cuantos pacientes estaban en lista de espera de TR, encontrando que solo un 16.7% de los pacientes con infección por el VIH estaban incluidos, en comparación con el 62.1% de los pacientes sin infección por el VIH, siendo estas diferencias estadísticamente muy significativas. Las causas de exclusión más frecuentes estaban relacionadas con el VIH y observando también que la coinfección por

el VHC es también una limitación importante para el trasplante, estando muy pocos pacientes coinfectados incluidos en lista.

En la cohorte EuroSIDA, el 34% de los pacientes estaban en la lista de espera de TR en el momento de realizar la encuesta, y los que no lo estaban fueron excluidos de forma más frecuente por motivos relacionados con el VIH (carga viral elevada o cifras bajas de linfocitos CD4+). Es importante remarcar también que a pesar de realizarse el estudio en el año 2008, -cuando existen ya numerosas experiencias favorables en TR en pacientes con infección por el VIH- hubo dos casos que fueron excluidos para trasplante por considerar que la condición VIH "*per se*" era una contraindicación para el mismo. En nuestro conocimiento el mayor estudio que evaluó la situación de los pacientes con infección por el VIH en la lista de espera de TR incluyó 309 pacientes, siendo las causas más frecuentes de exclusión de la lista relacionadas con el propio VIH (recuento de linfocitos CD4+ y/o carga viral) [203].

Una característica relevante de los pacientes con infección por el VIH en diálisis en España es la frecuente **coinfección por el VHC**, probablemente porque la vía más frecuente de contagio fue parenteral en relación a consumo de drogas por vía parenteral. En los estudios de prevalencia encontramos una tasa de coinfección por el VHC del 60% y en el estudio de supervivencia del 75.8%, cifras mucho más elevadas que las de la población general en diálisis. A pesar de esta tasa elevada de coinfección, la mayoría de los pacientes se encuentran en situación asintomática o en cirrosis estadio A de Child. El número de pacientes que ha recibido tratamiento antiviral específico para el VHC es muy bajo. El tratamiento para el VHC es complicado en pacientes con VHC que están en diálisis y todavía más si presentan coinfección por el VIH.

Hemos comprobado además que la coinfección por el VHC representa una limitación para el TR, estando los pacientes coinfectados mucho menos incluidos en las listas de espera para TR que los pacientes mono infectados por el VIH. Como se ha comentado previamente en la cohorte EuroSIDA la tasa de coinfección por el VHC fue mucho menor (22%) al ser el factor de riesgo más frecuente para adquirir el VIH el contagio sexual.

La coinfección por el VHC tiene importantes limitaciones para estos pacientes. Es recomendable el tratamiento y la erradicación del VHC mientras el paciente está en diálisis, pero las dificultades de dicho tratamiento y las tasas más bajas de respuesta hacen que este sea un objetivo difícil de conseguir. Una vez el paciente ha sido trasplantado, el tratamiento para el VHC tiene también importantes limitaciones como la contraindicación del uso de interferón por el riesgo de rechazo y de nefropatía intersticial, que hacen todavía más difícil la erradicación del virus. No existen por el momento suficientes datos para valorar el pronóstico y el manejo de los pacientes con infección por el VIH en diálisis o en el post-trasplante en función de que estén además coinfectados o no por el VHC.

Hasta hace pocos años la condición de infección por el VIH era una contraindicación absoluta para el **trasplante de cualquier órgano sólido**. En los últimos 10 años han ido apareciendo diferentes estudios con experiencias satisfactorias en el trasplante de órgano sólido en la población con infección por el VIH, así como Documentos de Consenso de diferentes sociedades científicas de Europa y EEUU que han definido unos criterios dependientes del VIH para la inclusión de estos pacientes en lista de espera para TR. En los dos trabajos de revisión se analizan al detalle dichas experiencias, siendo la más

importante hasta la fecha la publicada por Stock et al de la Universidad de California [173]. En dicho estudio, en el que se incluyen 150 receptores de TR con infección por el VIH, se demuestra que el pronóstico a medio plazo de los pacientes y del injerto son similares a los de la población general sin infección por el VIH. Como se comenta en estos trabajos, los "puntos débiles" del TR en la población con infección por el VIH son la alta tasa de rechazo agudo y la necesidad de avanzar en el conocimiento de las pautas más eficaces y seguras de tratamiento antirretroviral e inmunosupresor, que permitan un adecuado control del VIH y eviten el rechazo del injerto con las mínimas interacciones farmacológicas posibles. En el segundo trabajo de revisión, en base a las experiencias publicadas y la experiencia personal de los autores del trabajo, se realizan recomendaciones de cuales podrían ser las pautas ideales de TARV (tanto en la fase de diálisis como en el periodo post-trasplante), la dosificación de TARV recomendada según el filtrado glomerular y según la modalidad de diálisis, y finalmente cuales podrían ser las pautas ideales de inmunosupresores en estos pacientes.

La alta **tasa de rechazo agudo** ha sido un hallazgo común en la mayoría de estudios publicados y por el momento sin una única explicación. Se han considerado diferentes factores pero quizás los farmacológicos y los inmunológicos sean los que más protagonismo han tenido. Las interacciones farmacológicas podrían significar una menor exposición continuada a inmunosupresores (menos tiempo en niveles plasmáticos constantes de inmunosupresores) y por tanto a rechazo. Es por ello que se ha sugerido que el uso de nuevos ARV, con un perfil de interacciones más adecuado, podrían ser de elección en el post-trasplante.

Respecto al **tipo de donante** todos los TR realizados en la era pre-TARGA provenían de donante cadáver. En la era TARGA es cada vez mayor la experiencia con donante vivo. La mayor experiencia en donante vivo procede del estudio de Stock et al [173] en el que se incluyeron 48 TR con injerto procedente de donante vivo. Un hallazgo relevante de dicho estudio es que el uso de un injerto procedente de donante vivo se asoció a un menor riesgo de pérdida del injerto. Si se confirman estos resultados será interesante ver si en el futuro existe un aumento en la donación de riñones procedentes de individuos vivos que por altruismo u otras razones realizan donación de uno de sus órganos. Otro tema objeto de debate respecto al tipo de donante es el uso de **donantes con infección por el VIH**. A pesar de ser una contraindicación absoluta en el momento actual, la experiencia realizada con 4 pacientes en Sudáfrica ha encendido un debate no solo científico sino también ético y social [204]. Por este motivo nos pareció oportuno escribir una carta de opinión en la que se manifiesta la preocupación por la eficacia y seguridad de este tipo de trasplantes, en particular por el potencial riesgo que tiene el receptor de adquirir una cepa resistente de VIH procedente del donante que dificulte enormemente el manejo en el periodo post-trasplante e incluso pueda empeorar el pronóstico. Por esta y otras razones la opinión de los autores es que este tipo de trasplante no se debería realizar hasta disponer de más estudios que se realicen de forma controlada y comparando el pronóstico con donantes sin infección por el VIH. Ahora bien, este tipo de decisiones son más controvertidas en países como Sudáfrica, donde existe una alta prevalencia de infección por el VIH en la población general y siendo esta una gran limitación para el acceso a la diálisis y el trasplante. En estos casos el trasplante de

donante VIH positivo podría ser la única esperanza para unos pacientes que de otro modo estarían sentenciados a morir una vez desarrollan la ERCA.

A parte de los trabajos de revisión, en la presente Tesis Doctoral hemos realizado estudios que aportan nuevas experiencias al campo del TR en pacientes con infección por el VIH. En primer lugar los 26 pacientes de la cohorte EuroSIDA representan una de las series más amplias publicadas en Europa en este tema. Se trataba de pacientes jóvenes, que adquirieron la infección por el VIH por vía sexual (sobretudo heterosexual) de forma preferente, con la NAVIH como causa más frecuente de ERCA (al ser casi el 40% de los pacientes de raza negra) y realizando HD vía fístula arterio-venosa como modalidad de diálisis preferente antes del trasplante. La supervivencia de los pacientes fue del 100% y de los injertos del 77%, en parte por culpa de la alta tasa de rechazo y pérdida del injerto.

En otro pequeño estudio comparamos el uso de los potentes anticuerpos policlonales anti-linfocito (timoglobulina) entre pacientes con y sin infección por el VIH. En nuestra experiencia, el descenso de linfocitos CD4+ inducido por timoglobulina no se asoció a un incremento significativo de infecciones. De todos modos, el tamaño de la muestra era demasiado pequeño para sacar conclusiones definitivas. Los hallazgos de otros estudios más amplios como el de Carter et al [189], en el que el uso de timoglobulina en 11 pacientes con infección por el VIH se asoció a un mayor riesgo de infecciones graves, y el de Stock et al [173], en el que timoglobulina no solo se asoció a un incremento en el riesgo de infecciones, sino también de pérdida del injerto y mortalidad, hacen recomendar un uso restringido de estos fármacos en estos pacientes.

Mientras la experiencia en TR en pacientes con infección por el VIH empieza a ser amplia no se puede afirmar lo mismo respecto al **trasplante reno-pancreático**. Es por ello que decidimos presentar la experiencia con un solo caso de TRP en un paciente con nefropatía diabética en DP e infección por el VIH y realizar una revisión de la literatura al respecto, encontrando reportados 3 casos adicionales realizados en Suiza e Italia. Posteriormente a esta publicación hemos tenido conocimiento de un caso adicional procedente de Brasil [205]. Con esta experiencia podemos afirmar que el TRP es también una posibilidad terapéutica en pacientes con infección por el VIH y se deben seguir los mismos criterios y recomendaciones generales que para el TR. De todos modos, la escasa experiencia de la que disponemos hasta la fecha no permite poder sacar más conclusiones.

A partir de este mismo paciente receptor de un TRP presentamos la experiencia con el **cambio de TARV en el periodo post-trasplante** y sugerimos que esta podría a ser una estrategia a seguir en el futuro en estos pacientes. Durante todo el periodo pre-trasplante dicho paciente consiguió un buen control de la infección por el VIH con la combinación de 2 ITIAN (d4T / 3TC) + 1 ITINAN (nevirapina) y posteriormente 1 ITIAN (abacavir) + 1 ITIANt (tenofovir) + 1 inhibidor de la entrada (enfuvirtide). En el periodo post-trasplante inmediato se cambió enfuvirtide por un inhibidor de la integrasa (**raltegravir**). A pesar del desenlace fatal del paciente, este fue por complicaciones post-quirúrgicas no relacionadas con el VIH. Durante los 9 meses de seguimiento en el periodo post-trasplante el paciente consiguió mantener un adecuado control de la infección por el VIH con niveles indetectables de RNA del VIH. Desde los primeros trasplantes de órgano sólido

en los pacientes con infección por el VIH las interacciones entre antirretrovirales e inmunosupresores han sido un problema constante que ha obligado a estrechas monitorizaciones de niveles y modificaciones de dosis de los inmunosupresores para conseguir unos niveles adecuados. Pero a pesar de dicho conocimiento y estrecho manejo, este ha sido un problema importante que, como se ha comentado previamente, ha podido contribuir al elevado índice de rechazo agudo observado en estos pacientes. Algunas de las familias de antirretrovirales más utilizadas en los pacientes con infección por el VIH, como los IP o los ITINAN tienen acción inhibitoria o inductora sobre los sistemas enzimáticos del citocromo p450 hepático, respectivamente. El uso de estos fármacos modifica de forma importante los niveles de inmunosupresores que también se metabolizan a este nivel como son ciclosporina, tacrolimus y sirolimus [195]. Es por ello que el uso de **nuevas familias de antirretrovirales** como los inhibidores de la entrada (el inhibidor de la fusión enfuvirtide y el inhibidor del CCR5 maraviroc) o los inhibidores de la integrasa (raltegravir), sin interacciones a nivel del citocromo p450, tienen un atractivo perfil para ser usados en el periodo post-trasplante. La experiencia más amplia en la introducción de raltegravir en el post-trasplante incluyó 13 receptores de trasplante (8 hepático y 5 renal) a los que su régimen de TARV fue cambiado por una combinación de 2 ITIAN + raltegravir. Todos los pacientes consiguieron un correcto control del VIH y no hubo ningún episodio de rechazo agudo [206].

VIII.- CONCLUSIONES

Epidemiología de la infección por el VIH en diálisis en España y Europa

1. La prevalencia de la infección por el VIH en los centros de diálisis en España es del 0.54%, siendo superior en los pacientes que están en DP respecto a los que están en HD.
2. Los pacientes con infección por el VIH que están en diálisis en España son jóvenes, de raza blanca, afectos de GNF distintas a la NAVIH y en la mayoría de casos con un buen control virológico e inmunológico de la infección por el VIH bajo TARGA.
3. Los pacientes con infección por el VIH que están en diálisis en Europa son también jóvenes y con un buen control de la infección por el VIH, pero con una mayor presencia de raza negra y género femenino y por tanto con una mayor proporción de NAVIH como causa de ERC.
4. Un 39.5% de pacientes con infección por el VIH en diálisis cumple los criterios para su inclusión en lista de espera para TR, sin embargo solo un 12% estaba en lista de espera. Las causas más frecuentes para la exclusión de la lista de espera están relacionadas con un mal control del VIH.
5. Dos tercios de los pacientes con infección por el VIH que realizan diálisis en España presentan coinfección por el VHC, al ser la transmisión parenteral la vía más frecuente de contagio del VIH en estos pacientes. Por el contrario, en Europa predomina como vía de contagio más frecuente la transmisión sexual, siendo el porcentaje de pacientes coinfectados por el VHC muy inferior.

6. Los pacientes coinfectados por el VHC y el VIH en diálisis no presentan mayor mortalidad respecto a los monoinfectados por el VIH, pero sí tienen alguna característica diferencial, siendo la más importante de ellas el menor acceso al TR.

Supervivencia de los pacientes con infección por el VIH en diálisis

7. La supervivencia a medio plazo de los pacientes con infección por el VIH en diálisis es inferior respecto a la población control sin infección por el VIH.
8. Los factores asociados a mal pronóstico en los pacientes con infección por el VIH en diálisis son la ausencia de una pauta efectiva de TARGA y estar en DP respecto a HD.

Trasplante renal en pacientes con infección por el VIH

9. El TR en pacientes con infección por el VIH en Europa tiene una prevalencia del 0.04%, siendo las tasas de supervivencia a medio plazo del injerto y de los pacientes muy elevadas y similares a las series publicadas en pacientes sin infección por el VIH.
10. La tasa de rechazo agudo en receptores europeos de TR con infección por el VIH fue del 30%, siendo superior a la de las series publicadas en pacientes sin infección por el VIH. Los motivos son todavía desconocidos
11. El uso de timoglobulina como agente inductor en receptores de TR con infección por el VIH produce una rápida y profunda linfocitopenia que en nuestra experiencia no se asoció a un mayor número de infecciones oportunistas ni infecciones bacterianas que un grupo control VIH negativo.
12. El cambio de pauta antirretroviral por una combinación que incluya raltegravir en el periodo post-trasplante es una estrategia segura y eficaz

para el manejo de la infección por el VIH, pero sobretodo por la ausencia de interacciones farmacológicas con los fármacos inmunosupresores.

Experiencia en trasplante reno-pancreático en pacientes con infección por el VIH

13.El doble trasplante renal y pancreático es también posible en pacientes con infección por el VIH pero la experiencia es todavía muy escasa.

IX.- BIBLIOGRAFÍA

1. CDC. Pneumocystis pneumonia - Los Angeles. MMWR 1981;30:250-2.
2. Centers for Disease Control (CDC): Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)—United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1982;31:507–514.
3. Masur H, Michelis MA, Greene JB et al. An outbreak of community acquired Pneumocystis carinii pneumonia: Initial manifestation of cellular immune dysfunction. N Engl J Med. 1982;305:1431–1438.
4. Centers for Disease Control (CDC): Pneumocystis carinii pneumonia among persons with hemophilia A. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 31: 365–367, 1982
5. Merson MH. The HIV-AIDS pandemic at 25—the global response. N Engl J Med. 2006;354(23):2414-7.
6. Gallo RC. A reflection on HIV/AIDS research after 25 years. Retrovirology. 2006;3:72.
7. 2008 Report on the Global AIDS Epidemic. Annex I: HIV and AIDS Estimates and Data, 2007 and 2001. Disponible en www.unaids.org.
8. Epidemiological Fact Sheet on HIV and AIDS. Core data on epidemiology and response. Spain. 2008 Update. Disponible en www.who.int/hiv.
9. Sepkowitz KA. AIDS—the first 20 years. N Engl J Med. 2001;344(23):1764-72.
10. Fang CT, Chang YY, Hsu HM et al. Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. QJM. 2007;100:97-105.

11. Braithwaite RS, Justice AC, Chang CC et al. Estimating the proportion of patients infected with HIV who will die of comorbid diseases. *Am J Med.* 2005;118:890-898.
12. Lewden C, Chene G, Morlat P et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:72-7.
13. Mocroft A, Brettle R, Kirk O et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS.* 2002;16(12):1663-71.
14. Aldaz P, Castilla J, Moreno-Iribas C et al. Trends in mortality and causes of death among persons with HIV infection, 1985-2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(1):5-10.
15. Martínez E, Milinkovic A, Buirra E et al. Incidence and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy compared with estimates for the general population of similar age and from the same geographical area. *HIV Med.* 2007;8(4):251-8.
16. Selik RM, Byers RH Jr, Dworkin MS. Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29(4):378-87.
17. Jung O, Bickel M, Ditting T et al. Hypertension in HIV-1-infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(9):2250-8.

18. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V et al. Liver fibrosis progresión in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfectad patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30:1054–8.
19. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol*. 1997; 26:1–5.
20. Bica I, McGovern B, Dhar R et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):492-7.
21. Rao TK, Filippone EJ, Nicastri AD et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*. 1984;310:669-673.
22. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2005;40(11):1559-85.
23. Panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS). Diagnóstico, tratamiento y prevención de las alteraciones renales en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Recomendaciones del Grupo de Estudio del SIDA y el Plan Nacional sobre el SIDA. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(8):520.e1-22.
24. Thompson MA, Aberg JA, Cahn P et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2010 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*. 2010;304(3):321-33.

25. Panel de Expertos de Gesida; Plan Nacional sobre el Sida. Documento de Consenso del Grupo de Estudio de SIDA / Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(6):362.e1-91.
26. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int.* 2002;61:195–202.
27. Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS et al. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol.* 2004;61:1–6.
28. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32:203–9.
29. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS.* 2007;21(15):2101-3.
30. Krawczyk CS, Holmberg SD, Moorman AC et al. Factors associated with chronic renal failure in HIV-infected ambulatory patients. *AIDS.* 2004;18(16):2171-8.
31. Wyatt CM, Malvestutto C, Coca SG et al. The impact of hepatitis C virus coinfection on HIV-related kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2008;22(14):1799-807.
32. Mocroft A, Kirk O, Gatell J et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2007;21(9):1119-27.

33. Freedman BI, Soucie JM, Stone SM et al. Familial clustering of end-stage renal disease in blacks with HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:254–8.
34. Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA et al. Polymorphisms in the nonmuscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int.* 2009;75:736–745.
35. Pardo V, Meneses R, Ossa L et al. AIDS-related glomerulopathy: occurrence in specific risk groups. *Kidney Int.* 1987; 31:1167–73.
36. Franceschini N, Napravnik S, Finn WF et al. Immunosuppression, hepatitis C infection, and acute renal failure in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(3):368-72.
37. Röling J, Schmid H, Fischereider M et al. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis.* 2006;42(10):1488-95.
38. Wyatt CM, Arons RR, Klotman PK et al. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on inhospital mortality. *AIDS.* 2006;20:561-565.
39. Valeri A, Neusy AJ. Acute and chronic renal disease in hospitalized AIDS patients. *Clin Nephrol.* 1991;35(3):110-8.
40. Rao TK. Acute renal failure syndromes in human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol.* 1998;18:378-95.
41. Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ Jr et al. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIVinfected patients. *Kidney Int.* 2005; 67:1526–31.

42. Perazella MA. Acute renal failure in HIV-infected patients: a brief review of common causes. *Am J Med Sci.* 2000;319:385-91.
43. Joshi MK, Liu HH. Acute rhabdomyolysis and renal failure in HIV-infected patients: risk factors, presentation, and pathophysiology. *AIDS Patient Care STDS.* 2000;14:541-8.
44. Praga Terente M, Sanz Moreno J. Enfermedades glomerulares y otras nefropatías de mayor incidencia en pacientes infectadps por el VIH. *AIDS* 2008;22(Núm. Esp. 1):S12-S21.
45. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Renal tubular transporters and antiviral drugs: an update. *AIDS.* 2005;19(5):455-62.
46. Jullien V, Treluyer JM, Rey E et al. Population pharmacokinetics of tenofovir in human immunodeficiency virus-infected patients taking highly active antiretroviral therapy. *Antimicrob Agents Chemoter.* 2005;49:3361-3366.
47. Röling J, Schmid H, Fischereder M et al. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis.* 2006;42(10):1488-95.
48. Falco V, Rodríguez D, Ribera E et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected patients: Report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2002;34:838-46.
49. Tashima KT, Horowitz JD, Rosen S. Indinavir nephropathy. *N Engl J Med.* 1997;336:138-9.
50. Dieleman JP, Sturkenboom MC, Jambroes M et al. Risk factors for urological symptoms in a cohort of users of the HIV protease inhibitor indinavir sulfate: the ATHENA cohort. *Arch Intern Med.* 2002; 162:1493-501.

51. Malavaud B, Dinh B, Bonnet E et al. Increased incidence of indinavir nephrolithiasis in patients with hepatitis B or C virus infection. *Antivir Ther.* 2000;5:3-5.
52. Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med.* 2003;139(3):214-26.
53. Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE et al. Autopsy findings in the acquired immune deficiency syndrome. *JAMA.* 1984;252(9):1152-9.
54. Pardo V, Meneses R, Ossa L et al. AIDS-related glomerulopathy: occurrence in specific risk groups. *Kidney Int.* 1987;31(5):1167-73.
55. D'Agati V, Suh JI, Carbone L et al. Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int.* 1989;35(6):1358-70.
56. Van der Reijden HJ, Schipper ME, Danner SA et al. Glomerular lesions and opportunistic infections of the kidney in AIDS: an autopsy study of 47 cases. *Adv Exp Med Biol.* 1989;252:181-8.
57. Mazbar SA, Schoenfeld PY, Humphreys MH. Renal involvement in patients infected with HIV: experience at San Francisco General Hospital. *Kidney Int.* 1990;37(5):1325-32.
58. Seney FD Jr, Burns DK, Silva FG. Acquired immunodeficiency syndrome and the kidney. *Am J Kidney Dis.* 1990;16(1):1-13.
59. Monga G, Mazzucco G, Boldorini R et al. Renal changes in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a post-mortem study on an unselected population in northwestern Italy. *Mod Pathol.* 1997;10(3):159-67.

60. Hailemariam S, Walder M, Burger HR et al. Renal pathology and premortem clinical presentation of Caucasian patients with AIDS: an autopsy study from the era prior to antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly.* 2001;131(27-28):412-7
61. Shahinian V, Rajaraman S, Borucki M et al. Prevalence of HIV-associated nephropathy in autopsies of HIV-infected patients. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(5):884-8.
62. Lanjewar DN, Ansari MA, Shetty CR et al. Renal lesions associated with AIDS--an autopsy study. *Indian J Pathol Microbiol.* 1999;42(1):63-8.
63. Madiwale C, Venkateshan VS. Renal lesions in AIDS: a biopsy and autopsy study. *Indian J Pathol Microbiol.* 1999;42(1):45-54.
64. Morgello S, Mahboob R, Yakoushina T et al. Autopsy findings in a human immunodeficiency virus-infected population over 2 decades: influences of gender, ethnicity, risk factors, and time. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(2):182-90.
65. Hailemariam S, Walder M, Burger HR et al. Renal pathology and premortem clinical presentation of Caucasian patients with AIDS: an autopsy study from the era prior to antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly.* 2001;131(27-28):412-7.
66. Giner V, Esteban MJ, Fernández C et al. Renal involvement in the human immunodeficiency virus infection. *Med Clin.* 2004;122(16):601-4.
67. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int.* 2002;61:195-202.
68. Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R et al. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS.* 2007;21(8):1003-9.

69. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM et al. HIV Epidemiology Research Study Group: Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32:203–9.
70. Han TM, Naicker S, Ramdial PK et al. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int.* 2006;69(12):2243-50.
71. Winston JA, Klotman PE. Are we missing an epidemic of HIV-associated nephropathy? *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(1):1-7.
72. Ahuja TS, Borucki M, Funtanilla M et al. Is the prevalence of HIV-associated nephropathy decreasing? *Am J Nephrol.* 1999;19:655–9.
73. Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-1 infection. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:2079–87.
74. Marras D, Bruggeman LA, Gao F et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat Med.* 2002;8:522–6.
75. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-1 and HIV-Associated Nephropathy 25 Years Later. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2 Suppl 1:S20-4.
76. Kiryluk K, Martino J, Gharavi AG. Genetic susceptibility, HIV infection, and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2 Suppl 1:S25-35.
77. Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC et al. HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet.* 1998;352:783–4.
78. Beaufils H, Jouanneau C, Katlama C et al. HIV-associated IgA nephropathy—a post-mortem study. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:35-8.

79. Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy. *N Engl J Med*. 2002;347:738-48.
80. Nochy D, Glotz D, Dosquet P et al. Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(1):11-9
81. Casanova S, Mazzucco G, Barbiano di Belgiojoso G et al. Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency virus-infected patients: an Italian study. *Am J Kidney Dis*. 1995;26(3):446-53
82. Connolly JO, Weston CE, Hendry BM. HIV-associated renal disease in London hospitals. *QJM*. 1995;88(9):627-34
83. Gutiérrez E, Morales E, Gutiérrez Martínez E et al. Glomerulopathies associated to HIV infection: a Spanish perspective. *Nefrologia*. 2007;27(4):439-47.
84. Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 2003;63:1618–31.
85. Alpers CE. Light at the end of the TUNEL: HIV-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int*. 2003;63(1):385-96.
86. Fine DM. Renal disease and toxicities: issues for HIV care providers. *Top HIV Med*. 2007;14(5):164-9.
87. Rao TK. Human immunodeficiency virus infection in end-stage renal disease patients. *Semin Dial*. 2003;16(3):233-44.
88. Dressler R, Peters AT, Lynn RI. Pseudomonal and candidal peritonitis as a complication of continuous ambulatory peritoneal dialysis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am J Med*. 1989;86(6 Pt 2):787-90.
89. Graham MM, Bonini LA, Verdi MM. A multi-center study: clinical practices of HIV infected patients on CAPD/CCPD. *Adv Perit Dial*. 1990;6:88-91.

90. Schloth T, Genabe I, Pilgrim W et al. Peritonitis and the patient with human immunodeficiency virus (HIV). *Adv Perit Dial.* 1992;8:250-2.
91. Tebben JA, Rigsby MO, Selwyn PA et al. Outcome of HIV infected patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1993 ;44(1):191-8.
92. Baumgartner DD, Arterbery VE, Hale AJ et al. Peritoneal dialysis-associated tuberculous peritonitis in an intravenous drug user with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney Dis.* 1989;14:154-57.
93. Elsey Rm, Carson RW, Dubose TD Jr. *Pasteurella multocida* peritonitis in an HIV-positive patient on continuous cycling peritoneal dialysis. *Am J Nephrol.* 1991;11:61-63.
94. Parsonnet J. *Trichosporon beigelii* peritonitis. *South Med J.* 1989;82:1062-1063.
95. Lewis M, Gorban-Brennan NL, Kliger A et al. Incidence and spectrum of organisms causing peritonitis in HIV positive patients on CAPD. *Adv Perit Dial.* 1990;6:136-8.
96. Kimmel PL, Umana WO, Simmens SJ et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and survival of HIV infected patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1993;44(2):373-8.
97. Wasser WG, Boyle MJ, Brandon S et al. HIV positivity does not predispose peritoneal dialysis patients to peritonitis. *J Am Soc Nephrol.* 1991;2:369.
98. Ahuja TS, Collinge N, Grady J et al. Is dialysis modality a factor in survival of patients with ESRD and HIV-associated nephropathy? *Am J Kidney Dis.* 2003;41(5):1060-4.
99. Ahuja TS, O'brien WA. Special issues in the management of patients with ESRD and HIV infection. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):279-91.

100. Gorski TF, Gorski YC, Muney J. Complications of hemodialysis access in HIV-positive patients. *Am Surg.* 2002;68(12):1104-6.
101. Curi MA, Pappas PJ, Silva MB Jr et al. Hemodialysis access: influence of the human immunodeficiency virus on patency and infection rates. *J Vasc Surg.* 1999;29(4):608-16.
102. Brock JS, Sussman M, Wamsley M et al. The influence of human immunodeficiency virus infection and intravenous drug abuse on complications of hemodialysis access surgery. *J Vasc Surg.* 1992;16(6):904-10.
103. Eustace JA, Gregory PC, Krishnan M et al. Influence of intravenous drug abuse on vascular access placement and survival in HIV-seropositive patients. *Nephron Clin Pract.* 2005;100(2):c38-45.
104. Mitchell D, Krishnasami Z, Young CJ et al. Arteriovenous access outcomes in haemodialysis patients with HIV infection. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(2):465-70.
105. Mokrzycki MH, Schröppel B, von Gersdorff G et al. Tunneled-cuffed catheter associated infections in hemodialysis patients who are seropositive for the human immunodeficiency virus. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(11):2122-7.
106. Mitchell D, Krishnasami Z, Allon M. Catheter-related bacteraemia in haemodialysis patients with HIV infection. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(11):3185-8.
107. U.S. Renal Data System: USRDS Annual Reports. Bethesda, MD: National Institutes of Health. Disponible en www.usrds.org.
108. Finelli L, Miller JT, Tokars JI et al. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 2002. *Semin Dial.* 2005;18(1):52-61

109. Eggers PW, Kimmel PL. Is there an epidemic of HIV Infection in the US ESRD program? *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(9):2477-85.
110. Rao TKS: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), human immunodeficiency virus (HIV), and dialysis. In: Andreucci VE, Fine LG (eds). *International Yearbook of Nephrology 1991.* Boston: Kluwer Academic, 1990:199-218.
111. Geerlings W, Tufveson G, Brunner FP et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XXI, 1990. *Nephrol Dial Transplant.* 1991;6 Suppl 4:5-29.
112. Barbiano di Belgiojoso G, Trezzi M, Scorza D et al. HIV infection in dialysis centers in Italy: a nationwide multicenter study. *J Nephrol.* 1998;11(5):249-54.
113. Poinet JL, Desassis JF, Chanton N et al. Prevalence of HIV infection in dialysis patients: results of a national multicenter study. *Nephrologie.* 1999;20(3):159-63.
114. Vigneau C, Guiard-Schmid JB, Tourret J et al. The clinical characteristics of HIV-infected patients receiving dialysis in France between 1997 and 2002. *Kidney Int.* 2005;67(4):1509-14.
115. Hassan NF, el Ghorab NM, Abdel Rehim MS et al. HIV infection in renal dialysis patients in Egypt. *AIDS.* 1994;8(6):853.
116. Morikawa K, Kuroda M, Tofuku Y et al. Prevalence of ATLV and HIV among hemodialysis patients in Japan. *Nephron.* 1988;50(1):77-8.
117. Falcao HA, Rebelo M. Anti-HIV antibodies in population of 132 patients in hemodialysis (abstract). Xth International Congress of Nephrology, London, Aug 1987.

118. 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.
119. Ortiz C, Meneses R, Jaffe D et al. Outcome of patients with human immunodeficiency virus on maintenance hemodialysis. *Kidney Int*. 1988; 34:248-53.
120. Ribot S, Dean D, Goldbalt M et al. Prognosis of HIV positive dialysis patients. *Kidney Int*. 1990;37:315.
121. Feinfeld DA, Kaplan R, Dressler R et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol*. 1989;32(5):221-4
122. Abbott KC, Hypolite I, Welch PG et al. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome-associated nephropathy at end-stage renal disease in the United States: patient characteristics and survival in the pre highly active antiretroviral therapy era. *J Nephrol*. 2001;14(5):377-83.
123. Shrivastava D, Delano BG, Lundin P et al. Factors affecting survival of HIV+ patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3:320.
124. Ifudu O, Mayers JD, Matthew JJ 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(4):549-52.
125. Barth RH. Long survival of chronically dialyzed patients with HIV disease. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:1439.
126. Lorch JA and Pollak VE. Outcomes in AIDS patients treated by dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:1455.

127. 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.
128. Rodriguez RA, Mendelson M, O'Hare AM et al. Determinants of survival among HIV-infected chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(5):1307-13.
129. Turret J, Tostivint I, du Montcel ST et al. Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(6):1241-7.
130. Atta MG, Fine DM, Kirk GD et al. Survival during renal replacement therapy among African Americans infected with HIV type 1 in urban Baltimore, Maryland. *Clin Infect Dis.* 2007;45(12):1625-32.
131. Bansi L, Hughes A, Bhagani S et al. Clinical epidemiology of HIV-associated end-stage renal failure in the UK. *AIDS.* 2009;23(18):2517-21.
132. Schoenfeld P, Rodriguez R, Mendelson M. Patients with HIV infection and end-stage renal disease *Adv Ren Replace Ther.* 1996;3(4):287-92.
133. Perinbasekar S, Brod-Miller C, Pal S et al. Predictors of survival in HIV-infected patients on hemodialysis. *Am J Nephrol.* 1996;16:280–6.
134. 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.
135. Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P et al. Low rates of antiretroviral therapy among HIV-infected patients with chronic kidney disease. *Clin Infect Dis.* 2007;45(12):1633-9.

136. Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P et al. The impact of HIV on chronic kidney disease outcomes. *Kidney Int.* 2007;72(11):1380-7.
137. Turret J, Tostivint I, Tézenas Du Montcel S et al. Antiretroviral drug dosing errors in HIV-infected patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis.* 2007;45(6):779-84.
138. Mandayam S, Ahuja TS. Dialyzing a patient with human immunodeficiency virus infection: what a nephrologist needs to know. *Am J Nephrol.* 2004;24(5):511-21.
139. Schwarz A, Offermann G, Keller F 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;55(1):95-103.
140. Feduska NJ, Perkins HA, Melzer J 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.
141. Kumar P, Pearson JE, Martín DH 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.
142. Imbasciati E, De Cristofaro V, Sama F et al. Acquired immunodeficiency syndrome transmitted by transplanted kidney: clinical course during maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1988;3:681-3.
143. Milgrom M, Esquenazi V, Fuller L et al. Acquired immunodeficiency syndrome in a transplant patient. *Transplant Proc.* 1985;17 Supl 2:75.

144. 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.
145. Poli F, Scalamonga M, Pizzi C et al. HIV infection in cadaveric renal allograft recipients in the North Italy Transplant Program. *Transplantation.* 1989;47:724-5.
146. Erice A, Rhame FS, Heussner RC et al. HIV infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. *Rev Infect Dis.* 1991;13:537-47.
147. Prompt CA, Reis MM, Grillo FM et al. Transmission of AIDS virus at renal transplantation. *Lancet.* 1985;2:672.
148. L'age-Stehr J, Schwarz A, Offermann G et al. HTLV-III infection in kidney transplant recipients. *Lancet.* 1985;2:1361-2.
149. Schwarz A, Hoffmann F, L'age-Stehr J et al. Human immunodeficiency virus transmission by organ donation. Outcome in cornea and kidney recipients. *Transplantation.* 1987;44:21-4.
150. Margreiter R, Fuchs D, Hausen A et al. HIV infection in renal allograft recipients. *Lancet.* 1986;2:398.
151. Briner V, Zimmerli W, Cathomas G et al. HIV infection caused by kidney transplant: case report and review of 18 published cases. *Schweiz Med Wochenschr.* 1989;119:1046-52.
152. Ahuja TS, Zingman B, Glicklich D. Long-term survival in an HIV-infected transplant recipient. *Am J Nephrol.* 1997;17:480-2.

153. Simonds RJ, Holmberg SD, Hurwitz RL et al. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 from a seronegative organ and tissue donor. *N Engl J Med.* 1992;326:726-32.
154. Bowen PA, Lobel SA, Caruana RJ 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.
155. Ward JW, Schable C, Dickinson GM et al. Acute human immunodeficiency virus infection. Antigen detection and seroconversion in immunosuppressed patients. *Transplantation.* 1989;47:722-4.
156. Kerman RH, Flechner SM, Van Buren CT et al. Investigation of human T-lymphotropic virus III serology in a renal transplant population. *Transplant Proc.* 1987;19:2172-5.
157. Carbone LG, Cohen DJ, Hardy MA et al. Determination of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 1988;11:387-92.
158. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS et al. Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation.* 1990;49:354-8.
159. Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW et al. Impact of 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(3):144-7.
160. Abbott KC, Swanson SJ, Agodoa LY et al. Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral

therapy and modern immunosuppression J Am Soc Nephrol. 2004;15(6):1633-9.

161. Qiu J, Terasaki PI, Waki K et al. HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. Transplantation. 2006;81(12):1658-61.

162. Kuo PC, Stock PG. Transplantation in the HIV+ patient. Am J Transplant. 2001;1(1):13-7.

163. Stock P, Roland M, Carlson L et al. Solid organ transplantation in HIV-positive patients. Transplant Proc. 2001;33(7-8):3646-8.

164. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. Transplantation. 2003;75(4):425-9.

165. Toso C, Berney T, Oberholzer J et al. Kidney-pancreas transplantation in a long-term non-progressor HIV-infected recipient. Am J Transplant. 2003;3(5):631-3.

166. Kumar AM, Damask A, Roland M et al. Kidney transplantation in HIV positive end stage renal disease patients-a prospective study. Am J Transplant. 2002;2:174.

167. Roland ME, Carlson L, Freise CE et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. Transplantation. 2003;76(2):370-5.

168. Mazuecos A, Pascual J, Gómez E et al. Renal transplantation in HIV-infected patients in Spain. Nefrologia. 2006;26(1):113-20.

169. Kumar MS, Sierka DR, Damask AM et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. Kidney Int. 2005;67(4):1622-9.

170. Roland ME, Barin B, Carlson L et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant*. 2008;8:355-65.
171. Gruber SA, Doshi MD, Cincotta E et al. Preliminary experience with renal transplantation in HIV+ recipients: low acute rejection and infection rates. *Transplantation*. 2008;86(2):269-7.
172. Ballarin R, Di Benedetto F, Masetti M et al. Combined liver-kidney transplantation in an HIV-HCV-coinfected patient with haemophilia. *AIDS*. 2008;22(15):2047-9.
173. Stock PG, Barin B, Murphy B et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2004-14.
174. Müller NJ, Furrer H, Kaiser L et al. HIV and solid organ transplantation: the Swiss experience. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:194–196.
175. Miró JM, Torre-Cisnero J, Moreno A et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(6):353-62.
176. Mazuecos A, Fernandez A, Andres A et al. HIV infection and renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;26(4):1401-7.
177. Billault C, Duvivier C, Valantin MA et al. Kidney transplantation in HIV-positive patients: report of our first 7 cases. *Transplant Proc*. 2009;41:3301–3304.
178. Touzot M, Pillebout E, Matignon M et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: the Paris experience. *Am J Transplant*. 2010;10:2263–2269.

179. Grossi P, Tumietto F, Costigliola P et al. Liver transplantation in HIV-infected individuals: results of the Italian national program. *Transplantation*. 2006; 82(Suppl 2):446.
180. Bhagani S, Sweny P, Brook G. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med*. 2006;7:133–139.
181. Anonymous. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient. *Am J Transplant*. 2004; 4(Suppl 10):83–88.
182. Antiretroviral agents product information. European Medicines Agency (EMA). EPARs for authorised medicinal products for human use Available at: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>.
183. Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2004;351:2715-29.
184. Ciuffreda D, Pantaleo G, Pascual M. Effects of immunosuppressive drugs on HIV infection: implications for solid-organ transplantation. *Transpl Int*. 2007;20(8):649-58.
185. Chapuis AG, Paolo Rizzardi G, D'Agostino C et al. Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med*. 2000;6(7):762-8.
186. Hossain MM, Coull JJ, Drusano GL et al. Dose proportional inhibition of HIV-1 replication by mycophenolic acid and synergistic inhibition in combination with abacavir, didanosine, and tenofovir. *Antiviral Res*. 2002;55(1):41-52.
187. Sankatsing SU, Hoggard PG, Huitema AD et al. Effect of mycophenolate mofetil on the pharmacokinetics of antiretroviral drugs and on intracellular nucleoside triphosphate pools. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:823-32.

188. Franke EK, Luban J. Inhibition of HIV-1 replication by cyclosporine A or related compounds correlates with the ability to disrupt the Gag-cyclophilin A interaction. *Virology*. 1996;222(1):279-82.
189. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL et al. Thymoglobulin-associated CD4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant*. 2006;6(4):753-60.
190. Moscoso-Solorzano GT, Baltar JM, Seco M et al. Single dose of Rituximab plus plasmapheresis in an HIV patient with acute humoral kidney transplant rejection: a case report. *Transplant Proc*. 2007;39(10):3460-2
191. Brinkman K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between saquinavir and cyclosporine. *Ann Intern Med*. 1998;129:914-915.
192. Barrail-Tran A, Furlan V, Blouin P et al. Effect of coadministered boosted protease inhibitors regimen on tacrolimus blood concentration in 3 kidney transplanted HIV-infected patients. [abstract 58]. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, 16-18 April, 2007.
193. Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transp*. 2002;8:841-5.
194. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C et al. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS*. 2002;16:505-506.
195. Frassetto LA, Browne M, Cheng A et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7:1-5.

196. Tuset M, Miro JM, Codina C, Ribas J, Editors. Antiretroviral agents drug-drug interactions website (Spanish). Available at <http://www.interaccionesshiv.com>.
197. Back D, Gibbons S. The University of Liverpool HIV drug interactions Available at <http://www.hiv-druginteractions.org>.
198. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant recipients over 20 years. *Transplantation*. 1998;66:471-476.
199. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA et al, for the New England Organ bank Hepatitis C Study Group. Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 1998;53:1374-1381.
200. Sociedad Española de Nefrología. Registro Español de Enfermos Renales. Diálisis y Trasplante 2004. Disponible en www.senefro.org.
201. Sociedad Española de Nefrología. Registro Español de Enfermos Renales. Diálisis y Trasplante 2006. Disponible en www.senefro.org.
202. 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;65:1187-1191.
203. Sawinski D, Wyatt CM, Casagrande L et al. Factors associated with failure to list HIV-positive kidney transplant candidates. *Am J Transplant*. 2009;9:1-5.
204. Muller E, Kahn D, Mendelson M. Renal transplantation between HIV-positive donors and recipients. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2336-7.

205. Genzini T, Noujaim HM, Mota LT et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in a human immunodeficiency virus-positive recipient: a case report. *Transplant Proc.* 2010;42:591–593.

206. Tricot L, Teicher E, Peytavin G et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant.* 2009;9:1–7.

X.- ANEXO (CRD)

En el apéndice final se incluyen los cuadernos de recogida utilizados en los diferentes estudios que forman parte de esta Tesis Doctoral

PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH EN LAS UNIDADES DE DIÁLISIS EN ESPAÑA
(AÑO 2006)

Hoja número 1. Formulario destinado a centros de diálisis españoles. A rellenar y evaluar por el médico responsable de los centros de diálisis

Fecha de la evaluación (día/mes/año): ___/___/___

DATOS DEL CENTRO DE DIÁLISIS

- 1.- Nombre del centro/ciudad _____
- 2.- Médico especialista: _____
- 3.- Teléfono de contacto: _____
- 4.- Correo electrónico: _____

DATOS DE FILIACIÓN

- 1.- Nº total de pacientes que están actualmente en programa de diálisis en su centro: _____
 - 1.1.- Nº en Hemodiálisis (HD) _____
 - 1.2.- Nº en Diálisis peritoneal (DP) _____
 - 1.3.- Nº en Diálisis domiciliaria (DD) _____
- 2.- Nº total de pacientes en programa de diálisis actualmente con serología VIH positiva: _____
 - 2.1.- Nº en HD _____
 - 2.2.- Nº en DP _____
 - 2.3.- Nº en DD _____
- 3.- ¿Alguno de estos pacientes (VIH positivos) está en lista de espera para trasplante renal (TR)?
Sí No
Indique número: _____
- 4.- ¿En los años 2004/2005 se ha trasplantado algún paciente VIH positivo que previamente se dializaba en su centro?
Sí No
En caso afirmativo indique:
Número: _____ Hospital: _____ año: _____
- 5.- Son aislados los pacientes infectados por el VIH en HD? Sí No
- 6.- De los pacientes VIH positivos, ¿cuantos son **además** VHC positivos o HBsAg positivos o coinfectados por ambos virus hepatotropos (VHC + HBsAg)?
 - 4.1.- Nº de VHC en HD _____
 - 4.2.- Nº de VHC en DP _____
 - 4.3.- Nº de VHC en DD _____
 - 4.4.- Nº de HBsAg en HD _____
 - 4.5.- Nº de HBsAg en DP _____
 - 4.6.- Nº de HBsAg en DD _____
 - 4.7.- Nº de coinfectados en HD _____
 - 4.8.- Nº de coinfectados en DP _____
 - 4.9.- Nº de coinfectados en DD _____

Hojas número 2-5: Para cada paciente VIH positivo se deben rellenar las hojas número 2-5 para poder conocer sus características clínicas y poder evaluar su potencial inclusión en un programa de trasplante renal.

DATOS DEMOGRÁFICOS

- 1.- Iniciales del paciente (nombre/apellidos): _____ / _____ / _____
2.- Fecha de nacimiento (día/mes/año): _____ / _____ / _____
3.- Género: Hombre Mujer
4.- Conducta de riesgo
4.1.- Parenteral: Consumo drogas iv Transfusiones Transplante
4.2.- Sexual: Homosexual Heterosexual
4.3.- Otros: _____
5.- Fecha de la serología VIH positiva: _____
6.- Causa de insuficiencia renal terminal:
 Glomerulonefritis
 Pielonefritis / Nefritis intersticial
 Enfermedad poliquística
 Hereditaria / Congénita
 Vasculares
 Neuropatía diabética
 Sistémicas
 Otras
 Desconocida
Diagnóstico con biopsia: Si No
7.- Fecha inicio de la terapia renal sustitutiva: _____
8.- Fecha de entrada en lista de espera de TR: _____
9.- Fecha del TR: _____

DATOS EN RELACIÓN CON EL VIH

1.- ¿Ha tenido en algún momento eventos (infecciones o neoplasias) oportunistas defintorios de SIDA?

Si No

En caso afirmativo señale cuales:

Infecciones parasitarias		Fecha(mes/año)
Neumonía por Pneumocystis jirovecii	○	
Toxoplasmosis cerebral	○	
Isosporiasis crónica (> 1 mes de duración)	○	
Cryptosporidiasis crónica (> 1 mes)	○	
Microsporidiasis	○	
Infecciones virales		
Enfermedad por CMV (distinta de hígado, bazo o ganglios linfáticos)	○	
Infección por Herpes Simple que curse con úlcera mucocutánea de > 1 mes de duración o bien con bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración.	○	
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC)	○	
Infecciones fúngicas		
Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones	○	
Candidiasis esofágica	○	
Criptococosis extrapulmonar	○	
Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar	○	
Coccidioidomicosis diseminada	○	
Criptococosis pulmonar	○	
Infecciones bacterianas		
Micobacterium avium intracellulare o M.kansasii (diseminada o extrapulmonar)	○	
Mycobacterium tuberculosis en cualquier localización	○	
Infección por otras micobacterias (diseminada o extrapulmonar)	○	
Sepsis recurrente por especies de Salmonella diferentes de S.typhi	○	
Enfermedades neoplásicas		
Sarcoma de Kaposi	○	
Linfoma cerebral primario	○	
Linfoma de Burkitt o término equivalente	○	
Linfoma inmunoblástico	○	
Carcinoma cervical invasivo	○	
Otras		
Síndrome de consunción debido al VIH	○	
Neumonía recurrente	○	
Leishmaniasis visceral	○	
Encefalopatía por el VIH	○	
Infección por Herpes Zóster	○	
Demencia VIH	○	

2.- ¿Ha realizado previamente tratamiento antirretroviral (TARV)

Si No

En caso afirmativo indicar fármacos antirretrovirales a los que ha estado expuesto (exceptuando los de la pauta actual) en la tabla inferior.

¿Realiza tratamiento antirretroviral (TARV) en la actualidad?

Si No

En caso afirmativo indicar fármacos antirretrovirales de la pauta actual en la tabla inferior

Principio activo	Nombre comercial	Último tratamiento	Tratamientos previos
ITIN			
Abacavir (ABC)	Ziagen®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Didanosina (ddI)	Videx®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lamivudina (3TC)	Epivir®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Emtricitabina (FTC)	Emtriva®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estavudina (d4T)	Zerit®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zalcitabina (ddC)	Hivid®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tenofovir (TDF)	Viread®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Zidovudina (AZT, ZDV)	Retrovir®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lamivudina (3TC) + Zidovudina (AZT, ZDV)	Combivir®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abacavir (ABC) + Lamuvudina (3TC) + Zidovudina (AZT)	Trizivir®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Emtricitabina (FTC) + Tenofovir (TDF)	Truvada®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abacavir (ABC) + lamivudina (3TC)	Kivexa®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ITINN			
Delaviridina (DLV)	Rescriptor®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Efavirenz (EFV)	Sustiva®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nevirapina (NVP)	Viramune®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
IP			
Amprenavir (AMP)	Agenerase®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Indinavir (IDV)	Crixivan®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lopinavir/Ritonavir (ABT-378/r)	Kaletra®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Nelfinavir (NFV)	Viracept®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ritonavir (RTV)	Norvir®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Saquinavir (SQV) gel duro	Invirase®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Saquinavir (SQV) gel blando	Fortovase®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Atazanavir (ATV)	Reyataz®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
IF			
Enfuvirtide (T-20)	Fuzeon®	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3.- Situación inmunológica actual

Recuento absoluto CD₄: _____ cels/μL

Porcentaje CD₄/Nº de linfocitos totales: _____ / _____

4.- Situación virológica actual (carga viral): _____ copias/μL o log₁₀/mL

DATOS EN RELACIÓN CON EL VHC

- 1.- Serología para VHC:
Positiva Negativa
- 2.- En caso de serología positiva:
 - 2.1.- Fecha de la primera serología VHC positiva: ___/___/___
 - 2.2.- RNA-VHC en plasma en el momento actual
Positivo Negativo
 - 2.3.- Genotipo del virus: tipo 1 tipo 2 tipo 3 tipo 4 No tipable
 - 2.4.- Situación clínica:
Asintomático Cirrosis hepática (Estadio Child: _____)
 - 2.4.- Tratamiento con PEG-IFN + Ribavirina: Si No
 - 2.5.- Respuesta virológica sostenida (CV negativa a los 6 meses):
Si No

DATOS EN RELACIÓN CON EL VHB

- 1.- Serología para VHB (HbsAg):
Negativa Positiva
- 2.- En caso de serología positiva:
 - 2.1.- Fecha del primer HBsAg positivo: ___/___/___
 - 2.2.- DNA-VHB en el momento actual
Positivo Negativo
 - 2.3.- Situación clínica:
Asintomático Cirrosis hepática (Estadio Child: _____)
 - 2.4.- Tratamiento antiviral: Si No
 - 2.5.- Fármaco/s administrado/s:

HÁBITOS Y APTITUDES

- 1.- ¿Consumidor de drogas en el momento actual? Si No
- 2.- ¿Abstinencia a cocaína y heroína un mínimo de 2 años seguidos? Si No
- 3.- ¿Pauta actual de deshabituación con metadona? Si No
- 4.- ¿Consumo activo (aunque sea puntual) de otras sustancias?
Benzodiacepinas Alcohol Cannabis Otras: _____ Si No
- 5.- ¿Situación psicológica/psiquiátrica favorable? Si No

MORBILIDAD CARDIOVASCULAR

- 1.- Diabetes mellitus:
Si No
- 2.- Complicaciones cardiovasculares:
Si No
- 3.- En caso afirmativo especifique cual/es:

- 3.1.- Infarto de miocardio:
- 3.2.- Infarto cerebral:
- 3.3.- Vasculopatía periférica:
- 3.4.- Otras:

La Sociedad Española de Nefrología y GESIDA (Grupo de Estudio del SIDA de la SEIMC) han puesto en marcha un estudio de cohortes con controles con el objetivo de evaluar la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH que están en terapia renal sustitutiva en comparación con la población sin infección por el VIH. ¿Estaría interesado en participar en dicho estudio?

Si No

Centro de diálisis / Hospital _____

Estudio sobre la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH en diálisis en España

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARA CADA PACIENTE VIH POSITIVO

DATOS DEMOGRÁFICOS

Nombre del Centro de diálisis.....

Iniciales del paciente (Nombre/Apellidos)

Fecha Nacimiento (DD/MM/AÑO)...../...../..... Fecha Inicio TRS/...../.....

Género:

Hombre Mujer

Raza:

Caucásica Negra

DATOS EN RELACIÓN CON EL VIH

Conducta de riesgo para el VIH (puede señalar más de uno)

Desconocido

• ***Parenteral***

Consumo de drogas iv Transfusiones Transplante

• ***Sexual***

Homosexual Heterosexual Bisexual

Fecha de la primera serología VIH +/...../.....

¿Ha tenido en algún momento eventos (infecciones o neoplasias) oportunistas definatorios de SIDA?

SI NO

Por favor especifique cuál en la siguiente lista:

EVENTOS / ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA INFECCIÓN POR EL VIH		
Infecciones Parasitarias	SI / NO	Fecha
Neumonía por Pneumocystis Jirovecii		
Toxoplasmosis cerebral		
Isosporiasis (> 1 mes de duración)		
Cryptosporidiasis (> 1 mes de duración)		
Microsporidiasis		
Infecciones Virales		
Enfermedad por CMV (distinta hígado, bazo, ganglios)		
Infección por Herpes Simple que curse con úlcera mucocutánea de > 1 mes de duración con bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración		
Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva (virus JC)		
Infecciones fúngicas		
Candidiasis de bronquios, tráquea o pulmones		
Candidiasis esofágica		
Criptococosis extrapulmonar		
Histoplasmosis diseminada extrapulmonar		
Coccidioidomicosis diseminada		
Criptococosis pulmonar		

Infecciones bacterianas	SI / NO	Fecha
Mycobacterium avium intracellulare o M kansasii		
Mycobacterium tuberculosis en cualquier localización		
Infecciones por otras micobacterias (diseminada o extrapulmonar)		
Sepsis recurrente por especies de Salmonella diferentes de S. Typhi		
Enfermedades Neoplásicas		
Sarcoma de Kaposi		
Linfoma cerebral primario		
Linfoma de Burkitt o término equivalente		
Linfoma inmunoblástico		
Carcinoma cervical Invasivo		
Otras		
Síndrome de consunción debido al VIH		
Neumonía recurrente		
Leishmaniasis visceral		
Encefalopatía por el VIH		
Infección por Herpes Zoster		
Demencia VIH		

¿Realizaba Tratamiento Antiretroviral (TARV) en el momento de iniciar la diálisis?

SI

NO

Indicar pauta de TARV al iniciar la diálisis:

LISTADO DE FARMACOS ANTIRETROVIRALES				
Principio Activo	Nombre Comercial	Tratamiento	Dosis	Fecha
ITIN				
Abacavir (ABC)	Ziagen			
Didanosina (ddI)	Videx			
Lamivudina (3TC)	Epivir			
Emtricitabina (FTC)	Emtriva			
Estavudina (d4T)	Zerit			
Zalcitabina (ddC)	Hivid			
Tenofovir (TDF)	Viread			
Zidovudina (AZT, ZDV)	Retrovir			
Lamivudina (3TC) + Zidovudina (AZT)	Combivir			
Abacavir (ABC) + Lamivudina (3TC) + Zidovudina (AZT)	Trizivir			
Emtricitabina (FTC) + Tenofovir (TDF)	Truvada			
Abacavir (ABC) + Lamivudina (3TC)	Kivexa			
ITINN				
Delavirdina (DLV)	Rescriptor			
Efavirenz (EFV)	Sustiva			
Nevirapina (NVP)	Viramune			
IP				
Fos.Amprenavir (F-Amp)	Lexiva			
Indinavir (IDV)	Crixivan			
Lopinavir / Ritonavir (ABT-378/r)	Kaletra			
Nelfinavir (NFV)	Viracept			
Ritonavir (RTV)	Norvir			
Saquinavir (SQV) gel duro	Invirase			
Saquinavir (SQV) gel blando	Fortovase			
Atazanavir	Reyataz			
Darunavir	Prezista			
IF				
Emfurnivide (T-20)	Fuzeon			
I Integrasa				
Raltegravir	Isentress			
I Entrada				
Maraviroc	Selzentry			

¿Realiza TARV en el momento actual o en el último control?

SI

NO

Indicar Pauta actual o en el último control de TARV:

LISTADO DE FARMACOS ANTIRETROVIRALES				
Principio Activo	Nombre Comercial	Tratamiento	Dosis	Fecha
ITIN				
Abacavir (ABC)	Ziagen			
Didanosina (ddI)	Videx			
Lamivudina (3TC)	Epivir			
Emtricitabina (FTC)	Emtriva			
Estavudina (d4T)	Zerit			
Zalcitabina (ddC)	Hivid			
Tenofovir (TDF)	Viread			
Zidovudina (AZT, ZDV)	Retrovir			
Lamivudina (3TC) + Zidovudina (AZT)	Combivir			
Abacavir (ABC) + Lamivudina (3TC) + Zidovudina (AZT)	Trizivir			
Emtricitabina (FTC) + Tenofovir (TDF)	Truvada			
Abacavir (ABC) + Lamivudina (3TC)	Kivexa			
ITINN				
Delavirdina (DLV)	Rescriptor			
Efavirenz (EFV)	Sustiva			
Nevirapina (NVP)	Viramune			
IP				
Fos.Amprenavir (F-Amp)	Lexiva			
Indinavir (IDV)	Crixivan			
Lopinavir / Ritonavir (ABT-378/r)	Kaletra			
Nelfinavir (NFV)	Viracept			
Ritonavir (RTV)	Norvir			
Saquinavir (SQV) gel duro	Invirase			
Saquinavir (SQV) gel blando	Fortovase			
Atazanavir	Reyataz			
Darunavir	Prezista			
IF				
Emfurotidina (T-20)	Fuzeon			
I Integrasa				
Raltegravir	Isentress			
I Entrada				
Maraviroc	Selzentry			

Situación Inmunológica (linfocitos CD4)

En el momento de iniciar diálisis:

Número absoluto CD4 cél/ μ L CD4%

En el momento actual (último control):

Número absoluto CD4 cél/ μ L CD4%

Situación Viroológica (carga viral)

(si el paciente está indetectable, por favor utilice el signo < - por ejemplo <50 copias)

En el momento de iniciar diálisis: copias/MI

En el momento actual (último control): copias/mL

DATOS EN RELACIÓN CON COINFECCIONES POR EL VHC o VHB

Virus de la Hepatitis C

Anticuerpos VHC: Positivos Negativos Desconocidos

Fecha de la primera serología (DD/MM/AÑO):/...../...../

Carga Viral: Positiva Negativa Desconocida

Carga viral *(si el paciente está indetectable use el signo <)*

Copias/mL
Fecha (DD/MM/AÑO)...../...../.....

Genotipo VHC: 1 2 3 4 5
Subtipo a b c No disponible

Situación clínica:

- Asintomático
- Cirrosis hepática por criterios clínicos
- Cirrosis Hepática por criterios histológicos
- Estadío Child A B C

¿Ha recibido tratamiento antiviral? SI NO

Fármacos utilizados para el tratamiento:

- INF2 α INF2 β PEG-INF Ribavirina
Fecha...../...../..... Fecha...../...../..... Fecha...../...../..... Fecha...../...../.....
 Otros Desconocido

Respuesta virológica sostenida (CV negativa a > o = 6 meses tratamiento)

SI NO

Virus de la Hepatitis B

HBsAg: Positivo Negativo Desconocido

Fecha primera determinación HbsAg (DD/MM/AÑO)...../...../.....

Carga Viral (DNA-HBV): Positiva Negativa Desconocida

Cuantificación (*si el paciente está indetectable use el signo <*)

copias/mL

Fecha (DD/MM/AÑO)...../...../.....

Situación clínica:

- Asintomático
 Cirrosis Hepática por criterios clínicos
 Cirrosis Hepática por criterios Histológicos

Estadío Child A B C

¿Ha recibido tratamiento antiviral? SI NO

Fármacos Administrados:

- Interferon (IFN) Lamivudina (3TC) Adefovir (ADV)
 Entecavir (ETV) Tenofovir (TDF) Desconocido
 Otros

DATOS EN RELACIÓN CON LA PATOLOGÍA RENAL

Tipo de patología renal:

- Glomerulonefritis (distinta a NAVIH)
- Nefropatía asociada al VIH (NAVIH)
- Nefritis intersticial
- Poliquistosis renal
- Hereditaria / congénita
- Vascular
- Nefropatía Diabética
- Enfermedad Sistémica
- Desconocida
- Otra Por favor, especifique.....

Diagnóstico por biopsia:

- SI NO

Fecha de inicio de la diálisis (DD/MM/AÑO)...../...../.....

Modalidad de la primera terapia renal sustitutiva mediante diálisis:

- Hemodiálisis Diálisis Peritoneal Hemodiálisis domiciliaria
Fecha (DD/MM/AÑO)/...../.....

¿Ha cambiado en algún momento de modalidad? SI NO

En caso afirmativo indique la modalidad y fecha del cambio:

- Hemodiálisis Diálisis Peritoneal Hemodiálisis domiciliaria
Fecha (DD/MM/AÑO)/...../.....

Tipo de acceso vascular:

- Fístula AV Catéter

¿Está en lista de trasplante renal? SI NO

En caso de no estarlo indique el motivo:

- Infección activa
- Enfermedad cardiopulmonar grave
- Hepatopatía grave
- Arteriosclerosis generalizada
- Neoplasia
- Glomerulonefritis-vasculitis activa
- Enfermedad psiquiátrica grave
- Obesidad mórbida
- Prueba cruzada de linfocito T +
- Drogadicción intravenosa
- Expreso deseo del paciente

Razones relacionadas con el VIH

- Carga viral detectable
- CD4 bajos
- Infecciones oportunistas previas

¿Ha sido el paciente trasplantado de riñón previamente?

- SI Fecha (DD/MM/AÑO)...../...../.....
- NO

HABITOS Y APTITUDES

Consumidor de drogas en el momento actual o en el último control

SI NO

Abstinencia a cocaína y heroína un mínimo de 2 años seguidos

SI NO

Se encuentra siguiendo una pauta de deshabitación de metadona actualmente

SI NO

Consumo activo (aunque sea puntual) de otras sustancias

SI NO

Benzodiacepinas

Alcohol

Cannabis

Otros

Situación psicológica / psiquiátrica favorable para considerar trasplante

SI NO

MORBILIDAD CARDIOVASCULAR

(puede indicar más de 1)

Diabetes mellitus (Insulindependiente) SI NO

Complicaciones cardiovasculares SI NO

- Infarto de Miocardio
- Infarto cerebral
- Vasculopatía periférica
- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Otras Especificar.....

**COMPLICACIONES BACTERIANAS RELACIONADAS CON LA TERAPIA RENAL
SUSTITUTIVA**

*(que requirieron ingreso hospitalario)
(puede marcar más de una)*

SI

NO

Peritonitis

Número

Sepsis por catéter

Número

Otras

SEGUIMIENTO FINAL

(El final del seguimiento puede tener dos causas: éxitus del paciente o trasplante. Si no han sucedido ninguna de las dos cosas, el final del Seguimiento corresponde a la fecha del último control del paciente vivo. Si ha perdido el seguimiento del paciente, también debe indicar la fecha del último control vivo).

Exitus Causa del Exitus
Fecha del Exitus (DD/MM/AÑO)...../...../.....

Trasplante Renal Fecha del trasplante (DD/MM/AÑO)...../...../.....

Paciente vivo que sigue en diálisis
Fecha del último seguimiento del
paciente en diálisis (DD/MM/AÑO)...../...../.....

Paciente cuyo seguimiento se ha perdido
Fecha del último seguimiento (DD/MM/AÑO)...../...../...../

End-Stage Renal Disease in HIV-infected patients

2007

Investigator name: _____
Phone: _____
Fax: _____
E-mail: _____
Hospital: _____
City: _____
Country: _____
Date of evaluation: - -

In your hospital

How many HIV-infected patients are attended in your unit?

How many ESRD patients (HIV and non-HIV patients) are under renal replacement therapy?

In your HIV-Infectious Diseases Unit

Have any patient has been diagnosed with ESRD

 Yes No

Indicate how many?

**For every HIV-infected patient with ESRD,
please fill in the Annex 1 questionnaire (ESRD and HIV)**

In your HIV-Infectious Diseases Unit

Has any HIV-infected patient with ESRD received a renal transplant in the HAART era (1996-2006)?

 Yes No

Indicate how many?

**For every HIV-infected renal transplant recipient,
please fill in the Annex 2 questionnaire (renal transplant and HIV)**

End-stage renal disease (ESRD) is defined as irreversible kidney damage treated with either hemodialysis or peritoneal dialysis.

Annex 1

For every HIV-infected patient with End-Stage Renal Disease receiving renal replacement therapy - please fill in this form

Patient's name (initials):

Name of the centre where the patient is treated with hemodialysis/peritoneal dialysis:

Date of birth:

Gender:

1: Male / 2: Female

Related to the chronic renal disease

Etiology of CKD:

Glomerulonephritis

Arterial hypertension

HIV-associated nephropathy

Diabetic nephropathy

Interstitial nephritis

Systemic disease

Polycystic kidney disease

Others

Hereditary / Congenital

Unknown

Vascular

Diagnostic proven by biopsy:

Yes

No

Related to End-Stage Renal Disease

Has the patient received hemodialysis:

Yes

No

If yes, please indicate:

from date:

to date:

If treated with hemodialysis:

Arteriovenous fistula

Catheter

Has the patient received peritoneal dialysis:

Yes

No

If yes, please indicate:

from date:

to date:

Is the patient included in the renal transplant waiting list?

Yes

No

If yes, please indicate:

from date:

to date:

Related to anaemia:

haemoglobin level on last assessment:

value

unit

Does the patient receive erythropoietin?

Yes

No

Related to the HIV infection

Date of HIV-infection diagnosis:

-	-	
---	---	--

Mode of HIV infection:

- | | |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Homosexual | <input type="checkbox"/> Injection drug user |
| <input type="checkbox"/> Heterosexual | <input type="checkbox"/> Haemophiliac |
| <input type="checkbox"/> Bisexual | <input type="checkbox"/> Transfusion recipient |
| <input type="checkbox"/> Unknown | <input type="checkbox"/> Other, Indicate: |

Ethnicity:

- | |
|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> White |
| <input type="checkbox"/> Asian |
| <input type="checkbox"/> Black |
| <input type="checkbox"/> Unknown |

Has the patient been diagnosed with any AIDS events?

Yes

No

Code:

Date:

Code:

Date:

Please list all events and date of diagnosis:

	-	-		-	-
	-	-		-	-

(see the list in the Appendix 1)

Has the patient ever received combination antiretroviral treatment (cART, at least 3 active drugs)?

Yes

No

If yes, please indicate date of initiation of the first cART regimen:

-	-	
---	---	--

Is the patient being treated at present?

Yes

No

Drug code:

Daily dosage:

Drug code:

Daily dosage:

Indicate the regimen:

(see the list in the Appendix 2)

CD4+ T-cell count:

Date:

cell count

percentage

Nadir:

-	-		/	
---	---	--	---	--

At time of starting cART:

-	-		/	
---	---	--	---	--

At time of starting renal replacement therapy:

-	-		/	
---	---	--	---	--

Current:

-	-		/	
---	---	--	---	--

HIV-RNA measurements:

Date:

copies/mL

lower limit of detection

Nadir:

-	-		
---	---	--	--

At time of starting cART:

-	-		
---	---	--	--

At time of starting renal replacement therapy:

-	-		
---	---	--	--

Current:

-	-		
---	---	--	--

Related to the other coinfections

Is the patient coinfectd with the hepatitis C virus (HCV)?

Yes

No

Date:

positive

negative

unknown

HCV antibody test:

-

If HCV-RNA is available,
please indicate date and result for
Latest measurement:

Date:

Value:

Unit:

-

Genotype: (numbers 1 - 11 and letters: a - e)

Not available

Clinical situation:

Asymptomatic

Cirrhosis

Child:

A

B

C

please see appendix 3

Treated for HCV

Yes

No

If yes, please indicate date of initiating antiviral therapy:

-

Is the patient coinfectd with the hepatitis B virus (HBV)?

Yes

No

If yes, please provide

Date:

positive

negative

unknown

HBs antibody test:

-

HBs antigen test - latest:

-

If HBV-DNA is available,
please indicate date and result for
Latest measurement:

Date:

Value:

Unit:

-

Clinical situation:

Asymptomatic

Cirrhosis

Child:

A

B

C

Treated for HBV

Yes

No

If yes, please indicate date of initiating antiviral therapy

-

Annex 2

For every HIV-infected renal transplant recipient - please fill in this form

Patient's name (initials):

Name of the centre where the patient
received the renal transplant:

Date of birth:

Gender:

1: Male / 2: Female

Related to the chronic and end-stage kidney disease

Etiology of CKD:

Glomerulonephritis

Arterial hypertension

HIV-associated nephropathy

Diabetic nephropathy

Interstitial nephritis

Systemic disease

Polycystic kidney disease

Others

Hereditary / Congenital

Unknown

Vascular

Diagnostic proven by biopsy:

Yes

No

Year of initial renal replacement therapy:

Type of renal replacement therapy:

Has the patient received hemodialysis:

Yes

No

If yes, please indicate:

from date:

to date:

If treated with hemodialysis:

Arteriovenous fistula

Catheter

Has the patient received peritoneal dialysis:

Yes

No

If yes, please indicate:

from date:

to date:

Year of inclusion in the renal transplant waiting list:

Related to the renal transplant

Date of renal transplant: - -

Kind of donor: Cadaveric donor

Living donor

Initial immunosuppression regimen: / / /

Present immunosuppression regimen: / / /

ATG: Polyclonal antilymphocytic antibodies

BSX: Basiliximab

CsA: Cyclosporine

DAC: Daclizymab

EVR: Everolimus

FK: Tacrolimus

MMF: Mofetil-mycophenolate

MPS: Mycophenolic acid

SRL: Sirolimus

ST: Steroids

Other: specify

Episodes of acute rejection:

Yes

Number of rejections:

No

1st: Date: - - Therapy: Steroids Antilymphocytic Ab

Classification Banff 97 Banff 2005

Type:

2nd: Date: - - Therapy: Steroids Antilymphocytic Ab

Classification Banff 97 Banff 2005

Type:

3rd: Date: - - Therapy: Steroids Antilymphocytic Ab

Classification Banff 97 Banff 2005

Type:

Type of rejection:

BC: Borderline changes

AR: Acute rejection IA / IB / IIA / IIB / III

In case of doubt see the Appendix 4.

AAMR: Acute antibody-mediated rejection

Is the graft still functioning?:

Yes

No

If no, please indicate the eventual date of starting renal replacement therapy:

- -

Latest clearance assesment:

Method: Chrom EDTA

Cockcroft-Gault*

MDRD*

Date: - -

Value:

Unit:

*Calculators for both GFR and MDRD available at: <http://www.cphiv.dk/GFR.aspx>

or please state latest assessment of:

Serum creatinine:

Date: - -

Value:

Unit:

Body weight: kg

Height: cm

Patient survival:

Alive

Dead

Date of last follow up or death:

- -

Related to the HIV infection

Date of HIV-infection diagnosis:

 -

Mode of HIV infection:

- | | |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> Homosexual | <input type="checkbox"/> Injection drug user |
| <input type="checkbox"/> Heterosexual | <input type="checkbox"/> Haemophiliac |
| <input type="checkbox"/> Bisexual | <input type="checkbox"/> Transfusion recipient |
| <input type="checkbox"/> Unknown | <input type="checkbox"/> Other, Indicate: |

Ethnicity:

- | |
|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> White |
| <input type="checkbox"/> Asian |
| <input type="checkbox"/> Black |
| <input type="checkbox"/> Unknown |

Has the patient been diagnosed with any AIDS events?

Yes

No

Code:

Date:

Code:

Date:

Please list all events and date of diagnosis:

 - -

(see the list in the Appendix 1)

 - -

Has the patient ever received combination antiretroviral treatment (cART, at least 3 active drugs)?

Yes

No

If yes, please indicate date of initiation of the first cART regimen:

 -

Is the patient being treated at present?

Yes

No

Indicate the regimen:

Drug code:

Dosage:

Drug code:

Dosage:

(see the list in the Appendix 2)

CD4+ T-cell count:

Date:

cell count

percentage

Nadir:

 - /

At time of starting cART:

 - /

At time of starting renal replacement therapy:

 - /

Current:

 - /

HIV-RNA measurements:

Date:

copies/mL

lower limit of detection

Nadir:

 -

At time of starting cART:

 -

At time of starting renal replacement therapy:

 -

Current:

 -

Related to the other coinfections

Is the patient coinfecting with the hepatitis C virus (HCV)?

Yes

No

Date:

positive

negative

unknown

HCV antibody test:

-

If HCV-RNA is available,

please indicate date and result for

Latest measurement:

Date:

-

Value:

Unit:

Genotype:

(numbers 1 - 11 and letters: a - e)

Not available

Clinical situation:

Asymptomatic

Cirrhosis

Child:

A

B

C

*please see appendix **XX***

Treated for HCV

Yes

No

If yes, please indicate date of initiating antiviral therapy:

-

Is the patient coinfecting with the hepatitis B virus (HBV)?

Yes

No

If yes, please provide

Date:

positive

negative

unknown

HBs antibody test - latest:

-

HBs antigen test - latest:

-

If HBV-DNA is available,

please indicate date and result for

Latest measurement:

Date:

-

Value:

Unit:

Clinical situation:

Asymptomatic

Cirrhosis

Child:

A

B

C

Treated for HBV

Yes

No

If yes, please indicate date of initiating antiviral therapy

-