

## Trasplante hepático en pacientes con infección VIH

M. de la Mata<sup>a</sup>, P. Barrera<sup>a</sup>, E. Fraga<sup>a</sup>, J.L. Montero<sup>a</sup>, J. de la Torre<sup>a</sup>, P. López-Cillero<sup>a</sup>, J. Briceño<sup>a</sup>, G. Solórzano<sup>a</sup> y M. Alonso<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

<sup>b</sup>Coordinación Andaluza de Trasplante. Sevilla. España.

### INTRODUCCIÓN

La aplicación generalizada de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha mejorado de modo drástico el pronóstico de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>1,2</sup>. Una proporción elevada de ellos padece hepatitis crónicas de causa viral, de mayor agresividad clínica que la población VIH negativa<sup>3</sup>. En consecuencia, la muerte por enfermedad hepática ha pasado a ocupar un lugar de máxima relevancia, y en algunas series es superior al 50%<sup>4</sup>. En este nuevo contexto clínico ha sido necesario revisar los argumentos que limitaban el acceso al trasplante hepático en estos enfermos<sup>5,6</sup>. Aunque no se ha alcanzado todavía un consenso amplio, debe aceptarse que el estado de portador de VIH no puede ser hoy día una contraindicación absoluta para la inclusión en lista de espera<sup>7</sup>.

### ENFERMEDAD HEPÁTICA E INFECCIÓN VIH

La hepatitis crónica viral complica la evolución de una proporción considerable de los pacientes VIH positivos. Aproximadamente el 30% de ellos están coinfectados por el virus de la hepatitis C (VHC). Esta proporción es mucho más elevada en subgrupos como los hemofílicos y los adictos a drogas por vía parenteral. La infección por VIH influye negativamente sobre la historia natural de la hepatitis crónica por VHC, pues favorece la evolución a la cronicidad, determina niveles más elevados de viremia y acelera su progresión hacia la cirrosis y hacia las complicaciones por insuficiencia hepatocelular<sup>8-13</sup>.

En el 10% de los casos se demuestra coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB)<sup>8,14,15</sup>. Aunque es la segunda causa de hepatitis crónica en estos pacientes, su inciden-

cia está disminuyendo debido a la vacunación. La frecuencia con que la hepatitis aguda por virus B evoluciona a la cronicidad es más elevada que en la población general, pero su curso, una vez instaurada, no difiere sensiblemente de la de los pacientes VIH negativos<sup>15</sup>.

El diagnóstico diferencial de la enfermedad hepática en los pacientes VIH debe incluir la toxicidad de la terapia TARGA<sup>16</sup>. La progresión de la enfermedad hepática puede acelerarse por la toxicidad de los antirretrovirales<sup>17</sup>. En el caso de los pacientes con VHC tratados con TARGA, la progresión del daño hepático puede relacionarse además con la reconstitución del sistema inmune<sup>18</sup>.

### SELECCIÓN DE CANDIDATOS Y RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Un número creciente de unidades de trasplante hepático están evaluando candidatos VIH positivos y comienzan a comunicarse resultados de algunas series, pero la experiencia todavía es limitada. No obstante, la mayoría de los grupos aceptan que estamos ante una etapa nueva, que deja atrás los pobres resultados de la época previa a la terapia TARGA, en la que se describía una aceleración de la enfermedad VIH favorecida por la inmunosupresión<sup>19,20</sup>. Con las limitaciones mencionadas, se han publicado resultados que reflejan que la supervivencia postrasplante, al menos a corto y medio plazo, no difiere sensiblemente de la obtenida en candidatos VIH negativos<sup>21,22</sup>. Sin embargo, no todos los resultados son uniformes. La serie del King's College recoge malos resultados asociados a una rápida progresión de la hepatitis C<sup>23</sup>. En un análisis reciente, Neff et al<sup>24</sup> describen una serie de 16 pacientes, de los que 14 sobrevivieron, 13 de ellos con más de un año de seguimiento. En este grupo de enfermos no hubo una tasa menor de rechazo agudo y se reseña como relevante la interacción farmacológica con los inhibidores de proteasas.

La experiencia acumulada hasta la fecha permite establecer unos criterios generales para la selección de candidatos en este grupo de enfermos. Los receptores VIH positivos de trasplante hepático deberían cumplir al menos los

Correspondencia: Dr. Manuel de la Mata.

Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Reina Sofía.

Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.

Correo electrónico: Hepatoh2.hrs.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 27-11-2003; aceptado para su publicación el 1-12-2003.

siguientes requisitos: a) cirrosis hepática con indicación de trasplante; b) enfermedad VIH controlada, con recuento de CD4 > 150-200/ l y carga VIH negativa o repetidamente baja, y c) perfil psicosocial favorable. Estos criterios generales deben ser evaluados individualmente. Se ha reclamado que la imposibilidad de suprimir la carga viral por intolerancia a la medicación, asociada a la cirrosis, no debe excluir a estos pacientes de la opción de trasplante. Los antecedentes de enfermedad VIH con infecciones oportunistas e incluso el diagnóstico de sarcoma de Kaposi no impiden una buena evolución postrasplante. El margen de tiempo para la evaluación e inclusión en lista de espera de estos pacientes está limitado por la agresividad de su evolución clínica, que puede hacer que alcancen esta etapa pretrasplante en un estado muy grave. Por otra parte, parece claro que no deben trasplantarse pacientes con un profundo estado de inmunosupresión o con carga viral VIH detectable por resistencias a la terapia TARGA sin alternativa terapéutica. Al igual que los pacientes VIH negativos, debe limitarse el acceso al trasplante si están en un estado muy grave de insuficiencia hepática con requerimientos de diálisis o ventilación mecánica<sup>25-27</sup>.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y RESISTENCIAS

Los pacientes VIH trasplantados reciben un número muy elevado de fármacos, que deben cubrir las necesidades de inmunosupresión, el control de la infección VIH con medicación antirretroviral y, con gran frecuencia, el tratamiento antiviral de la recidiva viral C en el injerto. Si a esto añadimos antibióticos, hipotensores o anticomiciales, todos ellos usados con frecuencia en estos enfermos, está claro que uno de los problemas más relevantes de su manejo es la interacción farmacológica. Una de las más importantes se produce entre los inhibidores de calcineurina y los antirretrovirales, que son metabolizados por el citocromo P4503A (especialmente los inhibidores de proteasa)<sup>28</sup>. El resultado de esta interacción puede consistir en niveles muy elevados y tóxicos de ciclosporina o tacrolimus. Para evitarlo deben reducirse drásticamente las dosis habituales de estos inmunosupresores. A la inversa, debe tenerse en cuenta que la retirada de los fármacos antirretrovirales puede seguirse de un descenso brusco y marcado de los niveles de inmunosupresión y de rechazo del injerto<sup>25</sup>.

El tratamiento con ribavirina, en pacientes con recidiva VHC postrasplante, puede agravar la toxicidad mitocondrial de los análogos de los nucleósidos (microesteatosis, acidosis láctica y pancreatitis). Este riesgo aumenta con la instauración de múltiples combinaciones de fármacos<sup>25</sup>. Se ha descrito también que el micofenolato mofetilo actúa en sinergia con algunos antivirales como el abacavir, el tenofovir y la didanosina<sup>29</sup>. Es importante evaluar los riesgos de resistencia a la medicación antirretroviral, ya que muchos de estos enfermos han sido tratados con diferentes regímenes a lo largo de los años que han precedido al trasplante.

### IMPACTO DE LA INMUNOSUPRESIÓN SOBRE LA INFECCIÓN VIH

Se ha cuestionado la influencia de la inmunosupresión sobre la historia natural de la infección VIH. En estudios iniciales se describió su aceleración<sup>30</sup>, pero los mecanismos y consecuencias de la interacción inmunosupresores-VIH no son bien conocidos. Aunque inicialmente la inmunosupresión se consideraba contraindicada en la infección VIH, aumentan las evidencias de que la activación inmune ocupa un papel destacado en la patogénesis de esta enfermedad. De hecho, una activación anormal de las células T CD8+ puede contribuir a la pérdida de células T CD4 y CD8 mediante fenómenos de apoptosis. Es posible, por lo tanto, que la inmunosupresión sea beneficiosa para estos enfermos gracias a una moderación de la activación inmune o a una reducción de los reservorios de VIH. Se ha descrito también que la ciclosporina y el tacrolimus pueden inhibir la replicación VIH, directamente o inhibiendo la replicación de células T dependiente de la interleucina (IL) 2<sup>26,31</sup>.

Por otra parte, y desde el punto de vista clínico, existen experiencias que demuestran que la inmunosupresión, en casos con infección VIH bien controlada, no aumenta el riesgo de infecciones oportunistas ni de tumores<sup>21-23</sup>. Asimismo, se ha comunicado que la cirugía mayor tampoco afecta negativamente a la progresión de la infección por VIH<sup>32</sup>.

### RECIDIVA DE LA HEPATITIS VIRAL EN EL INJERTO

El tratamiento de la replicación del VHB debe realizarse en el período pretrasplante. La lamivudina es de gran eficacia, pero si el tiempo en lista de espera es muy prolongado la tasa creciente de resistencias puede causar dificultades en el control de la infección. En estos casos puede contarse con el adefovir, altamente eficaz y con una mínima tasa de resistencias, que también se propugna como la primera opción de tratamiento en esta infección viral. El tenofovir ha demostrado una actividad significativa en pacientes coinfectados por VIH y VHB<sup>33</sup>. Con las estrategias de profilaxis actualmente disponibles, basadas en combinaciones de gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B y lamivudina, la tasa de recidiva viral B en el injerto es inferior al 10%<sup>34</sup>. Cuando la recidiva se produce puede tratarse con buenos resultados con lamivudina o adefovir<sup>35</sup>.

La recidiva viral C postrasplante es una complicación grave de los enfermos trasplantados por cirrosis secundaria a virus C. Ocurre en casi la totalidad de los casos y es responsable de cirrosis en el 25% de los injertos en un intervalo de 5 años<sup>36</sup>. Algunas de las experiencias preliminares sobre pacientes coinfectados por VIH destacan esta complicación postrasplante como grave y responsable de la pérdida del injerto<sup>23</sup>. La terapia antiviral C con interferón y ribavirina tiene dificultades de aplicabilidad y de eficacia en estos pacientes. A ello debe sumarse la toxicidad de la medicación antirretroviral, por sí sola o asociada a ribavirina<sup>25</sup>. No obstante, se precisan más estudios y

seguimientos prolongados. Recientemente se ha comunicado que la recidiva viral C no es más grave que en la población VIH negativa y que la tasa de respuesta a la terapia antiviral es similar<sup>37</sup>.

## ASPECTOS ÉTICOS Y SOCIOLABORALES

Hasta fechas recientes, la mayoría de los centros de trasplante se habían pronunciado en contra del trasplante hepático en pacientes VIH positivos. En los últimos años esta postura ha sido muy cuestionada en sus bases éticas, hasta el punto de que en la actualidad se admite que no hay razones objetivas para privar a estos pacientes de la posibilidad de ser evaluados para trasplante. Bajo la perspectiva de un análisis de eficacia, las reservas sobre los resultados del trasplante podrían cuestionar su utilidad en un contexto de oferta limitada de donantes y recursos<sup>27</sup>. Sin embargo, hay que recordar que el trasplante no se ha contraindicado con carácter absoluto en otros grupos de pacientes con resultados previsiblemente inferiores o poco conocidos. Pacientes con menor supervivencia posttrasplante, como los que presentan cirrosis por VHC, edad avanzada o patología asociada, siguen accediendo a las listas de espera<sup>38-40</sup>. Tampoco es válido el argumento de que no deben ampliarse las indicaciones de trasplante mientras se asiste a un crecimiento continuo de la lista de espera. Ningún grupo de pacientes puede ser penalizado porque los avances científicos en su área sean de reciente adquisición. De igual modo debe evitarse el uso de argumentos morales, ya que no es un derecho del médico decidir a qué pacientes ayuda con su ciencia y sus medios, dependiendo de si fueron o no responsables de su enfermedad. Esta actitud no es admisible hoy día en el caso de muchos pacientes con VHB, VHC o alcohólicos, indicaciones muy frecuentes de trasplante<sup>41</sup>.

Por otra parte, el riesgo de transmisión del VIH al personal médico y de enfermería es muy bajo, notablemente inferior al de otros agentes infecciosos, como el VHC. Existen, además, eficaces protocolos de profilaxis postexposición<sup>42,43</sup>. Está claro que tenemos la responsabilidad ética de tratar a estos pacientes, aunque deban adoptarse protocolos estrictos de prevención de la transmisión viral<sup>44</sup>.

En definitiva, es difícil encontrar razones éticas en contra del trasplante en los enfermos con VIH. Parece razonable, sin embargo, mantener unos criterios de selección y garantizar un estrecho seguimiento en el contexto de protocolos bien definidos que permitan obtener conclusiones fiables. Es muy importante recoger los resultados con precisión y acumular experiencia. Deben planearse protocolos multicéntricos, y en el cuidado de estos enfermos, más que nunca, es imprescindible la constitución de equipos multidisciplinarios en los que trabajen juntos cirujanos, hepatólogos, intensivistas y especialistas en enfermedades infecciosas<sup>27,45-47</sup>.

En la comunidad andaluza las unidades de trasplante hepático han aceptado de modo uniforme la evaluación de estos enfermos como potenciales receptores. Su inclusión en lista de espera se lleva a cabo de acuerdo con los criterios de selección antes mencionados, en consecuencia con

las evidencias clínicas publicadas. Su acceso al trasplante queda garantizado en condiciones de equidad con otros grupos de pacientes, bajo el programa consensuado de gestión de la lista de espera basada en criterios de gravedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, et al. AIDS across Europe, 1994-1998: the EuroSIDA study. *Lancet* 2000;356:291-6.
3. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected person. *Ann Intern Med* 2003;138:197-207.
4. Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, Mc Gowan 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.
5. Torre-Cisneros J, Miró JM. Trasplante hepático en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: el difícil reto de una nueva etapa. *Med Clin (Barc)* 1999;113:215-9.
6. Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:355-75.
7. Roland ME, Stock PG. Review of solid organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003;75:425-9.
8. Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Stoll M, Manns MP, Schmidt RE, et al. Hepatitis B and C in HIV-infected patients. Prevalence and prognostic value. *J Hepatol* 1997;27:18-24.
9. Soriano V, García-Samaniego J, Rodríguez-Rosado R, González J, Pedreira J. Hepatitis C and HIV infection: biological, clinical and therapeutic implications. *J Hepatol* 1999;31(Suppl 1): 119-23.
10. Soriano V, García-Samaniego J, Valencia E, Rodríguez-Rosado R, Muñoz F, González-Lahoz J. Impact of chronic liver disease due to hepatitis viruses as cause of hospital admission and death in HIV-infected drug users. *Eur J Epidemiol* 1999;15:1-4.
11. Sánchez-Quijano A, Leal M, Lissen E. Hepatitis crónica por virus C en pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Gastroenterol Hepatol* 2002;25:423-31.
12. Graham CS, Badem LR, Yu E, Mrus JM, Carnie J, Heeren T, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2001;33:562-9.
13. Bruno R, Sacchi P, Puoti M, Soriano V, Filice G. HCV chronic hepatitis in patients with HIV: clinical management issues. *Am J Gastroent* 2002;97:1598-606.
14. Colin JF, Cazals-Hatem D, Loriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology* 1999;29:1306-10.
15. Bonacini M, Govindarajan S, Redeker AG. Human immunodeficiency virus infection does not alter serum transaminases and hepatitis virus (HBV) DNA in homosexual patients with chronic HBV infection. *Am J Gastroenterol* 1991;86:570-3.
16. Spengler U, Lichterfeld M, Rockstroh JK. Antiretroviral drug toxicity. A challenge for the hepatologist? *J Hepatol* 2002;36: 283-94.
17. Ogedegbe AO, Sulkowski MS. Antiretroviral-associated liver injury. *Clin Liver Dis* 2003;7:475-99.
18. Puoti M, Gargiulo F, Roldan EQ, Chiodera A, Palvarini L, Spinetti A, et al. Liver damage and kinetics of hepatitis C virus and human immunodeficiency virus replication during the early phases of combination antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2000; 181:2033-6.
19. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE. Transplantation in HIV positive patients. *Transplantation* 1990;49:354-8.

20. Dummer JS, Erb S, Breinig MK, Ho M, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Infection with human immunodeficiency virus in the Pittsburgh transplant population. A study of 583 donors and 1,043 recipients, 1981-1986. *Transplantation* 1989;47:134-40.
21. Ragni MV, Dodson SF, Hunt SC, Bontempo FA, Fung JJ. Liver transplantation in a hemophilia patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1999;93:1113-4.
22. Gow PJ, Mutimer D. Liver transplantation for an HIV-positive patient in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:291-2.
23. Prachalias A, Anton P, Taylor C, Srinivasan P, Muiesan P, Wendon J, et al. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV. *Transplantation* 2001;72:1684-8.
24. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff ER, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2003;9:239-47.
25. Samuel D, Duclos Vallee JC, Teicher E, Vittecoq D. Liver transplantation in patients with HIV infection. *J Hepatol* 2003;39:3-6.
26. Kuo PC, Stock PG. Transplantation in the HIV positive patient. *Am J Transpl* 2001;1:13-7.
27. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Eng J Med* 2002;347:284-7.
28. Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E, Goldberg R, Horowitz HW. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. *Transplantation* 1999;68:307-9.
29. Margolis D, Heredia A, Gaywee J, Oldach D, Drusano G, Redfield R. Abacavir and mycophenolic acid, an inhibitor of inosine monophosphate dehydrogenase, have profound and synergistic anti-HIV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:362-70.
30. Schwartz A, Offermann G, Keller F, Benhold 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;55:95-103.
31. Karpas A, Lowdell M, Jacobson SK, Hill F. Inhibition of human immunodeficiency virus and growth of infected T cells by the immunosuppressive drugs cyclosporin A and FK506. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992;89:8351-5.
32. Astermak J, Lofqvist T, Schulman S, Stigendal L, Lethagen S, Nilsson IM, et al. Major surgery seems not to influence HIV disease progression in haemophilia patients. *Br J Haematol* 1998;103:10-4.
33. Benhamou Y, Poynard T. Treatment of chronic hepatitis B virus infection in patients coinfecting with human immunodeficiency virus. *J Hepatol* 2003;39:S194-9.
34. Roche B, Samuel D. Liver transplantation for hepatitis B virus-related liver disease: indications, prevention of recurrence and results. *J Hepatol* 2003;39:S181-9.
35. Berenguer M, Wright TL. Treatment of recurrence of hepatitis B in transplant patients. *J Hepatol* 2003;39:S190-S3.
36. Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8:S14-8.
37. De Vera ME, Eghtesad B, Ashokkumar J, Fung JJ. Progression and treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation in patients coinfecting with HIV. *Hepatology* 2003;38(Suppl 1):161A.
38. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology* 2001;34:889-95.
39. Nair S, Eustace J, Thuluvath PJ. Effect of race on outcome of orthotopic liver transplantation: a cohort study. *Lancet* 2002;359:287-93.
40. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002;122:889-96.
41. Ubel PA, Jepsen C, Baron J, Mohr T, McMorrow S, Asch DA. The allocation of transplantable organs: do people want to punish patients for causing their illness? *Liver Transpl* 2001;7:600-7.
42. Goldberg D, Johnston J, Cameron S, Fletcher C, Stewart M, McMenamin J, et al. Risk of HIV transmission from patients to surgeons in the era of post-exposure prophylaxis. *J Hosp Infect* 2000;44:99-105.
43. Henderson DK. Post-exposure chemoprophylaxis for occupational exposures to the human immunodeficiency virus. *JAMA* 1999;281:931-6.
44. Gerberding JL. Occupational exposure to HIV in health care settings. *N Engl J Med* 2003;348:826-33.
45. Johri M, Ubel PA. Setting organ allocation priorities: should we care what the public cares about? *Liver Transpl* 2003;9:870-80.
46. Roland ME, Havlir DV. Responding to organ failure in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2003;348:2279-81.
47. Roland ME, Lo B, Braff J, Stock PG. Key clinical, ethical and policy issues in the evaluation of the safety and effectiveness of solid organ transplantation in HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2003;163:1773-8.