

Trasplante hepático en pacientes con infección por el VIH: una realidad en el año 2004

José M. Miró^a, Miguel Montejo^b, Gabriel Ruff^c, Ramón Bárcena^d, Víctor Vargas^e, Antonio Rimola^a, Rafael Bañares^f, Andrés Valdivieso^b, Jordi Fabregat^c, Eduardo de Vicente^d, Carles Margarit^e, Asunción Moreno^a, Pilar Miralles^f, Koldo Aguirrebengoa^b, Francesc Xavier Xiol^c, Jesús Fortún^d, Albert Pahissa^e, Montse Laguno^a, Magdalena Salcedo^f, José Miguel Cisneros^g, Carmen Quereda^d, Montse Tuset^a, Juan José Castón^h, Julián Torre-Cisneros^h y el Grupo de Trabajo del Trasplante Hepático en pacientes infectados por el VIH en España (GTTHVIH)*

^aHospital Clínic Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona. ^bHospital de Cruces. Bilbao. ^cHospital de Bellvitge. Universidad de Barcelona. Barcelona. ^dHospital Ramón y Cajal. Madrid. ^eHospital Vall d'Hebron. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona. ^fHospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ^gHospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ^hHospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

Actualmente se estima que en España hay entre 60.000 y 80.000 personas coinfectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC) y de 5.000 a 10.000 personas infectadas por VIH y virus de la hepatitis B (VHB), de los cuales el 10-15% está afectado de una cirrosis hepática. Por ello la enfermedad hepática terminal es una de las primeras causas de muerte en nuestro país. El trasplante hepático es la única alternativa terapéutica en estos casos. La experiencia acumulada en América del Norte y Europa en los últimos 5 años indica que la supervivencia a los 3 años del trasplante hepático es similar a la de los pacientes VIH negativos. Los criterios utilizados para seleccionar a los pacientes VIH han sido: no haber tenido infecciones oportunistas, tener una cifra de linfocitos CD4 > 100 células/mm³ y una carga viral del VIH suprimible con tratamiento antirretroviral. En España, donde la mayoría de pacientes eran antiguos drogadictos, se exigía además una abstinencia a la heroína y cocaína de 2 años de duración, y el paciente podía estar en el programa de metadona. En España se han realizado 26 trasplantes hepáticos en otros tantos pacientes, de los cuales sólo dos han fallecido (7%) tras una mediana de seguimiento de 8 meses (límites, 1-28). Los principales problemas en el período postrasplante en todas las series han sido la recidiva de la infección por el VHC, que es la principal causa de mortalidad postrasplante, y las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los antirretrovirales y los inmunosupresores. La experiencia del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina es escasa en esta población.

Palabras clave: Trasplante hepático. VHC. VHB. VIH. España.

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

Manuscrito recibido el 14-6-2004; aceptado el 20-6-2004.

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

Liver transplantation in patients with HIV infection: a reality in 2004

According to current estimates, there are 60,000 to 80,000 HIV and HCV coinfecting individuals in Spain, and 5,000 to 10,000 HIV and HBV coinfecting individuals. Among these patients, 10% to 15% have liver cirrhosis. Thus, end-stage liver disease is one of the major causes of death in our country. Liver transplantation is the only therapeutic option for these patients. Accumulated experience in North America and Europe in the last five years indicates that three-year survival in HIV-positive liver transplant recipients is similar to that of HIV-negative recipients. The selection criteria for HIV transplant candidates includes the following: no history of opportunistic infections, CD4 lymphocyte count higher than 100 cells/mm³, and HIV viral load suppressible with antiretroviral treatment. In Spain, where the majority of patients are former drug abusers, complete abstinence from heroin or cocaine use during two years is also required, with the possibility of the patient being in a methadone program. To date 26 hepatic transplants have been performed in the same number of patients, with only two deaths (7%) after a median follow-up of eight months (1-28). The main problems in the post-transplantation period in all the series has been recurrent HCV infection, which is the principle cause of post-transplantation mortality, and pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between the antiretroviral and immunosuppressive agents. There is little experience with pegylated interferon and ribavirin treatment in this population.

Key words: Hepatic transplant. HCV. HBV. HIV. Spain.

Introducción

Hasta hace unos años la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) era una contraindicación absoluta para la realización de cualquier tipo de trasplante. El pronóstico vital de estos pacientes y el temor a que

TABLA 1. Trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH antes y después del TARGA

Autor (referencia)	Año	País	Número de casos	Virus	Seguimiento	Evolución
<i>Antes del TARGA</i>						
<i>(antes de 1996)</i>						
Tzakis et al ²⁷	1990	Estados Unidos	15	No información	29 (4-78) meses*	7 vivos
Bouscarat et al ³⁰	1994	Francia	11	VHB, 2 casos	53 (2-102) meses*	4 vivos (ninguno con VHC)
Gordon et al ³¹	1998	Reino Unido	6**	VHC	14 (0-44) meses*	Todos muertos
<i>Después del TARGA</i>						
<i>(1996-2004)</i>						
Ragni et al ³²	1999	Estados Unidos	1	VHC	5 meses	Vivo
Schliefer et al ³⁴	2000	Alemania	1	VHB	27 meses	Vivo
Gow et al ³³	2001	Reino Unido	1	VHC	12 meses	Vivo
Prachalias et al ²¹	2001	Reino Unido	4	VHC**	3-25 meses	Todos muertos
			3	VHB	3-33 meses	Todos vivos
Bonham et al ³⁸	2001	Estados Unidos	6	VHC, 5 casos FHF (IP), 1 caso	18 meses	2 muertos, 4 vivos
Samuel et al ³⁵	2002	Francia	7	VHC	12,8 (media)	1 muerto, 6 vivos
Neff et al ⁴⁶	2002	Estados Unidos	3	VHB, 3 casos	21, 27, 38 meses	Todos vivos
			3	VHC, 3 casos	12, 19, 20 meses	
Radecke et al ³⁶	2002	Alemania	5	VHC, 3; VHB, 1; VHC + VHB + VHD, 1	15,6 meses (media)	1 muerto, 4 vivos
Roland et al ⁴⁰	2002	Estados Unidos	19	Mayoría VHC	10,5 (media)	4 muertos, 15 vivos
Miró ⁴⁴	2004	España	26	Mayoría VHC	8 meses	2 muertos, 24 vivos

*Mediana (extremos).

**Todos eran hemofílicos.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; FHF: fracaso hepático fulminante; IP: inhibidores de la proteasa; VHD: virus de la hepatitis D.

la inmunosupresión asociada al trasplante pudiera acelerar la progresión a sida o incrementar el riesgo de infecciones oportunistas hacían desestimar esta medida¹. A partir del año 1996, tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) la situación de los pacientes con infección por VIH ha cambiado radicalmente, disminuyendo de forma drástica la morbilidad por procesos oportunistas y la mortalidad global de los pacientes con sida^{2,3}. Este hecho a su vez ha condicionado que haya tiempo suficiente para que procesos crónicos, como la hepatopatía por el virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC), evolucionen a una situación de fallo terminal, cuyo único abordaje posible sea el trasplante hepático.

El problema de la coinfección del VIH con los VHB y VHC es de gran magnitud en España. Actualmente se estima que en nuestro país hay entre 60.000 y 80.000 personas coinfectadas por VIH-VHC y unas 5.000 a 10.000 personas infectadas por VIH-VHB. Aproximadamente el 5-7% de los pacientes españoles VIH positivos están coinfectados por VHB y el 45-50% lo está por VHC^{4,5}. Además, en la actualidad la enfermedad hepática terminal se ha convertido en una de las primeras causas de ingreso hospitalario en estos pacientes y en la primera causa de muerte⁶⁻¹¹. Este problema puede ser especialmente grave con el VHC, ya que la progresión de la hepatopatía está acelerada en el paciente VIH¹² y las tasas de respuestas al tratamiento de la infección por VHC con interferón y ribavirina son inferiores a las de los pacientes sin infección por VIH¹³⁻¹⁷.

La mejoría espectacular del pronóstico de los pacientes VIH tras la introducción del TARGA ha motivado que vuelva a plantearse la indicación de trasplante en estos pacientes, de tal manera que en la actualidad la infección por VIH ha dejado de ser una contraindicación formal para este tratamiento¹⁸. En los últimos años afortunadamente estamos asistiendo a un cambio de actitud ante el problema conforme se conoce la evolución actual de la infección por VIH y se

gana experiencia en el trasplante de órganos en esta población¹⁹⁻²³. Diferentes grupos están trabajando para conocer la necesidad real de trasplante hepático en estos pacientes y para homogeneizar criterios y actuaciones que permitan optimizar esta nueva estrategia terapéutica^{24,25}.

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

Varios grupos americanos y europeos efectuaron trasplantes hepáticos en pacientes infectados por el VIH en la décadas de 1980 y 1990²⁶⁻³¹ (tabla 1). No se pueden extraer conclusiones válidas de estos estudios en la era pre-TARGA por varias razones: muchos pacientes se infectaron por el VIH como consecuencia del trasplante hepático, no había fármacos antirretrovirales o el tratamiento que recibieran era subóptimo (monoterapia con zidovudina [AZT]) y no había información virológica ni inmunológica del VIH. La mortalidad de los pacientes trasplantados con infección por VIH fue mayor que la de los pacientes no infectados, en gran parte debido a la progresión de la infección por VIH a sida, aunque algunos pacientes tuvieron períodos prolongados de supervivencia. Si se juntan los pacientes de las series de Tzakis et al²⁷, Bouscarat et al³⁰ y Gordon et al³¹, ya que se indica la evolución individual de estos casos, las tasas de supervivencia a 1, 2 y 3 años fueron del 69, 56 y 44%, respectivamente (tabla 2).

Por otra parte, en los últimos años han mejorado los tratamientos inmunosupresores y el manejo del paciente trasplantado, por lo que no podemos extrapolar la experiencia de aquella época a la actual, donde con los nuevos fármacos antirretrovirales podemos conseguir un excelente control clínico, inmunológico y virológico de la infección

por VIH. A pesar de esta mejoría en las expectativas de vida de los pacientes infectados por el VIH, aún no hay una gran experiencia clínica con el trasplante hepático en la era del TARGA, que se describe a continuación.

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

En la era del TARGA se han publicado casos aislados o pequeñas series de casos^{21,32-38} procedentes de hospitales norteamericanos y europeos con buenos resultados a corto y medio plazo (tabla 1). Aunque no había un protocolo común de actuación, los criterios de selección dependientes del VIH fueron bastante similares.

Ragni et al³⁹ han publicado recientemente la experiencia de cinco hospitales americanos y europeos, presentando la evolución de 24 trasplantes hepáticos en VIH realizados entre 1997 y 2001, algunos de ellos previamente comunicados a congresos o publicados. La mortalidad global fue del 25% tras una mediana de seguimiento de 15 meses (límites, 1-49). Al comparar la supervivencia con los pacientes VIH negativos (seleccionados de la base de datos UNOS [United Network for Organ Sharing]), no se encontraron diferencias en la supervivencia a 1, 2 y 3 años (tabla 2). A los 3 años, la supervivencia en los pacientes VIH negativos y positivos fue del 79 y 73%, respectivamente ($p =$ no significativo [NS]). Este porcentaje en los VIH positivos en la era del TARGA fue casi 30 puntos superior a la de los pacientes trasplantados en la era pre-TARGA (44%, tabla 2). Los factores pronósticos de mala evolución en esta serie han sido la imposibilidad de administrar TARGA tras el trasplante (por intolerancia o por toxicidad), la falta de control de la infección por VIH postrasplante (no conseguir una cifra de linfocitos CD4+ > 200 cél./mm³ ni carga viral de VIH indetectable) y la coinfección por el VHC ($p < 0,05$ en todos los casos). No obstante, la supervivencia de pacientes trasplantados por hepatopatías por VHC y coinfección por VIH fue similar a la de los pacientes trasplantados por hepatopatías por VHC sin coinfección por VIH. No influyeron sobre la supervivencia el tipo de tratamiento antirretroviral, el tipo de tratamiento frente al rechazo, ni la cifra de linfocitos CD4+ y la carga viral del VIH pretrasplante.

Roland et al⁴⁰ están coordinando un estudio prospectivo de trasplantes de órgano sólido en pacientes con VIH en Estados Unidos. En la Conferencia Mundial de Sida celebrada en Barcelona en el año 2002 presentó la evolución de 53 trasplantes de órganos en VIH realizados en 13 hospitales americanos (alguno de ellos ya comunicado en series previas). Analizó a los pacientes según cumplieran o no los siguientes criterios relativos al VIH para ser candidatos a trasplante: a) no historia de infecciones oportunistas; b) cifra de linfocitos CD4+ > 200 cél./mm³ en trasplante renal y superior a 100 cél./mm³ en hepáticos, y c) carga viral VIH indetectable para renales y con posibilidad de supresión postrasplante en hepáticos. Cumplieron los criterios 45 pacientes (26 trasplantados renales y 19 hepáticos) (tabla 1). La media de seguimiento fue de 314 días. Entre los 19 trasplantes hepáticos que cumplían los criterios de control del VIH preestablecidos, hubo cuatro muertes (una por recurrencia del VHC, una por recha-

TABLA 2. Supervivencia a los 3 años de pacientes infectados y no infectados por el VIH con un trasplante hepático antes y durante la era del TARGA^{27,30,31,39}

	TH en la era pre-TARGA* (antes 1996)	TH en la era TARGA** (1996-2004)	
	Pacientes VIH+	Pacientes VIH+	Pacientes VIH- (UNOS)
Supervivencia anual	N = 32	N = 24	N = 5.225
1 año	69%	87%	87%
2 años	56%	73%	82%
3 años	44%	73%	79%

*Pacientes incluidos en las publicaciones 27, 30 y 31.

**Publicación 39.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TH: trasplante hepático; UNOS: United Network for Organ Sharing.

zo tras el abandono del inhibidor de proteasa, una por pancreatitis postoperatoria y una por trombosis de seno cavernoso por *Rhizopus*). La supervivencia global del injerto y de los pacientes al año del trasplante fue del 83 y del 92% en los trasplantes hepáticos, respectivamente. Estas cifras son similares a las presentadas por pacientes VIH negativos y obtenidas de la base de datos UNOS⁴⁰.

En la actualidad el National Institute of Health (NIH) está patrocinando un estudio multicéntrico y prospectivo con 150 trasplantes renales y 125 trasplantes hepáticos en pacientes VIH bajo un protocolo común. El objetivo es poder definir la evolución de estos trasplantes en pacientes VIH y comparar su supervivencia y la del injerto con la de pacientes VIH negativos⁴¹.

Las conclusiones de la experiencia con el trasplante de órgano sólido en el paciente VIH en la era TARGA son:

1. La supervivencia a corto y medio plazo es similar a la de los pacientes VIH negativos.
2. El trasplante no se asocia a mayor progresión del VIH. La combinación de fármacos antirretrovirales consigue un buen control clínico, inmunológico y virológico del VIH.
3. Las interacciones farmacológicas entre antirretrovirales y fármacos inmunosupresores son controlables mediante la monitorización estrecha.
4. Los trasplantados por VHB tienen mejor pronóstico, ya que el problema de la reinfección es mucho menos habitual, gracias a la respuesta al tratamiento con gammaglobulina específica y con lamivudina con o sin tenofovir o adefovir.
5. La mortalidad en los pacientes trasplantados por VHC se ha debido fundamentalmente a la reinfección por este virus, y a su rápida progresión a formas de hepatitis colostásicas.

Queda por determinar si la frecuencia de este evento, presente también en pacientes no coinfectados por VIH, es mayor en pacientes VIH positivos. Aún no existe experiencia suficiente acerca del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en estos pacientes, ni si sus porcentajes de respuesta a la terapia también serán menores a los del VIH negativo, como ocurre en el paciente VIH no trasplantado¹³⁻¹⁷.

TABLA 3. Características de los 26 trasplantes hepáticos realizados en España entre los años 2002 y 2004⁴⁴

Nº varones (%)	18 (69%)
Edad (mediana, años)	39
Etiología de la cirrosis (%)	
VHC	21 (81%)
VHB	3 (11%)
VHC + VHB	2 (8%)
Drogadicción previa (%)	21 (81%)
CD4 (cél./mm ³) mediana, extremos	257 (110-800)
CV VIH < 200 copias/ml (%)	25 (96%)
Tipo de injerto (%)	
Cadáver	24 (92%)
Donante vivo	2 (8%)
Mortalidad (%)	2 (8%)
Tiempo de seguimiento (mediana, meses)	8 (1-28)

VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; CV: carga viral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Experiencia con el trasplante hepático en España

Hasta la actualidad se han publicado 2 casos de trasplante hepático en España^{42,43}, el primero se realizó en enero de 2002⁴². La experiencia global en trasplante hepático ha sido comunicada recientemente⁴⁴. Hasta el momento de escribir este capítulo se han realizado 26 trasplantes hepáticos en los años 2002-2004 en siete centros hospitalarios. La causa del trasplante ha sido en el 89% de los casos la enfermedad hepática terminal por VHC. En el 92% de los casos el tipo de injerto ha sido de cadáver y en el 8% (2 pacientes) de donante vivo. La mediana de seguimiento ha sido de 8 meses (límites, 1-28). Hasta el momento hay 2 pacientes fallecidos (uno por complicaciones en el período postoperatorio tardío, y el otro al año de trasplante por recurrencia del VHC). Las principales características de estos pacientes se exponen en la tabla 3.

Criterios para la inclusión en lista de trasplante hepático en pacientes con infección por VIH

En Cataluña, la Organización Catalana de Trasplante (OCATT) y el Programa de Sida del Departamento de Sanidad de la Generalitat de Catalunya aprobaron unos criterios para el trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en el año 2001. 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, consensuaron en febrero de 2003 los siguientes criterios (tabla 4), pendientes de su aprobación y publicación definitiva, que se describen a continuación.

En relación con la patología hepática que motiva el trasplante

Se seguirán los mismos criterios empleados en pacientes VIH negativos.

TABLA 4. Criterios de trasplante hepático dependientes de la infección por el VIH*

<i>Pacientes infectados por el VIH sin criterios de TARGA</i>
Cifra de linfocitos CD4 > 350 células/mm ³
<i>Pacientes infectados por el VIH con criterios de TARGA</i>
No haber tenido sida (salvo tuberculosis o candidiasis esofágica)
Tener una cifra de linfocitos CD4 > 200 células/mm ³ o > 100 células/mm ³ si el porcentaje es > 20%
Tener una carga viral plasmática (ARN VIH-1) en el momento del trasplante < 200 copias/ml o tener opciones válidas de TARGA en el período postrasplante
<i>Criterios generales y en relación con la conducta de riesgo</i>
Abstinencia a drogas durante al menos 2 años
No consumo de alcohol durante al menos 6 meses
Evaluación psicológica/psiquiátrica favorable
Comprender la técnica y las obligaciones que el TOS comporta
Tener apoyo familiar y social
Mujeres no embarazadas

*Si un paciente incluido en la lista deja de cumplir los criterios anteriormente citados, será excluido temporalmente de ella, y será incluido de nuevo cuando los cumpla.

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TOS: trasplante de órgano sólido.

En relación con la infección por VIH

Criterios clínicos. El paciente no debe haber padecido previamente enfermedades definitivas de sida, ya que podría existir un riesgo mayor de que se reactivasen. Se consideran excepciones la candidiasis esofágica y la tuberculosis. La candidiasis esofágica, porque puede ocurrir en inmunosupresión no excesivamente profunda y a veces está facilitada por el uso simultáneo de antibióticos, además es una enfermedad sin riesgo vital y de fácil control en el caso de que recurra. La tuberculosis, puesto que en España tiene una elevada prevalencia, y a veces ocurre sin una inmunodepresión importante, además su recurrencia es excepcional en pacientes correctamente tratados.

Es cuestionable excluir del trasplante hepático a los pacientes con complejo demencia-sida en sus fases iniciales, porque con el uso de TARGA y la recuperación secundaria del sistema inmunitario se controla en la mayoría de los casos y tiene muy buen pronóstico en cuanto a supervivencia. De la misma manera, también hay autores partidarios de retirar como criterios de exclusión para algunas infecciones oportunistas (p. ej., neumonía por *Pneumocystis jirovecii* [antes *P. carinii*]) que tengan tratamiento y se puedan prevenir eficazmente^{25,41}. Sobre todo si supusieron el inicio de la infección por el VIH, ya que en la actualidad el pronóstico ha mejorado notablemente.

Criterios inmunológicos. En este punto se han fijado distintas cifras mínimas de linfocitos CD4+ según se trate de un trasplante hepático o del resto de los trasplantes de órgano sólido. Esto se debe a que los pacientes con hepatopatía crónica terminal con frecuencia tienen linfopenia por hiperesplenismo, lo que condiciona que el número absoluto de linfocitos CD4+ de estos pacientes sea más bajo, a pesar de poder tener porcentajes elevados y un buen control virológico del VIH. Por este motivo se ha acordado que la cifra de linfocitos CD4+ debe ser superior a 200 células/mm³ para cualquier trasplante. En el trasplante hepático se podrá incluir a pacientes con una cifra absoluta superior a 100 células/mm³ si el porcentaje de linfocitos CD4 es superior al 20%.

Estos puntos de corte son razonables, si consideramos que la mayor parte de las infecciones oportunistas apare-

cen en los pacientes VIH cuando la cifra de linfocitos CD4+ < 200 cél./mm³⁴⁵. Además, la experiencia ha demostrado que los pacientes con VIH sometidos a trasplante hepático con una cifra de linfocitos CD4+ entre 100 y 200 cél./mm³ no han tenido un mayor riesgo de infecciones oportunistas en el período postrasplante^{39,46}. En el paciente VIH negativo también se ha comprobado que el riesgo de infecciones oportunistas sólo está aumentado en pacientes cuya cifra de linfocitos CD4+ < 100 cél./mm³⁴⁷ y que la cifra de linfocitos CD4 no influye en las tasas de rechazo ni de supervivencia⁴⁸.

Es controvertido si introducir o no el nadir de la cifra de linfocitos CD4+ como criterio de exclusión de un paciente candidato a trasplante. En general se acepta que si el paciente ha conseguido remontar un nadir bajo en el contexto de TARGA y esa respuesta es duradera, no existe riesgo de desarrollar nuevas infecciones oportunistas.

En los pacientes que no tienen indicación del TARGA por tener una cifra de linfocitos CD4+ > 350 cél./mm³ se suele iniciar el tratamiento cuando los linfocitos CD4+ descienden por debajo de esta cifra. Se desconoce el hipotético beneficio de comenzar el TARGA en el período postrasplante aunque el paciente siga sin cumplir criterios para iniciarlo.

Criterios virológicos. Idealmente, la carga viral del VIH debe estar indetectable. Esto puede ser difícil de conseguir en los pacientes que necesitan un trasplante de órgano, ya que con frecuencia tienen intolerancia o toxicidad relacionada con los fármacos antirretrovirales. Por ello se admite que es suficiente con que el paciente tenga opciones terapéuticas disponibles para ser utilizadas tras el trasplante. Una prueba de sensibilidad a los antirretrovirales (pruebas genotípicas o fenotípicas de resistencias), junto con la historia de los fármacos recibidos previamente por el paciente, puede ser de mucha utilidad.

Criterios psiquiátricos. Cualquier paciente, para ser incluido en una lista de espera de trasplante, debe tener una valoración psiquiátrica favorable. Como en cualquier candidato a trasplante, se valorará su capacidad para entender y cumplir las recomendaciones que le sean dadas, así como la situación pretrasplante de cualquier patología psiquiátrica que pueda estar presente. Muchos pacientes VIH candidatos a trasplante tendrán el antecedente de consumo de drogas intravenosas, que en sí mismo indica un alto riesgo de alteraciones psiquiátricas previas o actuales. Por lo tanto, la indicación de valoración psiquiátrica es aún más pertinente que en pacientes no infectados por VIH. Un antecedente de enfermedad psiquiátrica actualmente compensada no debería contraindicar el trasplante, al menos de forma absoluta.

Se excluirá a los pacientes con consumo activo de drogas. La mayoría de los autores recomiendan un período libre de consumo de 2 años para heroína y cocaína y de 6 meses para la adicción a otras drogas (cannabis, benzodiazepinas, drogas de diseño y alcohol)^{49,50}. En el caso del alcohol, la mayor tasa de recaídas en el consumo se producen en los primeros 6 meses, y además este tiempo libre de consumo nos puede permitir ver si la función hepática mejora en el caso de pacientes alcohólicos candidatos a trasplante hepático. En el caso de la heroína y la cocaína, 2 años es el período recomendado para identificar a aquellos pacientes preparados para conseguir el abandono definitivo del consumo. Estos plazos son orientativos y po-

drían ser modificados en función de la valoración psiquiátrica. Los pacientes que estén incluidos en programas de mantenimiento de metadona de forma estable no deben ser excluidos para trasplante. Un estudio retrospectivo recientemente publicado⁵¹ objetivó una recaída en la drogadicción en cuatro (11%) de los 36 pacientes que tomaban metadona. Después del trasplante hepático, los pacientes no requirieron cambios en la dosis o precisaron un ligero aumento. La supervivencia a los 5 años del trasplante fue similar a la población general.

Criterios sociales. Como cualquier candidato a trasplante, los pacientes deben tener un grado adecuado de estabilidad social que haga viable su seguimiento y los cuidados mínimos necesarios en el período postrasplante.

Consideraciones especiales del trasplante de órgano sólido en el paciente infectado por el VIH

Por lo dicho en el apartado previo y por lo que se va a comentar a continuación, es muy importante que aquellos centros que quieran efectuar el trasplante hepático en estos pacientes creen un equipo multidisciplinario que esté en permanente contacto y que evalúe periódicamente a estos pacientes. En este equipo deberían estar incluidos dos representantes del equipo de trasplante hepático (hepatólogo y cirujano), un especialista en enfermedades infecciosas en pacientes trasplantados y en VIH/sida, un psicólogo/psiquiatra, un experto en alcoholismo y drogodependencias y una trabajadora social.

Consideraciones en el período pretrasplante

TARGA

El paciente que está en una situación de enfermedad terminal y que precisa ser trasplantado tiene con frecuencia muchas dificultades para llevar correctamente la terapia antirretroviral. Este problema es habitual en pacientes con hepatopatía crónica descompensada, en los cuales es frecuente el abandono del TARGA debido a las complicaciones hepáticas que tienen o a la hepatotoxicidad secundaria al tratamiento antirretroviral⁹. Esto condiciona un peor control de la infección VIH, con el consecuente deterioro de la función inmunológica y el riesgo de infecciones oportunistas. Las complicaciones asociadas a la enfermedad terminal de un órgano implican a menudo interrupciones del tratamiento que pueden favorecer la aparición de resistencias. Por ello, en pacientes en los que no se consigue una carga viral de VIH indetectable a pesar del TARGA es aconsejable la realización de pruebas de resistencia a los antirretrovirales para asegurarnos de que existen opciones válidas en el período postrasplante.

Mortalidad en las listas de espera

La mortalidad en las listas de espera es especialmente preocupante en el caso del trasplante hepático. Estamos asistiendo a un aumento progresivo del tiempo medio de permanencia en la lista y, con él, a un incremento de la mortalidad en ella, puesto que no existe posibilidad de apoyo artificial. En el paciente VIH el problema se agrava,

TABLA 5. Inmunosupresores utilizados en el trasplante hepático

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.

ya que una vez que la hepatopatía se descompensa la supervivencia es mucho menor que en el paciente VIH negativo^{52,53}. En un estudio realizado por Miró et al⁵², los pacientes VIH con enfermedad hepática terminal tenían una supervivencia media de 22 meses. Si el paciente tenía un estadio de Child-Pugh avanzado (B o C) o menos de 200 linfocitos CD4+ totales, la supervivencia se acortaba a 7 meses. Si coincidían ambos factores la supervivencia era de 4 meses. Otro estudio similar⁵³ encontró una supervivencia muy baja (< 9 meses) en los pacientes VIH tras el primer episodio de descompensación hepática. En este trabajo la supervivencia fue similar al comparar el período pre-TARGA y el período TARGA. Otros grupos españoles recientemente han comunicado datos similares^{54,55}.

Aspectos éticos

El trasplante de órganos en los pacientes VIH aún plantea problemas éticos que no se han resuelto totalmente⁵⁶. Los órganos son escasos y la demanda aumenta conforme se van ampliando las indicaciones. Esto ha llevado a plantear cuestiones sobre quién debe recibir el órgano, si el que más lo necesita o el que tiene más probabilidades de aprovecharlo con éxito. Aunque en la actualidad la infección por VIH no se considera una contraindicación absoluta para el trasplante, hay quien plantea que es una situación aún experimental y que no tiene por qué estar sujeta a los mismos protocolos de trasplante que el resto de los pacientes. También existen objeciones alrededor del donante vivo, ya que, en el caso de trasplante hepático y el VHC, los beneficios de esta técnica están aún por demostrar. Hay quien ha propuesto la utilización de otros pacientes infectados por VIH como donantes. Esta posibilidad tampoco debe ser admitida, ya que existe la posibilidad de reinfección tras el trasplante y que ésta pueda ser más virulenta o generar nuevos problemas de resistencia. En conclusión, la mayoría de los grupos que realizan trasplantes en pacientes VIH son de la opinión de que estos pacientes deben de quedar bajo las mismas consideraciones que el resto de los pacientes y entrar en las listas de espera para trasplante en las mismas condiciones⁵⁶.

Consideraciones en el período postrasplante

La complejidad de manejo de los pacientes VIH sometidos a un trasplante 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 especialistas de enfermedades

infecciosas y de VIH. También es muy importante la colaboración de los psiquiatras y del trabajador social.

Problemas de adherencia al tratamiento médico

Tras el trasplante los pacientes deben recibir una gran cantidad de medicaciones que pueden comprometer la adherencia. Además del TARGA, al que pueden estar habituados, deben recibir fármacos inmunosupresores y la pauta habitual de profilaxis de infecciones oportunistas. El TARGA debe volverse a administrar tan pronto se inicie la alimentación oral del paciente. La pauta a utilizar será individualizada, pero en general está sujeta a las recomendaciones generales de tratamiento antirretroviral del adulto⁵⁷. Si es posible se elegirán las pautas con menos posibilidad de interacciones farmacológicas con los inmunosupresores, más fáciles de cumplimentar y con el menor potencial hepatotóxico. Los enfermos en programas de mantenimiento de metadona deberán seguir con ella y bajo vigilancia estrecha. Si el VHC recidiva puede plantearse el tratamiento con interferón y ribavirina. Por todo ello, tienen que estar muy apoyados en todo momento, así como entender la gran importancia que tiene la cumplimentación de todas las recomendaciones.

Interacciones farmacológicas entre el tratamiento antirretroviral y los fármacos inmunosupresores

En la tabla 5 se enumeran los principales inmunosupresores utilizados en los pacientes trasplantados. Como no existen pautas específicas para los pacientes con VIH, en la mayoría de los centros se han empleado las mismas pautas que para pacientes VIH negativos. En general la pauta más empleada combina corticoides con un inhibidor de la calcineurina. En los episodios de rechazo agudo se utilizan tandas de corticoides.

Muchos fármacos inmunosupresores y antirretrovirales tienen interacciones farmacológicas que en ocasiones pueden ser muy relevantes desde el punto de vista clínico⁵⁷⁻⁶³. La ciclosporina A, el tacrolimus y el sirolimus se metabolizan en el hígado mediante el citocromo P-450, mientras que el micofenolato mofetil se glucoronida a nivel hepático. Los antirretrovirales pueden actuar como inhibidores, o como inductores de estos sistemas enzimáticos. Cuando actúan como inhibidores, aumentan las concentraciones de los inmunosupresores y pueden condicionar toxicidad; en cambio cuando actúan como inductores, disminuyen sus niveles, pudiendo provocar rechazo. Por este motivo es importante conocer bien las posibles interacciones y monitorizar estrechamente los niveles plasmáticos de inmunosupresores. La inducción enzimática es un proceso lento, que habitualmente requiere días o semanas; en cambio la inhibición enzimática es rápida, produciéndose en horas y causando efectos inmediatos.

Los inhibidores de proteasa actúan fundamentalmente como inhibidores de la CYP3A (un componente del citocromo P-450), incrementando los niveles en sangre de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus. El ritonavir es, entre los inhibidores de proteasa, el de mayor potencia inhibidora, pero puede actuar también como inductor del citocromo CYP3A. Existen ensayos de farmacocinética con nelfinavir y ciclosporina que han demostrado cómo su uso simultáneo aumenta el área bajo la curva de la ciclosporina, precisando un ajuste de dosis (generalmente es necesario bajar la dosis de ciclosporina a un 25% de la habitual). Los

niveles de nelfinavir aumentan de forma precoz, pero posteriormente se estabilizan y no hay que cambiar su dosificación^{61,63}. De forma general podemos concluir que en el caso de usar inhibidores de proteasa dentro del régimen antirretroviral, hay que bajar las dosis de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, y monitorizar cuidadosamente sus niveles. Es importante insistir al paciente de la importancia que tiene el cumplimiento correcto de los tratamientos, ya que abandonos de medicaciones o modificaciones no controladas pueden ser peligrosas^{40,46}.

Los antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos también tienen problemas de interacciones con los inmunosupresores, aunque en general de más fácil manejo^{37,62,63}. Tanto la nevirapina como el efavirenz son inductores del citocromo CYP3A (la nevirapina también lo es del CYP2B) y esto condiciona una disminución de los niveles de inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus y sirolimus). Esta interacción tiene una expresión lenta (en días o semanas) y obliga también a monitorizar los niveles de los fármacos utilizados. En los estudios farmacocinéticos existentes, los niveles de nevirapina apenas se modifican en presencia de estos inmunosupresores³⁷.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y de los nucleótidos tienen pocas interacciones farmacológicas. El micofenolato mofetil antagoniza el efecto antiviral de la zidovudina (AZT) y de la estavudina (d4T) por inhibición de la timidincinasa; en cambio, aumenta los efectos del dDI, del abacavir y del tenofovir, mediante la inhibición por parte de su metabolito, el ácido micofenólico, de una enzima intracelular involucrada en la síntesis de trifosfato de desoxiguanosina (dGPT)⁶⁴.

Se han descrito casos de toxicidad grave con el tratamiento antirretroviral en pacientes postrasplante⁶⁵. Aunque esta posibilidad no justifica retrasar la reintroducción del TARGA tras el trasplante, sí que aconseja seleccionar los fármacos con menor potencial hepatotóxico^{4,5,66}, como por ejemplo, AZT, abacavir, lamivudina, tenofovir o efavirenz, entre otros.

Efecto del trasplante y de la inmunosupresión asociada a éste sobre la infección VIH

Uno de los temores clásicos al plantearse el trasplante de órganos en el paciente VIH positivo era que el tratamiento inmunosupresor pudiera favorecer la progresión a sida y a muerte relacionada, empeorando el pronóstico de estos pacientes. Es cierto que la azatioprina se ha asociado con un aumento de la replicación del VIH *in vitro* y que el uso de corticoides contribuye a exacerbar las infecciones oportunistas. El empleo de los anticuerpos antilinfocitarios también se ha asociado a una exacerbación del VIH. 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 a padecer infecciones o neoplasias oportunistas en el paciente VIH, e incluso existir evidencias de lo contrario^{21,32,33}. Ciertos inmunosupresores, como la ciclosporina A y el tacrolimus, pueden mejorar el control del VIH mediante la inhibición de la síntesis de interleucina 2 (IL-2) y, por lo tanto, de la replicación de las células T dependiente de ella⁶⁷. También se ha demostrado que estos fármacos, al igual que el micofenolato mofetil, pueden inhibir directamente la replicación del VIH^{22,29,68}.

El micofenolato mofetil inhibe la transcriptasa inversa del VIH, inhibiendo la replicación viral⁶⁹. Otras evidencias que apoyan que el tratamiento inmunosupresor no empeora la evolución del VIH son las siguientes: a) los inmunosupresores producen una reducción de la transmisión célula a célula del VIH; b) en presencia de inmunosupresores existe una inhibición del crecimiento *in vitro* de las líneas celulares infectadas por VIH, y c) los inmunosupresores condicionan una disminución de la expresión de la molécula CD4 y de la apoptosis en las células infectadas por VIH⁶⁸.

En la era TARGA estos temores son aún más infundados, ya que el tratamiento antirretroviral tras el trasplante controla la infección VIH en la mayoría de los pacientes.

Infecciones oportunistas y tumores

No existen evidencias de que el paciente VIH tenga un mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas o tumores tras el trasplante, por lo tanto se deben seguir las mismas pautas de profilaxis utilizadas en el paciente VIH negativo⁷⁰. Es importante la vigilancia periódica y el diagnóstico precoz de estas infecciones, con especial atención a las causadas por virus de la familia herpes (herpes simple y zóster, citomegalovirus, Epstein-Barr, virus herpes humano 6 y virus herpes humano 8) y el papilomavirus, ya que pueden modificar la inmunosupresión y desempeñar un papel importante en el desarrollo de tumores y en el rechazo del injerto²⁵.

Recidiva de la infección por VHC

La práctica totalidad de los pacientes sometidos a trasplante hepático como consecuencia de una cirrosis por VHC sufren una recidiva de la infección poco tiempo después de la intervención. La mayoría de ellos tendrán lesiones hepáticas significativas a los 3-4 meses postrasplante, y un 25% desarrollarán cirrosis dentro de los primeros 5 años^{71,72}. La evolución de la infección por VHC en el postrasplante es variable, pero el riesgo de progresión es mayor en los pacientes trasplantados por efecto de la inmunosupresión. Se han descrito hepatitis colostásicas fibrosantes con un curso rápido y a veces fulminante⁷³. En pacientes VIH negativos, la recidiva de la hepatitis C se ha convertido en una de las principales causas de mortalidad y/o retrasplante.

En el paciente VIH positivo la recidiva del VHC tras el trasplante es también la norma^{21,35-39}. Aún desconocemos si la evolución de ésta va a ser peor que en el paciente VIH negativo. Tampoco existe todavía experiencia suficiente del tratamiento con interferón y ribavirina en estos pacientes como para conocer su eficacia o su toxicidad. Debemos tener en cuenta las posibles interacciones entre los fármacos antirretrovirales y el interferón y la ribavirina.

Interacciones entre el interferón y los fármacos antirretrovirales

No se ha descrito interacción alguna significativa entre el interferón y los fármacos antirretrovirales. Se ha mencionado la posibilidad de potenciación de la neurotoxicidad del efavirenz y del interferón en caso de su administración conjunta. Sin embargo, no se han descrito experiencias clínicas que apoyen esta interacción. También podría incrementarse el riesgo de mielotoxicidad al administrarse conjuntamente AZT e interferón.

Interacciones entre la ribavirina y los fármacos antirretrovirales

Los principales problemas los plantea la combinación de ribavirina y otros análogos de nucleósidos utilizados en el tratamiento del VIH. La ribavirina es un análogo de guanosina que disminuye *in vitro* la fosforilación necesaria para la actividad antiviral intracelular del AZT⁷⁴ y de la d4T. Sin embargo, no se ha documentado relevancia clínica de dicha interacción. Con la didanosina (ddI) y con el abacavir la interacción es la contraria: la ribavirina aumenta la fosforilación de dichos fármacos, aumentando de forma paralela sus niveles y por tanto su toxicidad⁷⁵. La combinación con la que se han descrito más problemas es con ddI-ribavirina. Existe un aumento del riesgo de toxicidad mitocondrial de hasta cinco veces en pacientes que reciben de forma simultánea estos dos fármacos^{76,77}. Se han producido hiperlactatemias sintomáticas con o sin pancreatitis, en algunos casos con resultado de muerte. La Food and Drug Administration (FDA) tras la acumulación de casos descritos ha recomendado evitar su asociación.

El riesgo aumentado de toxicidad mitocondrial también existe con la asociación de otros análogos de nucleósidos y ribavirina, pero es menor.

También se ha descrito una pérdida excesiva de peso en pacientes coinfectados cirróticos tratados simultáneamente con interferón y ribavirina y TARGA (fundamentalmente con d4T), como una expresión más de toxicidad mitocondrial⁷⁸.

Recidiva de la infección por VHB

La recurrencia de la infección por VHB es muy elevada en los pacientes con marcadores de replicación activa (detección del antígeno HBe y/o del ADN del VHB) antes del trasplante y conlleva un aumento significativo de la mortalidad^{79,80}. Por ello, la mayoría de los grupos exigen la negativización del ADN del VHB antes de incluir a un paciente en un programa de trasplante. Los pacientes no vírémicos antes del trasplante también pueden tener una recurrencia del VHB (aproximadamente en un 30%). Para prevenirla se utiliza, al igual que en el paciente VIH negativo, inmunoglobulina específica frente al VHB junto con lamivudina. Esta pauta por regla general es muy eficaz, haciendo que el problema de la reinfección por VHB sea inusual y condicionando un mejor pronóstico comparado con los trasplantados por VHC. El adefovir y el tenofovir han demostrado su utilidad frente al VHB y podrían ser utilizados en casos de resistencia a lamivudina. En el paciente infectado por el VIH que precisa de terapia antirretroviral y tiene una infección crónica por VHB puede usarse, dentro de la triple terapia para el VIH, la lamivudina y el tenofovir^{4,5,57}. Las dosis utilizadas de estos fármacos para el tratamiento de la infección por VIH son mayores que las utilizadas para el tratamiento de la infección del VHB en los pacientes mono infectados. No se ha demostrado hasta el momento una mejor eficacia del tratamiento combinado para el VHB.

Conclusiones

El trasplante hepático es una alternativa terapéutica en los pacientes VIH con una enfermedad hepática terminal. La experiencia acumulada hasta la actualidad nos demuestra que la supervivencia a corto plazo es igual a la

de los pacientes VIH negativos. Es posible controlar la infección por VIH tras el trasplante con tratamiento antirretroviral. Las interacciones entre los inmunosupresores y los antirretrovirales, especialmente inhibidores de proteasa y en menor medida los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, son importantes y exigen la monitorización estrecha de los niveles plasmáticos de inmunosupresores. En estos pacientes no existe un mayor riesgo de infecciones ni de tumores oportunistas, por lo que deben seguirse los mismos protocolos de profilaxis que en la población general. En los pacientes trasplantados por una cirrosis por VHC, la recidiva de la infección por el VHC es universal postrasplante. Se desconoce si la evolución de tal reinfección va a ser peor que en el paciente VIH negativo. Tampoco hay suficiente experiencia con el tratamiento con interferón pegilado y ribavirina en esta población. La evolución de los pacientes trasplantados por una cirrosis por VHB parece ser mejor que en los casos de cirrosis por VHC, ya que existe una profilaxis eficaz contra la recidiva (inmunoglobulina específica frente a VHB y lamivudina).

Agradecimientos

El trasplante hepático en los pacientes infectados por el VIH es una realidad en España gracias a la ayuda y colaboración de muchas personas e instituciones. La revisión de este tema lo dedicamos especialmente a todos nuestros pacientes y a las siguientes organizaciones: Organización Nacional de Trasplante (ONT): B. Miranda, G. Garrido y J. Canón; Organización Catalana de Trasplante (OCATT): J. Vilar-dell, M. Anguera y M. Sanromà; Grupo de Estudio de Sida (GESIDA/SEIMC): R. Rubio, J.A. Iribarren y J. González; Grupo de Estudio Infecciones en Trasplantados (GESITRA/SEIMC): J. de la Torre y C. Lumbreras; Programa de Prevenció de la Sida a Catalunya: J. Colóm, A. Giménez y E. Buira; y finalmente a la Secretaría del Plan Nacional del Sida (SPNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC): F. Parras, L. Guerra, L. Chamorro y R. Polo y al Plan Nacional sobre Drogas del MSC: J.A. Salvador y L. de la Fuente. El Dr. J.M. Miró recibió una beca de investigación del Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) (Barcelona).

Relación de miembros del GTTHVIH

Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona (Barcelona): J.M. Miró, A. Rimola, A. Moreno, M. Laguno, J.L. Blanco, N. de Benito, C. Cervera, M. Tuset, M. Monras, J. Blanch, C. Lanaspá, E. de Lazzari, J.C. García-Valdecasas y J.M. Gatell; C. Tural y D. Fuster (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona).

Hospital de Cruces (Vizcaya): M. Montejo, A. Valdivieso, K. Aguirrebengoa, M. Testillano, J. Bustamante, M. Gastaka y J. Ortiz de Urbina.

Hospital de Bellvitge, Universidad de Barcelona (Barcelona): G. Rufi, A. Rafecas, FX Xiol, J. Fabregat, J. Torras, E. Ramos, L. Lladó, M. Santín y J. Figueras.

Hospital Ramón y Cajal (Madrid): R. Bárcena, E. de Vicente, J. Fortún, C. Quereda y S. Moreno.

Hospital Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona: V. Vargas, C. Margarit, L. Castells, E. Ribera y A. Pahissa.

Hospital Universitario Gregorio Marañón (Madrid): R. Bañares, P. Miralles, M. Salcedo, J. Cosín, J.C. López Bernaldo de Quirós y J. Berenguer.

Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla): J.M. Cisneros, A. Bernardos, J. Serrano, M.A. Gómez, I. García, M.J. Tamayo, J.M. Sousa, M. Sayago, J.M. Pascasio, R. Hinojosa, F. Porrás, E. Cordeiro y J. Pachón.

Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba): J. Torre-Cisneros y J.J. Castón.

Bibliografía

1. Rubin RH. *Transplant Int* 1988;1:36-42.
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatients Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
3. Detels R, Tarwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA, Muñoz A. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2001;15:347-55.
4. Soriano V, Miró JM, García-Samaniego J, Torre-Cisneros J, Núñez M, Del Romero J, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004;11:2-17.
5. González J, Guerra L y Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones sobre las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH. Coinfección por el VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS. En: *Terapia Antirretroviral y Enfermedades Asociadas al VIH (2000-2002)*. Documentos de Consenso de GESIDA. Madrid: Doyma, 2002; p. 173-225.
6. Poupiana M. Morbilidad y mortalidad asociadas a hepatopatía crónica viral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Bar)* 1995;104:641-4.
7. Staples CT, Rimland D, Dudas D. Hepatitis C in the HIV (human immunodeficiency virus) Atlanta V.A. (Veterans Affairs Medical Center) Cohort Study (HAVACS): the effect of coinfection on survival. *Clin Infect Dis* 1999;29:150-4.
8. Romero R, Rumi MG, Donato MF, Cargnel MA, Viganò P, Mondelli M, et al. Hepatitis C is more severe in drug users with human immunodeficiency virus infection. *J Viral Hepat* 2000;7:297-301.
9. Soriano V, Sulkowski M, Bergin C, Hatzakis A, Cacoub P, Katlama C, et al. Care of patients with chronic hepatitis C and HIV co-infection: recommendations from the HIV-HCV International Panel. *AIDS* 2002;16:813-28.
10. 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;32:492-97.
11. 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.
12. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, Del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997;26:1-5.
13. Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated IFN- α 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003;17:1023-8.
14. Moreno L, Quereda C, Moreno A, Pérez-Eliás MJ, Antela A, Casado JL, et al. Pegylated interferon- α 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:1-7.
15. Perronne C, Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel F, et al. Final results of ANRS HC02-RIBAVIC: A randomized controlled trial of pegylated-interferon- α -2b plus ribavirin vs interferon- α -2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C in HIV co-infected patients. En: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [Abstract 117LB]. San Francisco, February 8-11, 2004.
16. Chung R, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *N Engl J Med* 2004;351:451-9.
17. Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, González-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.
18. Políticas & Bylaws. Alexandria, Va.: United Network for Organ Sharing, 2001. Disponible en: (http://www.unos.org/frame_Default.asp?Category=aboutpolicies).
19. Spital A. *Transplantation* 1998;65:1187-91.
20. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-Organ Transplantation in HIV-Infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.
21. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, Srinivasan P, Muiresan P, Wendom J, et al. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV. *Transplantation* 2001;72:1684-8.
22. Kuo PC, Stock PG. Transplantation in the HIV + patient. *Am J Transplant* 2001;1:13-7.
23. Steinman T, 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.
24. Costigliola P, Tumietto F, Zagnoli A, Chiodo F, for Project HOST. Need for liver transplant in HIV-positive patients: first results of a specific survey in Italy, Project HOST. *AIDS* 2003;17:2119-21.
25. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003;75:425-9.
26. Dummer JS, Siegfried E, Breinig MK, Ho M, Rinaldo CR, Gupta P, et al. Infection with human immunodeficiency virus in the Pittsburgh transplant population. *Transplantation* 1989;47:134-40.
27. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE. Transplantation in HIV + patients. *Transplantation* 1990;49:354-8.
28. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH. Human immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991;13:537-47.
29. 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 of four cases and review of the literature. *Transplantation* 1993;55:95-103.
30. Bouscarat F, Samuel D, Simon F, Debat P, Bismuth H, Saimot AG. An observational study of 11 French liver transplant recipients infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 1994;19:854-9.
31. Gordon FH, Mistry PK, Sabin CA, Lee CA. Outcome of orthotopic liver transplantation in patients with haemophilia. *Gut* 1998;42:744-9.
32. Ragni MV, Dodson SF, Hunt SC, Bontempo FA, Fung JJ. Liver transplantation in haemophilia patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1999;93:1113-4.
33. Gow PJ, Mutimer D. Liver transplantation for an HIV-positive patient in the era of high active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:291-2.
34. Schliefer K, Paar W, Aydermir G, Wolff M, Rockstroh JK, Spengler U, et al. Orthotopic liver transplantation in a 33-years-old patient with fulminate hepatitis B and HIV infection. *Dtsch Med Wochenschr* 2000;125:523-6.
35. Samuel D, Vittecoq D, Duclos-Vallee JC, Feray C, Teicher E, Azoulay D, et al. Liver transplantation for HCV cirrhosis in HIV-HCV coinfecting patients, evaluation of antiretroviral toxicity and f HCV recurrence. *Hepatology* 2002;36:231A.
36. Radecke K, Miller M, Ross B, Treichel U, Gerken G. Short term outcome in five HIV infected patients with terminal liver disease after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;36:190A.
37. 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.
38. Bonham A, Neff GW, 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.
39. Ragni MV, Belle SH, Im K, Neff G, Roland M, Stock P, et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003;188:1412-20.
40. Roland ME, Carlson L, Ragni M, Rohal S, Keller M, Murphy B, et al. Solid organ transplantation in HIV-infected recipients: 47 cases in the HAART era (Abstract MoOrB1060). En: XIV International AIDS Conference. Barcelona, Spain, 2002.
41. Roland ME, Havlir DV. Responding to organ failure in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2003;348:2279-81.
42. Rafecas A, Rufi G, Fabregat J, Xiol X. Liver transplantation in a patient infected with HIV. *Med Clin (Barc)* 2002;119:596.
43. González Alonso R, Bárcena R, Blesa C, García M, Moreno A, Fortún J, et al. Liver transplantation in a patient coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C. *Transplant Proc* 2003;35:1846-7.
44. Miró JM, Rufi G, Bárcena R, Vargas V, Valdivieso A, Rimola A, et al. Trasplante hepático (TH) en pacientes infectados por el VIH: análisis de 21 casos trasplantados en España en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (2002-2004). XI Congreso Nacional de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) [abstract 509]. Bilbao, 16-19 mayo 2004.
45. 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.
46. Neff GW, Jayaweera D, Tzakis A. Liver transplantation for HIV-infected patients with end-stage liver disease. *Curr Opin Organ Transplantation* 2002;7:114-23.
47. Rayes M, Bechstein W, Volk H, Tullius SG, Nussler SG, Nauman U, et al. Distribution of lymphocyte subtypes in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1997;29:501-2.
48. Rimola A, Cuervas-Mons V, Clemente G, Quiroga J, Andreu H, Martorell J, et al. Prospective, multicenter study comparing two immunosuppressive regimens in liver transplantation: an anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody-based regimen *versus* a cyclosporine-based regimen. Joint Congress on Liver Transplantation. London, 1995. *Liver Transpl Sur* 1995;1:433.
49. Yates W, Martin M, LaBrecque D, Hillebrand D, Voigt M, Pfab D. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:513-7.

50. Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002; 36:130-7.
51. Liu LU, Schiano TD, Lau N, O'Rourke M, Min AD, Sigal SH, et al. Survival and risk of recidivism in methadone-dependent patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1273-7.
52. Miró JM, Blanco JL, Rimola A, Grande L, Moreno A, Mestre G, et al. Evolution of HIV-1 infection and liver disease in HIV-1-Infected patients with End-Stage Liver Disease (ESLD) who might be potential candidates for liver transplantation. En: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections [Abstract 577]. Chicago, 2001.
53. Quereda C, Moreno L, Moreno ME, Rivero M, Diz S, Bermúdez ME, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HART) in the natural history of decompensated liver cirrhosis in HIV-infected patients [Abstract I-204]. En: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago: American Society for Microbiology, 2001; p. 311.
54. Santín M, Shaw E, Euba G, Gudiol C, López C, Xiol X, et al. Clinical characteristics and outcome of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in cirrhotic patients with HIV infection [Abstract H-1921]. En: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, 2003; p. 329.
55. Von Wichmann MA, Arévalo S, Zapata E, Rodríguez Arrondo F, Arrizabalaga J, Iribarren JA, et al. Survival in HIV+ patients with viral hepatitis after ascites has developed [Abstract V-782]. En: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology Chicago, 2003; p. 496.
56. Roland ME, Bernard L, 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.
57. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Recomendaciones de GESIDA/PNS respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (octubre 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004. En prensa.
58. Jain AK, Venkataramanan R, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Bonham CA, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl* 2002;8:841-5.
59. Brinkman K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between saquinavir and cyclosporine. *Ann Intern Med* 1998;129:914-5.
60. Paterson DL, Singh N. Interactions between tacrolimus and antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 1997;25:1430-40.
61. Jain AK, Venkataramanan R, Fridell JA, Gadomski M, Shaw LM, Ragni M, et al. Nelfinavir, a protease inhibitor, increases sirolimus levels in liver transplantation patient: a case report. *Liver Transpl* 2002;8:838-40.
62. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS* 2002;16:505-6.
63. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Interacciones en VIH [consulta: 15 de junio de 2004]. Disponible en: <http://www.interaccioneshiv.com/>
64. 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.
65. Vennarecci G, Ettorre GM, Antonini M, Maritti M, Moricca P, D'Ó G, et al. Acute liver toxicity of antiretroviral therapy (HAART) after liver transplantation in a patient with HIV-HCV coinfection associated hepatocarcinoma (HCC). *Tumori* 2003;89:159-61.
66. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000; 283:74-80.
67. 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.
68. 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.
69. 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;6:762-68.
70. 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.
71. Bizollon T, Ducerf C, Treppe C, Multimer D. Hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *Gut* 1999;44:575-8.
72. Samuel D, Feray C. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: clinical and therapeutic issues. *J Viral Hepat* 2000;7:87-92.
73. Tolan D, Davies MH, Millson CE. Fibrosing cholestatic hepatitis after liver transplantation in a patient with hepatitis C and HIV infection. *N Engl J Med* 2001;345:1781.
74. Vogt MW, Hartshorn KL, Furman PA, Chou TC, Fyfe JA, Coleman LA, et al. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science* 1987;235:1376-9.
75. Balzarini J, Lee CK, Herdewijn P, De Clercq E. Mechanism of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2',3'-dideoxynosine against human immunodeficiency virus. *J Biol Chem* 1991;266:21509-14.
76. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-1.
77. Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxicity effects and ribavirin. *Lancet* 2001;357:1803-4.
78. García-Benayas T, Blanco F, Soriano V. Weight loss in HIV-infected patients receiving interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2002.
79. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329: 1842-7.
80. Angus PW. Review: hepatitis B and liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:217-23.