

## Indicaciones controvertidas del trasplante hepático: síndrome hepatopulmonar, hepatitis aguda alcohólica e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

M.M. Salcedo Plaza y D. Rincón Rodríguez

Unidad de Trasplante Hepático. Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España.

### INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) es un recurso terapéutico limitado, en el que la disponibilidad de órganos no satisface la creciente demanda del procedimiento. De manera preocupante, la discordancia entre las indicaciones de TH y la accesibilidad real al mismo es cada vez mayor, a causa de la mayor mortalidad en lista de espera, o por retirada de la lista a causa de deterioro clínico. Por otra parte, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, y la mejora en la morbimortalidad asociada a complicaciones infecciosas e inmunológicas, ha promovido que el TH se ofrezca a grupos más amplios de población, en que inicialmente se desestimaba (pacientes con edades avanzadas, enfermedad tumoral más evolucionada, enfermedades asociadas, etc.). En este contexto, una de las prioridades de todos los grupos de trasplante es desarrollar estrategias que favorezcan el acceso al trasplante, mediante el incremento del número de injertos disponibles (recurriendo a donantes marginales, injertos procedentes de donante vivo, de donantes en asistolia, o favoreciendo técnicas de partición), desarrollando modelos de priorización que tratan de distribuir con la mayor eficiencia y equidad este recurso tan limitado<sup>1,2</sup>.

Los trasplantes de órganos sólidos se realizan en todo el mundo; sin embargo, la disponibilidad y el reparto de los órganos son muy diferentes entre los diversos países. España ocupa una situación de privilegio: a la mayor tasa de donación del mundo, se unen la gratuidad y la universalidad del procedimiento. En este ámbito, al

igual que en otros países europeos, el TH se ha realizado en situaciones no contempladas en otras áreas geográficas (p. ej., trasplante en la cirrosis por el virus de la hepatitis B [VHB], considerada una contraindicación por muchos grupos estadounidenses en la década de 1980, o más peso específico de la indicación por cirrosis enólica en las áreas latinas que en las anglosajonas, etc.).

Si la eficacia de un procedimiento medicoquirúrgico cualquiera se establece con la ponderación del beneficio del paciente (evaluado en términos de calidad y años de vida ganados) respecto a los costes que conlleva, en el caso del TH, al ser un recurso limitado, también se ha de considerar el beneficio colectivo: cómo repercute la distribución de los órganos, que surge de la donación altruista de la sociedad, en el resto de pacientes en lista. En este contexto, algunas indicaciones de TH resultan controvertidas (tabla I), como por ejemplo:

1. Las que conllevan más morbimortalidad temprana, como es la indicación de TH por síndrome hepatopulmonar (SHP).
2. Las que pueden asociar malos resultados en términos de supervivencia a medio-largo plazo, como puede ser el trasplante en coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de la hepatitis C (VHC), o en hepatocarcinoma avanzado, etc.
3. Las que, por connotaciones sociales, pueden ejercer un efecto desfavorable en la donación de órganos, como es el trasplante a personas con alcoholismo o drogadicción activa (caso de la indicación por hepatitis aguda alcohólica).
4. Las indicaciones en que, por el rápido deterioro que asocian, requieren priorización en la lista de espera, con un efecto deletéreo en los demás pacientes (como sucede en los pacientes con infección por el VIH, SHP, y enfermedad aguda sobre crónica de distintos orígenes).

Correspondencia: Dra. M.M. Salcedo Plaza.  
Unidad de Trasplante Hepático. Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.  
Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: msalcedo.hugum@salud.madrid.org

TABLA I. Indicaciones controvertidas de trasplante hepático

	Necesidad de priorización	Morbimortalidad temprana	Pronóstico de supervivencia	Impacto social
SHP	Si PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg	Importante Si PaO <sub>2</sub> < 50 mmHg o <i>shunting</i> > 20%	Bueno Remisión SHP	Favorable TH = tratamiento del SHP
HAA Coinfección por el VIH	Si deterioro en lista Sí en casos graves Sí Pronóstico en lista no evaluable por MELD	Variable No	Bueno Excelente en VHC-  Incierto en VHC+	Desfavorable Favorable

HAA: hepatitis alcohólica aguda; MELD: *model for end-stage liver disease*; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno; SHP: síndrome hepatopulmonar; TH: trasplante hepático; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## TRASPLANTE HEPÁTICO POR SÍNDROME HEPATOPULMONAR

El SHP es fundamentalmente un defecto de la oxigenación arterial, asociado a un trastorno vascular pulmonar, en presencia de enfermedad hepática o hipertensión portal (HTP).

Los datos clínicos del SHP no son específicos, pero se considera que la conjunción de hipoxemia (o el incremento del gradiente alveoloarterial de oxígeno, en ausencia de hipoxemia) con cortocircuitos arteriovenosos (por vasodilatación capilar o por desarrollo de comunicaciones arteriovenosas) en presencia de enfermedad hepática o HTP (incluida la HTP no cirrótica), establecen el diagnóstico<sup>3</sup>. El elemento patogénico fundamental del SHP es la vasodilatación en el ámbito microvascular, en el territorio de la circulación arterial pulmonar, como resultante de la pérdida de tono en la zona de las arteriolas precapilares. La inespecificidad de los criterios clínicos del SHP y el hecho que no haya un test confirmatorio dificultan el diagnóstico de certeza del SHP; por ello, es difícil establecer la prevalencia del SHP, que varía en función de los

criterios aplicados al considerar el grado de hipoxemia (presión parcial de oxígeno [PaO<sub>2</sub>] ≤ 70 u 80 mmHg, o gradiente alveoloarterial de oxígeno de 15 o 20 mmHg) y al cuantificar el grado de *shunting* (por ecocardiograma con burbuja o por escintigrafía con albúmina marcada con tecnecio)<sup>4,5</sup>; así, en el estudio de Schenk et al<sup>6</sup>, y dependiendo del grado de corte de la PaO<sub>2</sub> considerada, la prevalencia de SHP oscila entre el 15 y el 32% en los pacientes en que previamente se había demostrado la existencia de *shunts* por ecocardiograma con contraste.

En el ámbito del TH, el SHP merece varias consideraciones:

1. El TH es el único tratamiento establecido del SHP, por lo que por sí mismo es una indicación de éste. El SHP revierte tras el trasplante, aunque de manera gradual y variable.
2. La experiencia del TH en el SHP es limitada: la valoración de sus resultados se fundamenta en estudios de cohortes que incluyen a pocos pacientes, y que presentan resultados, en términos sobre todo de mortalidad temprana, en ocasiones divergentes (tabla II).

TABLA II. Experiencia del trasplante hepático por síndrome hepatopulmonar

Referencia	Tipo	Número de pacientes	PaO <sub>2</sub> PRETH	Mortalidad-supervivencia
		Controles		
Schenk et al <sup>6</sup> (Viena) Gastroenterology 2003	Prospectivo	n = 27 SHP, 7 TH	66 (60-79)	Mortalidad: 42% (3 de 7 que llegan a trasplantarse)
Swanson et al <sup>7</sup> (Clínica Mayo) Hepatology 2005	Retrospectivo, unicéntrico	(61 SHP, 24 de ellos con TH) <sup>d</sup>	40,6 (33-51)	Supervivencia 5 años: SHP + TH: 76%
	Controles			
	SHP, noTH <sup>a</sup> : C1	C1 = 37		C1: supervivencia a 5 años: 23%; mediana 24 meses (11-43)
	TH noSHP <sup>b</sup> : C2	C2 = 30		C2: supervivencia: 84%
	noTH-noSHP <sup>c</sup> : C3	C3 = 47		C3: supervivencia a 5 años: 63%; mediana 87 meses
Taillé et al <sup>8</sup> (París) Transplantation 2003	Retrospectivo, multicéntrico	n = 23, 23 TH	Mediana 52 (32-67)	Mortalidad: 30,5% Peri-TH: 8,5% Tardía: 22%
Arguedas et al <sup>9</sup> (Birmingham y Clínica Mayo) Hepatology 2003	Prospectivo	n = 24	43 (35-51)	Mortalidad: 29%, media 45 días post-TH (3-71), seguimiento de 1 año
Schiffer et al <sup>13</sup> (Gi Nebraska) Am J Transpl 2006	Prospectivo Control no SHP	n = 9 SHP + TH C = 76	60 (52-70) 86 (74-98)	SHP + TH: mortalidad 33% C: mortalidad 9,2%

C: controles; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno; SHP: síndrome hepatopulmonar; TH: trasplante hepático.

<sup>a</sup>Grupo control 1, con SHP, no trasplantados.

<sup>b</sup>Grupo control 2, trasplantados sin SHP.

<sup>c</sup>Control 3: cirróticos control sin TH ni diagnóstico de SHP.

<sup>d</sup>Grupo de SHP, de los cuales se trasplanta a 24.

La única opción terapéutica demostrada como eficaz en los pacientes con SHP es el TH; el SHP constituye un factor de riesgo de mortalidad independiente, junto con el grado de deterioro de la función hepática (grado de Child), de la edad, o de la presencia de insuficiencia renal. Además, en igualdad de deterioro de la hepatopatía, el SHP acorta significativamente la supervivencia<sup>6</sup>. Así, en el estudio de Schenk et al<sup>6</sup>, la mediana de supervivencia en los casos con SHP era de 10,6 meses, significativamente inferior a los 40,8 meses de los pacientes sin SHP; este impacto desfavorable en la supervivencia es aún mayor en los pacientes con mayor deterioro de la función hepática (grado C de Child), en que la mediana de supervivencia es 5 veces menor en caso de SHP.

Además, el SHP es un cuadro progresivo con deterioro continuo de la oxemia, que se ha estimado en 5 mmHg/año<sup>7</sup>, que condiciona una mortalidad significativa de los pacientes una vez incluidos en lista (hasta un 30%), y una significativa mortalidad temprana (hasta de un 8%) en los que llegan a ser trasplantados<sup>8,9</sup>. Basado en estos condicionantes, se considera que el paciente con SHP candidato a TH ha de ser priorizado: por un lado, para evitar el fallecimiento en lista, que se asocia al deterioro progresivo de la oxigenación y, por otro, para posibilitar el TH antes de que haya un deterioro tal que condicione más mortalidad postoperatoria<sup>5,10</sup>.

La mortalidad de los pacientes con SHP, no trasplantados, no es causada directamente por el problema respiratorio, sino que obedece a complicaciones de la hepatopatía. La propia hipoxemia asociada al SHP deteriora por sí misma la función hepática, lo que explica una proporción más elevada de pacientes con enfermedad hepática avanzada (grado de Child C o MELD alto) en los pacientes portadores de SHP<sup>6</sup>.

La mortalidad asociada al TH es muy variable (un 21-50%, tabla II), con un exceso de mortalidad temprana en algunos grupos, pero con resultados similares al resto de indicaciones a largo plazo, cuando se seleccionan determinados perfiles<sup>7</sup> (tabla II). A partir de la experiencia previa, incluidos 2 estudios prospectivos<sup>9,11</sup>, se considera que la gravedad de la hipoxemia y del grado de *shunting* predicen la evolución posterior; así, una PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg y un grado de *shunting* del 20% (en cerebro, estimado por escintigrafía con agregados de albúmina), tienen un 67 y un 64%, respectivamente, de valor predictivo positivo de mortalidad global<sup>9</sup>. El sistema UNOS ha establecido que una PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg representa el valor de corte indicativo de riesgo mayor de muerte por el SHP y que, por tanto, el paciente que lo presenta ha de priorizarse en la lista, pero no establece el método diagnóstico para la evaluación del grado de *shunting*.

Se han descrito diversas complicaciones postoperatorias asociadas al SHP, como son una incidencia mayor de complicaciones quirúrgicas e infecciosas<sup>8</sup>, el desarrollo de hipertensión pulmonar, accidentes cerebrovasculares embólicos, y desoxigenación postoperatoria con requerimiento de ventilación mecánica prolongada. Algunas alternativas médicas de tratamiento, la mayoría dirigidas a reducir los valores endógenos de óxido nítrico, pueden tener

cierta aplicación peritrasplante, como es el tratamiento con óxido nítrico inhalado en la crisis de hipoxemia<sup>12</sup>.

## TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA HEPATITIS ALCOHÓLICA AGUDA

El TH es un tratamiento eficaz para los pacientes con hepatopatía alcohólica que no se recuperan tras la abstinencia etílica.

La hepatopatía alcohólica es la causa más frecuente de enfermedad hepática en Europa y Estados Unidos, y una de las más controvertidas indicaciones de TH. Comprende diversas afecciones, desde la esteatosis a la cirrosis hepática. La hepatitis alcohólica aguda (HAA) forma parte de este espectro, y este término se aplica tanto al cuadro clínico como a su expresión histológica. Sin embargo, éstos pueden ser no totalmente superponibles, ya que la lesión histológica puede persistir más allá de la resolución del cuadro clínico, tras mantener la abstinencia y, a su vez, las lesiones histológicas pueden aparecer en enfermedades no relacionadas con el alcohol.

El TH por hepatopatía alcohólica suscita controversias desde varias perspectivas:

1. Desde un punto de vista social y ético, y de manera más llamativa en las áreas de tradición anglosajona, se plantea que se han de anteponer otras indicaciones de TH, aludiendo a que la hepatopatía alcohólica es un proceso autoinflingido, y a que hay la posibilidad de recurrencia del hábito etílico o de que el paciente no siga los cuidados y los tratamientos necesarios tras la realización del TH. En un importante porcentaje de la población general, y de la profesión médica, se cuestiona la donación en caso de que se destine a un paciente con hepatopatía alcohólica<sup>14,15</sup>.

2. Desde un punto de vista médico, es preciso descartar enfermedad extrahepática asociada al alcohol (miocardiopatía, neuropatía, etc.) que suponga comorbilidad inaceptable o empeore el pronóstico. En ausencia de problemas concomitantes, los resultados a largo plazo son comparables al resto de indicaciones, destacando únicamente una incidencia mayor de problemas neoplásicos a largo plazo<sup>16</sup>.

La mayoría de los grupos trasplantadores requieren un período de abstinencia de al menos 6 meses como requisito necesario para realizar un TH por hepatopatía alcohólica. Este período tiene una intención doble:

1. Permitir una mejora de la función hepática en relación con la abstinencia, que puede compensar y estabilizar la enfermedad, hasta el extremo en que el TH puede demostrarse o desestimarse por mejoría clínica.

2. Posibilita un tiempo para evaluar el perfil de dependencia y las posibilidades de rehabilitación del paciente, desestimando el TH en los que persistan en el hábito etílico, y que no se adhieran a las indicaciones médicas. El requerimiento de un período concreto de abstinencia es cuestionable, ya que no garantiza la abstinencia tras el TH.

Además, el riesgo de recurrencia está condicionado más por el patrón de consumo de alcohol, que por la cantidad absoluta de éste, o por el tiempo de abstinencia antes del TH. En este sentido, es preciso distinguir la enfermedad hepática asociada al abuso del alcohol o a la dependencia alcohólica; para diferenciarlas, es preciso analizar el modo de consumo alcohólico y su repercusión en el individuo y su entorno<sup>17</sup>.

La dependencia alcohólica se establece cuando el individuo presenta afectación a 3 grados:

1. Tolerancia (necesidades de mayores cantidades de manera progresiva) y privación cuando cesa el consumo.
2. Pérdida de control sobre el consumo, en el sentido de que el individuo no puede reprimir el consumo una vez iniciado. La pérdida de control no ha de confundirse con el deseo o anhelo de consumo.
3. Afectación por el alcoholismo de la esferas de salud y social del paciente.

La existencia de dependencia alcohólica hace más difícil el proceso de rehabilitación, y más probable la recurrencia<sup>17</sup>. Por el contrario, puede haber hepatopatía alcohólica grave y evolucionada en un individuo en que el patrón de consumo se ajusta más a un patrón de abuso, con tolerancia progresiva y sin dependencia. Otros elementos que hay que considerar a la hora de evaluar la posibilidad de recurrencia enólica y de adherencia a los cuidados médicos son el antecedente de múltiples intentos fallidos de abstinencia, los trastornos psiquiátricos asociados (incluida la depresión), la ausencia de apoyo social y la coexistencia de consumo de otras sustancias de abuso.

La HAA es un proceso de gravedad variable, en el contexto de un ingesta etílica excesiva y reciente. Su pronóstico puede estimarse a partir de los datos clínicos: aunque son aplicables diversos índices (Maddrey, puntuación de Glasgow, MELD, etc.), es el Maddrey el que se ha validado en más estudios. Un valor diferenciador superior a 32, o la existencia de encefalopatía, identifica a los pacientes con mal pronóstico a corto plazo (supervivencia del 65% a menos de un mes); por el contrario, un valor inferior a 32 se asocia a supervivencia superior al 90%<sup>18,19</sup>; la presencia de encefalopatía hepática, MELD superior a 25 y un gradiente de presión venosa hepática superior a 22 mmHg, se asocian a mortalidad hospitalaria durante el ingreso por HAA grave<sup>20</sup>.

En los casos con mal pronóstico, en que se prevé una mortalidad elevada antes de que el paciente pueda superar el período de abstinencia, se puede plantear el TH como posible opción terapéutica, en la que surgen diversos conflictos:

1. Por una parte, no es factible el que paciente observe el período de abstinencia que permita establecer sus posibilidades de rehabilitación. Es poca la experiencia de TH en estos casos, ya que la mayoría de los grupos no contemplan a priori esta posibilidad. Algunos grupos defienden la posibilidad de un período de abstinencia de 3 meses, menor al habitual, ya que la mejora clínica asociada a la abstinencia se establece fundamentalmente en ese período, en que también se puede iniciar el proceso de rehabilitación.
2. Por otra parte, si un paciente precisa el TH antes de 3 meses, en la mayoría de los programas, esto sólo es posible si se prioriza sobre el resto de los pacientes en lista, lo cual plantea importantes dudas acerca de la idoneidad y la justicia de esta decisión. En este escenario, se podría plantear el uso de medidas de soporte (diálisis de albúmina, MARS, etc.) que facilitasen un período mínimo de estudio para establecer el grado de dependencia del paciente y de las posibilidades reales de reinserción y soporte, en caso de trasplante. Igualmente, puede surgir la posibilidad del recurrir a injerto procedente de donante vivo: en este sentido, no hay precedentes en la bibliografía, y es una situación que plantea aún mayores conflictos éticos.

Hay diversas publicaciones en que se ha analizado la evolución de pacientes trasplantados con datos de HAA. Sin embargo, hay que destacar que los 2 trabajos más relevantes<sup>21,22</sup> recogen la experiencia en pacientes trasplantados por hepatopatía alcohólica, pero con el diagnóstico de HAA histológico, establecido a posteriori al analizar el explante, no ante la indicación clínica del síndrome HAA<sup>23</sup>. En ninguno de los 2 se contemplaba la indicación de TH por el cuadro clínico de HAA grave. En estos trabajos, destaca la elevada prevalencia de HAA, mayor en el grupo español<sup>22</sup> que en el estadounidense<sup>21</sup> (el 53 frente al 22%) y en caso de abstinencia menor de 12 meses<sup>21</sup> (tabla III). Igualmente, destaca cómo la supervivencia a medio y largo plazo es comparable en los pacientes con HAA respecto a los alcohólicos sin HAA, y al resto de las indicaciones. La reincidencia en la ingesta fue del 16%<sup>21</sup> y el 10%<sup>22</sup>, sin producirse impacto en la supervivencia del injerto o del paciente.

TABLA III. Impacto de la hepatitis aguda alcohólica en el explante, en pacientes trasplantados por hepatopatía alcohólica<sup>21,22</sup>

	Prevalencia HAA	Abstinencia pre-TH*	Recurrencia post-TH
Tomé et al <sup>22</sup> (Santiago de Compostela [España]) J Hepatol 2002	36 HAA en 68 TH por hepatopatía alcohólica (53%)	11 meses (3-20) en recaedores frente a 17 meses (3-120) en no recaedores	11% si hay HAA frente a 9% si no hay HAA
Wells et al <sup>21</sup> (Wisconsin U) Liver Transpl 2007	32 HAA en 148 TH por hepatopatía alcohólica (22%) 24 HAA en abstinencia < 12m 8 HAA en abstinencia > 12 m	21,89 (0-180 m)	31% si hay HAA frente a 12% si no hay HAA

HAA: hepatitis aguda alcohólica (diagnóstico histológico con posterioridad al trasplante, basado en el análisis del explante); recaedor: reingesta etílica post-TH; TH: trasplante hepático.

\*Abstinencia etílica antes del trasplante.

En conclusión, el TH en pacientes con datos histológicos de HAA proporciona buenos resultados en términos de supervivencia y de mantenimiento de la abstinencia tras el trasplante. El caso de TH por el síndrome clínico de HAA grave, en que no es posible esperar un período de al menos 3 meses, requiere una valoración individualizada cuidadosa, que permita evaluar el perfil de dependencia del paciente y sus posibilidades de rehabilitación, y el impacto de su priorización en el resto de los pacientes en lista.

### TRASPLANTE HEPÁTICO EN COINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

El desarrollo del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) frente al VIH a partir de 1996 ha supuesto que la enfermedad asociada al VIH se considere una afección crónica, en lugar de una enfermedad terminal. La terapia TARGA ha modificado sustancialmente la historia natural y el pronóstico de la infección por el VIH, lo que ha favorecido la emergencia de otras enfermedades, que en la actualidad son las que condicionan la calidad de vida y la supervivencia de los infectados por el VIH. De ellas, los principales condicionantes de mortalidad son las enfermedades hepáticas, en su mayoría asociadas a la infección por el VHC.

El TH en pacientes con infección por el VIH es una demanda social y una necesidad asistencial; en Europa occidental se estima en 540.000 las personas infectadas por el VIH<sup>24</sup>; en España, el 16% de las estancias hospitalarias y casi la mitad de las muertes hospitalarias de los pacientes por el VIH se deben a hepatopatías en estado terminal<sup>25</sup>. Según las estimaciones del Plan Nacional sobre el Sida, en España hay entre 60.000 y 80.000 pacientes con coinfección por VIH-VHC<sup>26</sup> (más del 60% de los infectados por el VIH); de éstos, un 10% tiene criterios clínicos o histológicos de cirrosis; uno de cada 6 pacientes con cirrosis sería candidato a evaluación de TH<sup>27</sup>.

Por otra parte, la hepatopatía en pacientes coinfectados por VIH-VHC muestra una historia natural acelerada, con mayor desarrollo de fibrosis, mayor tasa de descompensación, y menor supervivencia tras la descompensación<sup>28</sup>. La experiencia en el campo del trasplante de órganos sólidos, antes de la era TARGA, mostró resultados pésimos; se trataba de pacientes con infección por el VIH no controlada, de diagnóstico en su mayoría posterior al trasplante, y que fallecieron sobre todo por problemas asociados a la infección por el VIH. Estos resultados pronto fueron no aplicables: en la era TARGA, con pacientes sin carga viral VIH de manera prolongada, con situación inmunitaria aceptable, y con las enfermedades hepáticas como principales causantes de mortalidad, hubo que replantear el TH como una opción terapéutica posible. Los aspectos que planteaban mayores interrogantes en esos momentos fueron:

1. El efecto deletéreo de los fármacos inmunodepresores en el sistema inmunitario, ya deprimido por la infección por el VIH, y su consecuencia más directa, el mayor riesgo de infecciones graves tras el trasplante.

2. La posibilidad de incremento de la carga viral VIH y del desarrollo de resistencias.
3. La dificultad del tratamiento de los fármacos retrovirales, con posibilidad de hepatotoxicidad, e interacciones farmacocinéticas con los inmunodepresores.
4. La incertidumbre acerca del comportamiento de las hepatitis VHC y VHB tras el trasplante.
5. El riesgo, al menos teórico, de transmisión de la infección por el VIH al personal sanitario que interviene en el TH, sobre todo durante la intervención quirúrgica.

En todo el mundo, se planteó la misma necesidad: establecer de manera consensuada los límites (indicaciones y contraindicaciones, estados virológico e inmunológico, etc.) en que realizar el TH. En España, se elaboró un documento que incluye unos requisitos relativos a la enfermedad por el VIH (tabla IV), y al que se adhieren los distintos programas de trasplante de manera voluntaria. Desde 2002, en que se realizó el primer TH en receptor VIH en España (en el programa de TH de Bellvitge), hasta ahora 17 grupos de trasplante han realizado 89 TH.

La experiencia acumulada en todo el mundo ha puesto de relieve algún elemento no previsto inicialmente, y también ha respondido positivamente a algunas de las incertidumbres iniciales. Uno de los problemas que se han revelado es la escasa accesibilidad real de los pacientes VIH al TH, en relación con una mortalidad mayor durante el proceso de evaluación y durante la espera del trasplante<sup>29</sup>. Esta mortalidad se debe, sobre todo, a complicaciones infecciosas, y no parece depender del grado de deterioro de la enfermedad hepática estimado por MELD, del grado de CD4, ni de la carga viral, cuando se comparó con los pacientes que sí llegaron a ser trasplantados, y con el grupo que sobrevivía en espera.

En el momento actual, una vez resueltos algunos de los interrogantes iniciales, los aspectos más controvertidos del TH en pacientes VIH positivos son:

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

Pacientes infectados por el VIH sin criterios de TARGA
Cifra de linfocitos CD4 > 350 células/ $\mu$ l
Pacientes infectados por el VIH con criterios TARGA
No haber tenido sida (salvo tuberculosis o candidiasis esofágica)
Cifra de linfocitos
CD4 > 200 células/ $\mu$ l
o > 100 células/ $\mu$ l, si el porcentaje es > 20%
Carga viral (ARN-VIH-1) < 200 copias/ml en el momento del TH
o tener opciones de TARGA en el período postrasplante
Criterios generales y en relación con conductas de riesgo
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 trasplante de órganos sólidos comporta
Tener apoyo social y familiar
Mujeres no embarazadas

ARN: ácido ribonucleico; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; TH: trasplante hepático; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

\*Si un paciente incluido en lista deja de cumplir los criterios anteriormente citados, se le excluirá temporalmente de ella, y se le incluirá de nuevo cuando los cumpla.

1. Incertidumbre acerca de la supervivencia a largo plazo en relación con la recurrencia de la hepatitis por VHC<sup>30</sup>.
2. La mayor mortalidad en lista de los pacientes por el VIH plantea la necesidad de unos criterios de priorización específicos, aún por desarrollar<sup>31</sup>.
3. Queda por establecer la idoneidad de la donación de vivo en estos pacientes, cuya mayor incertidumbre radica en la posible mayor agresividad de la recidiva por el VHC, al igual que en los pacientes con mono infección por el VHC.

## RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

### Seguridad

Desde el punto de vista de la infección por el VIH, el TH se muestra como un procedimiento seguro, sin progresión de la infección por el VIH, ni deterioro inmunológico. Aunque algún grupo ha referido una mortalidad temprana mayor (en los primeros 6 meses tras el TH), asociada a episodios infecciosos<sup>32</sup>, este dato no se ha corroborado en otras experiencias y, en general, se utilizan los mismos esquemas de profilaxis antiinfecciosa que en el resto de los pacientes. La mayoría de los grupos reinician el TARGA de manera temprana, una vez resuelto el fíleo posquirúrgico. La interferencia de algunos retrovirales (especialmente los que interfieren con el citocromo P450) con los anticalcineurínicos (tacrolimus y ciclosporina) obliga a realizar un seguimiento exhaustivo de los valores séricos de los segundos, para evitar tanto toxicidad asociada a incremento de valores, como valores infraterapéuticos que faciliten el rechazo.

Algunos grupos han referido una incidencia mayor de rechazo (hasta un 40%<sup>32</sup> respecto a pacientes no infectados por el VIH)<sup>33</sup>. Esto puede deberse a la menor edad de los pacientes infectados por el VIH, o a la dificultad en lograr

tempranamente valores óptimos de inmunodepresión, en relación con la interferencia entre retrovirales e inmunodepresores.

Respecto a la posibilidad de transmisión del VIH al personal durante el procedimiento quirúrgico, la ausencia de viremia por el VIH, como requisito imprescindible, hace sumamente improbable esta posibilidad.

### Resultados

La supervivencia a corto y medio plazo (3 años) se ha mostrado comparable a la de los pacientes trasplantados no infectados por el VIH (tabla V). Se ha identificado una supervivencia menor asociada a la intolerancia a retrovirales, a valores de CD4 < 200 células/ $\mu$ l tras el TH, carga viral VIH > 400 células/ml post-TH y en caso de coinfección por VIH-VHC<sup>34</sup>.

Los pacientes VIH trasplantados por cirrosis alcohólica o por VHB presentan resultados excelentes, con supervivencias a largo plazo previsiblemente comparables a los no infectados por el VIH<sup>35</sup>. Sin embargo, en la coinfección por VIH-VHC, las perspectivas son más sombrías: aunque hasta ahora, a medio plazo, la supervivencia no ha mostrado diferencias significativas, parece que a más largo plazo los pacientes con coinfección por VIH-VHC tienen menor supervivencia que los trasplantados con mono infección por el VHC<sup>30,35,36</sup> y que los trasplantados por el VIH sin hepatitis C<sup>30</sup> (tabla IV), a expensas del desarrollo de hepatopatía secundaria a la reinfección por el VHC. Al comparar a los pacientes trasplantados por el VHC, sin infección por el VIH, se ha referido más precocidad en la recidiva por el VHC y un mayor perfil colestásico en los pacientes con coinfección por el VIH-VHC<sup>33</sup>.

Ante la evidencia de progresión de la hepatitis C recurrente, la única opción terapéutica actual es el tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina. Hasta la fecha actual, se dispone de experiencia limitada en este sen-

TABLA V. Resultados del trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH positivos

Referencia	Número de pacientes infectados por el VIH+; controles	Supervivencia
De Vera et al <sup>30</sup> (Pittsburg) Am J Transplant. 2006	27; 1.485 VIH-	A 1, 3 y 5 años: VIH+: 66,7%, 55,6% y 33,3% Controles: 75,7%, 71,6% y 71,6% en controles Coinfección VHC+ VIH+: 66,7%, 55,6%, 33,3% Mono infección VHC+: 75,7%, 71,6%, 71,6%
Schreibman et al <sup>32</sup> (Miami University) Transplantation. 2007	15 VIH+; 857 VIH-	A 1, 3 y 5 años: VIH+: 73,3%, 73,3%, 73,3% Controles: 86,9%, 82%, 79,4%
Ragni et al <sup>34</sup> (multicéntrico) J Infect Dis. 2003	24; control cohorte UNOS: 5.225	A 1, 2 y 3 años: VIH+: 87,1%, 72,8%, 72,8% VIH-: 86,6%, 81,6%, 77,9%
Mindikoglu et al (Baltimore) Hepatology. 2007	138 VIH+; 30.520 VIH-	A los 2 años: VIH+: 70%, VIH-: 81% VHC + VIH+: peor supervivencia que VHC + VIH- y que VIH- VHC-. VHB + VIH+ igual supervivencia que VHB+ VIH-.
Norris et al <sup>38</sup> (King's College) Liver Transplant. 2004	14; VHC+ 7	Fallecimiento: 5 (VHC+); mediana: 161 días (95-784 días)
Miró et al <sup>39</sup> (multicéntrico España) (FIPSE) Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004	26	A 1 año: 90%

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

tido, pero se han comunicado tasas de aproximadamente el 20-30%<sup>33,37</sup> de respuesta virológica sostenida, aunque con diferencias en cuanto a los genotipos (el 17% en genotipos 1 y 4, y el 80% en genotipos 2 y 3)<sup>37</sup>. Queda por establecer si, al igual que se plantea en algunos pacientes con mono infección por el VHC post-TH, hay algún beneficio a largo plazo en los casos en que se obtiene respuesta bioquímica, o si prolongar el tratamiento produce algún efecto.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kremers WK, Van Ljperem M, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology*. 2004;39:764-9.
- De la Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferron JA, Santoyo J, et al. Model for end-stage liver score-based allocation of donors for liver transplantation: a Spanish multicenter experience. *Transplantation*. 2006;82:1429-35.
- Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve Ph, Fallon MB, on behalf of the ERS task force -PHD Scientific committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24:861-80.
- Mandell MS. Clinical controversies surrounding the diagnosis and treatment of hepatopulmonary syndrome. *Minerva Anestesiol*. 2007;73:347-55.
- Mandell MS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in the model for end-stage liver disease (MELD) era. *Liver Transplant*. 2004;10:S54-S58.
- Schenk P, Schöniger-Kelele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003;125:1042-52.
- Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:1122-9.
- Taillé C, Cadranel J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation*. 2003;75:1482-9.
- Arguedas MR, Abrahams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology*. 2003;37:192-7.
- United Network for Organ Sharing. Policy 3.6.5.4.1. Liver candidates with hepatopulmonary syndrome [citado 2 mayo 2004]. Disponible en: [http://www.unos.org/policies\\_and\\_bylaws/policies/doc](http://www.unos.org/policies_and_bylaws/policies/doc)
- Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, et al. Hepatopulmonary syndrome. A prospective study of relationship between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen and brain uptake after <sup>99m</sup>Tc-MAA lung scanning. *Chest*. 2001;118:615-24.
- Egawa H, Kashara M, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Fujita S, et al. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation*. 1999;15:712-5.
- Schiff E, Majno P, Mentha G, Giostra E, Burri H, Klopfenstein CE, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. *Am J Transpl*. 2006;6:1430-7.
- Prince MI, Hudson M. Liver transplantation for chronic liver disease: advances and controversies in era of organ shortage. *Postgrad Med J*. 2002;78:135-41.
- Council on ethical and judicial affairs. American Medical Association Ethical demand for liver transplantation. *Clin Transpl*. 1997;11:49-55.
- Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:1407-32.
- Beresford TP. What is addiction, what is alcoholism? *Liver Transpl*. 2007;13 Suppl 2:S55-S58.
- Carithers RL Jr, Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med*. 1989;110:685-90.
- Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL Jr, Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol*. 2002;36:480-7.
- Rincón D, Lo Iacono O, Ripoll C, Gomez-Camarero J, Salcedo M, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:841-8.
- Wells JT, Said A, Agni R, Tomé S, Hughes S, Dureja P, et al. The impact of acute alcoholic hepatitis in the explanted recipient liver on outcome after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007;13:1728-35.
- Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, Abdulkader I, Otero E, Forteza J, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2002;36:793-6.
- Lucey MR. Is liver transplantation an appropriate treatment for acute alcoholic hepatitis? *J Hepatol*. 2002;36:829-31.
- Hamers FF, Downs AM. The changing face of the HIV epidemic in western Europe: what are the implications for public health policies? *Lancet*. 2004;364:83-94.
- Martín-Carbonero L, Soriano V, Valencia E, García-Samaniego J, López M, González-Lahoz J. Increasing impact of chronic viral hepatitis on hospital admissions and mortality among HIV-infected patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*. 2001;17:1467-71.
- González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, et al. Estudio multicéntrico sobre la prevalencia de las coinfecciones por virus de la hepatitis, indicación de tratamiento de la hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por VIH en España. Estudio GESIDA 29/02- FIPSE 12185/01. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:340-8.
- Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS and ONT consensus document on solid organ transplantation (SOT) in HIV-infected patients in Spain-March 2005. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:353-62.
- Pineda JA, Romero-Gomez M, Diaz-Garcia F, Giron-Gonzalez JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:779-89.
- Ragni MV, Eghtesad B, Schlesinger KW, Dvorchik I, Fung J. Pretransplant survival is shorter in HIV-positive than HIV negative subjects with end stage liver disease. *Liver Transplantation*. 2005;11:1425-30.
- De Vera ME, Dvorchik I, Tom K, Eghtesad B, Thai N, Shakil O, et al. Survival of liver transplant patients coinfecting with HIV and HCV is adversely impacted by recurrent hepatitis C. *Am J Transpl*. 2006;6:2983-93.
- Sherman KH, Peters M, Koziel MJ. HIV and liver disease forum: conference proceedings. *Hepatology*. 2007;45:1566-77.
- Schreibman I, Gaynor JJ, Jayaweera D, Pysopoulos N, Weppler D, Tzakis A, et al. Outcomes after orthotopic liver transplantation in 15 HIV-infected patients. *Transplantation*. 2007;84:697-705.
- Castells L, Escartin A, Bilbao I, Len O, Allende H, Vargas V, et al. Liver transplantation in HIV-HCV coinfecting patients: a case-control study. *Transplantation*. 2007;83:354-8.
- Ragni M, 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.
- Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of HIV on survival after liver transplantation. Analysis of united network for organ sharing (UNOS) database [abstract]. *Hepatology*. 2007;246A.
- Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, Srinivasan P, Muiresan P, Wendon J, et al. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV. *Transplantation*. 2001;72:1684-8.

37. Castells LL, Montejó M, Bilbao I, Rafecas A, Rimola A, Fortún J, et al. Tratamiento de la recidiva de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) posTH con interferón pegilado (Peg-IFN) y Ribavirina (RBV) en los pacientes VIH: resultados preliminares del estudio de cohorte FIPSE OLT-HIV-05-GESIDA (2002-2007). *Gastroenterol Hepatol*. 2007;30 Suppl 2:10-2.
38. Norris S, Taylor C, Muiesan P, Portmann BC, Knisely AS, Bowles M, et al. Outcomes of liver transplantation in HIV infected individuals: the impact of HCV and HBV infection. *Liver Transplant*. 2004;10:1271-8.
39. Miró JM, Montejó M, Rufi G, Bárcena 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.