

Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005)

José M. Miró^a, Julián Torre-Cisneros^b, Asunción Moreno^b, Montserrat Tuset^a, Carmen Quereda^a, Montserrat Laguno^a, Elisa Vidal^b, Antonio Rivero^a, Juan González^a, Carlos Lumbreras^b, José A. Iribarren^a, Jesús Fortún^b, Antonio Rimola^c, Antonio Rafecas^d, Guillermina Barril^e, Marisa Crespo^f, Joan Colom^g, Jordi Vilardell^h, José A. Salvadorⁱ, Rosa Polo^j, Gregorio Garrido^k, Lourdes Chamorro^j, Blanca Miranda^k y el Grupo de Trabajo de TOS en VIH en España^{*}

^aGrupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). ^bGrupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA). ^cServicio de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona. ^dServicio de Cirugía Digestiva. Hospital de Bellvitge. Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ^eComisión de la *Guía de Actuación ante Enfermedades Viricas en Hemodiálisis* de la Sociedad Española de Nefrología. ^fSección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología. ^gPrograma para la Prevención y la Asistencia del Sida en Cataluña. ^hOrganización Catalana de Trasplante (OCAT). ⁱDelegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC). ^jSecretaría del Plan Nacional del Sida (PNS) del MSC. ^kOrganización Nacional de Trasplante del MSC.

El trasplante de órgano sólido puede ser la única alternativa terapéutica en ciertos pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La experiencia acumulada en América del Norte y Europa en los últimos 5 años indica que la supervivencia a los 3 años del trasplante de órgano sólido es similar a la de los pacientes no infectados por el VIH. Los criterios consensuados para seleccionar a los pacientes infectados por el VIH con indicación de trasplante son: no haber tenido infecciones oportunistas (a excepción de la tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por *Pneumocystis jirovecii* –antes *carinii*–), tener una cifra de linfocitos CD4 > 200 cél./μl (100 cél./μl en el caso del trasplante hepático) y una carga viral del VIH indetectable o suprimible con tratamiento antirretroviral. También se exige una abstinencia a la heroína y cocaína de 2 años de duración, pudiendo estar el paciente en programa de metadona. Los principales problemas del período postrasplante son las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los antirretrovirales y los inmunosupresores, el rechazo y la posibilidad de que la recidiva de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC), que es una de las principales causas de mortalidad postrasplante hepático, siga una evolución peor. La experiencia del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina es escasa en esta población hasta el momento actual.

Palabras clave: Trasplante de órgano sólido. Trasplante hepático. Trasplante renal. Trasplante cardíaco. Infección por el VIH. Infección por el VHC. Infección por el VHB, España.

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

Manuscrito recibido el 23-3-2005; aceptado el 23-3-2005.

^{*}Al final del artículo se ofrece la relación de los miembros del Grupo de Trabajo de TOS en VIH en España.

Consensus document from GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS and ONT on solid organ transplantation in patients with HIV infection in Spain (March 2005)

Solid organ transplantation may be the only therapeutic option for some human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients. Experience in North America and Europe over the last five years has shown that three-year survival of these patients following organ transplantation is similar to that of HIV-negative patients. The consensus criteria for the selection of HIV patients for transplantation include the following: no opportunistic infections (except tuberculosis, esophageal candidiasis or *Pneumocystis jirovecii* – previously *carinii* – pneumonia), CD4 lymphocyte count above 200 cells/μl (100 cells/μl in the case of liver transplantation) and HIV viral load that is undetectable or suppressible with antiretroviral therapy. Also required is a two-year abstinence from heroin and cocaine, although the patient may be in a methadone program. The main problems in the post-transplantation period in these patients are pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between antiretrovirals and immunosuppressors, rejection, and the fact that the risk of relapsed HCV infection is exacerbated, and this is one of the main causes of post-liver transplantation mortality. To date, the experience with pegylated interferon and ribavirin is limited in this population. The English version of the manuscript is available at <http://www.gesidaseimc.com>.

Key words: Solid organ transplantation. Liver transplant. Renal transplant. Heart transplant. HIV-1 infection. HCV infection. HBV infection. Spain.

Introducción

Hasta hace unos años la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) constituía una contraindicación

cación absoluta para la realización de cualquier tipo de trasplante. El pronóstico vital de estos pacientes y el temor a que la inmunodepresión 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 infectados por el 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 ha condicionado a su vez que haya tiempo suficiente para que procesos crónicos evolucionen hacia una situación de insuficiencia terminal (hepática, renal, cardíaca), cuyo único abordaje posible es el trasplante.

El problema es especialmente acuciente en el caso de la hepatopatía crónica por los virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC). Actualmente se estima que en España hay entre 60.000 a 80.000 personas coinfectadas por el VIH y el VHC y entre 5.000 y 10.000 personas infectadas por el VIH y el VHB. Aproximadamente del 5 al 7% de los pacientes españoles infectados por el VIH están coinfectados por el VHB y el 45-50% lo están por el VHC⁴⁻⁶. 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 muerte⁷⁻¹². Este problema puede ser especialmente grave con el VHC ya que la progresión de la hepatopatía está acelerada en el paciente infectado por el VIH¹³ y las tasas de respuestas al tratamiento de la infección por el VHC con interferón y ribavirina son inferiores a las de los pacientes sin infección por el VIH¹⁴⁻¹⁹.

La mejoría espectacular del pronóstico de los pacientes infectados por el VIH tras la introducción del TARGA ha motivado que vuelva a plantearse la indicación de trasplante en los pacientes con una enfermedad hepática, renal o cardíaca terminal, de manera que en la actualidad la infección por el VIH ha dejado de ser una contraindicación formal para el trasplante²⁰. Afortunadamente, en los últimos años estamos asistiendo a un cambio de actitud ante el problema conforme se conoce la evolución actual de la infección por el VIH y se gana experiencia en el trasplante de órganos sólidos (TOS) en esta población²¹⁻²⁶. 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^{27,28}.

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas (SEIMC), consciente de que los órganos donados son un bien escaso que hay que repartir con equidad y justicia, ha intentado clarificar la indicación de trasplante en los pacientes infectados por el VIH, así como dar unas recomendaciones generales sobre el tratamiento postrasplante. Para ello, el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y el Grupo para el Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) comenzaron en el año 2000 un proceso de consenso que culminó con la aprobación de este documento en la reunión celebrada en Bilbao el 18 de mayo de 2004, en el marco del XI Congreso de la SEIMC. Las líneas generales de este se han basado en los criterios de trasplante aprobados en el año 2001 por la Organización Catalana de Trasplante (OCATT) y el Programa de Sida del Departamento de Sanidad de la Generalitat de Cata-

lunya. En el año 2003, el consenso fue presentado a los responsables del Plan Nacional de Sida y de la Organización Nacional de Trasplantes (Ministerio de Sanidad y Consumo), a representantes de diferentes grupos de trasplante, a otras sociedades científicas y a algunas organizaciones ciudadanas. En el tercer trimestre del año 2004 el documento final estuvo expuesto en las páginas web de las organizaciones científicas que lo secundan y en el último trimestre de 2004 se valoraron las sugerencias recibidas, tanto de profesionales sanitarios como de organizaciones no gubernamentales en el campo del VIH. En este documento no se pretende hacer una revisión exhaustiva del tema que nos ocupa, hecho que ha sido motivo de dos recientes revisiones en nuestro país^{6,29}, sino tan sólo indicar brevemente las materias consensuadas por estos grupos de estudio y que fundamentalmente se centran en aspectos relacionados con la infección por el VIH. Nuestro objetivo no fue establecer los criterios de trasplante relacionados con la disfunción del órgano, ni tampoco dar normas estrictas sobre el tratamiento postrasplante que deben ser establecidas por cada grupo. Este consenso está concebido como un documento-base para que otras sociedades científicas relacionadas con el trasplante y/o cada grupo de trasplante local puedan establecer los protocolos específicos que faciliten la indicación de trasplante en los pacientes infectados por el VIH que lo precisen. Finalmente, este es un campo en continua evolución y es posible que las indicaciones de trasplante o el tratamiento de estos pacientes puedan cambiar a medida que se generen más evidencias en el futuro, es por ello que este comité se compromete a realizar actualizaciones periódicas de este documento.

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

Los criterios consensuados se describen a continuación (tabla 1).

Relacionados con el trastorno de órgano que motiva el trasplante

Se seguirán los mismos criterios empleados en los pacientes no infectados por el VIH.

Relacionados con la infección por el VIH

Criterios clínicos

Idealmente, el paciente no debe haber padecido previamente enfermedades definitivas de sida, ya que podría existir un riesgo mayor de reactivación de estas. Sin embargo, este consenso considera como excepciones la tuberculosis, la candidiasis esofágica y la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes llamado *P. carinii*). La tuberculosis porque en España tiene una elevada prevalencia, y a veces ocurre sin una inmunodepresión importante; además, su recurrencia es rara en pacientes tratados correctamente. La candidiasis esofágica porque puede ocurrir con inmunodepresión no excesivamente grave y a veces está facilitada por el empleo simultáneo de antibióticos, y además es una enfermedad sin riesgo vital y de fácil control en el caso de recurrencia. Finalmente, la neumonía por *P. jiroveci* porque en la actualidad no es infre-

cuenta que un episodio de infección por *P. jiroveci* sea la primera manifestación de la infección por el VIH. Esta enfermedad tiene un tratamiento eficaz y se puede prevenir y los estudios de restauración inmunológica con TARGA han demostrado que la profilaxis secundaria se puede retirar con seguridad cuando la cifra de linfocitos CD4 > 200 cél./µl de forma sostenida^{30,31}. En cualquiera de estos casos, el paciente debería evaluarse una vez transcurridos 6-12 meses del episodio de *P. jiroveci*.

No se debe excluir del TOS a los pacientes con un 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 otras infecciones oportunistas que tengan tratamiento y se puedan prevenir eficazmente^{26,28,32}, ya que en la actualidad con el TARGA el pronóstico ha mejorado de forma notable^{33,34}. Sin embargo, este comité considera que en la actualidad no existe suficiente experiencia con el resto de infecciones oportunistas y tumores relacionados con la infección por el VIH para realizar ningún tipo de recomendación. En el caso de tumores no relacionados con la infección por el VIH se seguirán los mismos criterios que para la población general en evaluación para trasplante de órganos.

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 TOS^{28,35}. Esto se debe a que los pacientes con hepatopatía crónica terminal tienen con frecuencia linfopenia por hiperesplenismo, lo que condiciona que el número absoluto de linfocitos CD4+ de esos pacientes sea más bajo, a pesar de poder tener porcentajes elevados y buen control virológico del VIH. Por este motivo se ha acordado que la cifra de linfocitos CD4+ debe ser superior a 200 cél./µl para cualquier trasplante y mayor de 100 cél./µl en el trasplante hepático. Sin embargo, este comité considera que en el caso de que un paciente candidato a trasplante hepático haya presentado tuberculosis, una candidiasis esofágica o una neumonía por *P. jiroveci*, el recuento de linfocitos CD4, mientras no haya más experiencia, debería ser superior a 200 cél./µl por el riesgo adicional de reactivación.

Estos puntos de corte son razonables, si se considera que la mayor parte de las infecciones oportunistas aparecen en los pacientes infectados por el VIH cuando la cifra de linfocitos CD4+ se sitúa por debajo de 200 cél./µl³⁶. Además, la experiencia ha demostrado que los pacientes infectados por el VIH sin criterios de sida previos sometidos a trasplante hepático con una cifra de linfocitos CD4+ entre 100 y 200 cél./µl no han tenido un mayor riesgo de infecciones oportunistas en el período postrasplante³⁷⁻³⁹. En el paciente no infectado por el VIH sometido a trasplante hepático también se ha comprobado que el riesgo de infecciones oportunistas sólo está aumentado en pacientes cuya cifra de linfocitos CD4+ < 100 cél./µl⁴⁰ y que la cifra de CD4 no influye en las tasas de rechazo ni de supervivencia⁴¹. Por otra parte, la cifra nadir (o más baja) de linfocitos CD4+ no debe ser un 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

TABLA 1. Criterios de TOS dependientes de la infección por el VIH*

| | |
|----|--|
| A. | Pacientes infectados por el VIH sin criterios de TARGA Cifra de linfocitos CD4 > 350 cél./µl |
| B. | Pacientes infectados por el VIH con criterios de TARGA No haber tenido infección oportunista definitiva de sida salvo tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> Tener una cifra de linfocitos CD4 > 200 cél./µl o, en el caso del trasplante hepático, tener una cifra de linfocitos CD4 > 100 cél./µl** Tener una carga viral plasmática (ARN VIH-1) indetectable (< 50 copias/ml) en el momento del trasplante o tener opciones terapéuticas para la infección por el VIH efectivas y duraderas para el período postrasplante |
| C. | Criterios generales y relacionados con la conducta de riesgo Abstención de drogas (heroína, cocaína) durante al menos 2 años No consumo de alcohol durante al menos 6 meses Evaluación psiquiátrica/psicológica favorable Comprender la técnica y las obligaciones que el TOS comporta Tener estabilidad social En mujeres, no estar embarazada |

*Si un paciente incluido en lista deja de cumplir los criterios citados, se excluirá temporalmente y se incluirá de nuevo cuando los cumpla.
**En caso de haber tenido tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por *P. jiroveci* deberán tener una cifra de linfocitos CD4 > 200 cél./µl.
TOS: trasplante de órgano sólido; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

respuesta es duradera, no existe ningún riesgo de desarrollar nuevas infecciones oportunistas.

Criterios virológicos

El criterio fundamental para el TOS es que el paciente tenga la posibilidad de un tratamiento antirretroviral (TAR) efectivo y duradero postrasplante^{26,28,33,34,42}.

La situación ideal es que el paciente tolere el TARGA pretrasplante y llegue al momento del trasplante con una carga viral del VIH en plasma indetectable por técnicas ultrasensibles (< 50 copias/ml). Sin embargo, esto no siempre es posible por diversas razones:

1. En algunos pacientes con enfermedad hepática terminal puede ser muy difícil tener una carga viral del VIH en plasma indetectable debido a que con frecuencia tienen intolerancia o toxicidad relacionada con los fármacos antirretrovirales¹⁰ y estos deben suspenderse. En estos casos y para evitar la aparición de resistencias es mejor dejar el TAR para el período postrasplante.

2. Hay pacientes que se mantienen virémicos con el TAR. En estos casos es imprescindible efectuar una prueba de sensibilidad a los antirretrovirales (pruebas genotípicas o fenotípicas de resistencias)^{43,44} para conocer sus opciones terapéuticas reales. El equipo evaluador y los expertos en la infección por el VIH valorarán si el paciente tiene un tratamiento de rescate efectivo y duradero.

3. Finalmente, hay pacientes que no tienen indicación de TARGA por ser no progresores a largo plazo o no tener criterios inmunológicos (linfocitos CD4+ > 350 cél./µl) o clínicos⁴² y por tanto tienen una viremia detectable en plasma. En este escenario se desconoce si puede ser beneficioso comenzar el TARGA y en caso de hacerlo, cuándo debe comenzarse (en el período pretrasplante o esperar al pe-

riodo postrasplante), con el fin de tener una carga viral del VIH en plasma indetectable.

Criterios psiquiátricos

Como en cualquier paciente candidato a trasplante, para ser incluido en una lista de espera de trasplante, debe tener una valoración psiquiátrica favorable. Se valorará la capacidad del paciente para entender y cumplir las recomendaciones que le sean dadas, así como la situación pretrasplante de cualquier trastorno psiquiátrico que pueda estar presente. La valoración psiquiátrica será también pertinente en aquellos pacientes con antecedentes de toxicomanías (heroína, cocaína o alcohol) para detectar la presencia de alteraciones psiquiátricas previas o actuales. Un antecedente de enfermedad psiquiátrica actualmente compensada no debería contraindicar el trasplante, al menos de forma absoluta.

Se excluirán los pacientes con consumo activo de drogas. Este consenso recomienda un período libre de consumo de 2 años para heroína y cocaína⁴⁵ y de 6 meses sin reunir los criterios para la dependencia de sustancias para otras drogas (cannabis, benzodiazepinas, drogas de diseño y alcohol)^{46,47}.

En el caso de la heroína y la cocaína, este consenso recomienda un período libre de consumo de 2 años, entendiéndose que estos pacientes ya estarían, en cuanto a la dependencia, en remisión total sostenida⁴⁵. Ocasionalmente, se puede estimar la pertinencia de la inclusión de estos pacientes en lista de espera para trasplante antes de ese plazo de 2 años en función de la evaluación psiquiátrica individualizada en cada paciente. Los pacientes que estén incluidos en programas de mantenimiento de metadona de forma estable no deben ser excluidos para trasplante y pueden continuar tomándola tras el trasplante⁴⁸. Se debe tener en cuenta que algunos pacientes pueden requerir pequeños cambios en la dosis de metadona después del trasplante.

El consumo de cannabis o de benzodiazepinas no debe ser por sí solo un criterio de exclusión. En el caso de las benzodiazepinas se debe garantizar que el paciente las toma por prescripción facultativa.

En el caso del alcohol la mayor tasa de recaídas en el consumo se producen en los primeros 6 meses^{46,47}, 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.

Criterios sociales

Como en cualquier paciente 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 TOS en el paciente infectado por el VIH

Basándonos en el apartado previo, en la complejidad de tratamiento de los pacientes infectados por el VIH sometidos a un trasplante y en la variedad de dificultades que pueden surgir, el trabajo multidisciplinario se convierte en obligatorio. Por ello es muy importante que aquellos centros que quieran efectuar un trasplante en pacientes infectados por el VIH creen un equipo multidisciplinar que

esté en permanente contacto y que evalúe periódicamente en los períodos pretrasplante y postrasplante a estos pacientes, teniendo en cuenta que deberían estar incluidos dos representantes del equipo de trasplante (médico y quirúrgico), un especialista en enfermedades infecciosas experto en pacientes trasplantados y en VIH/sida, un psicólogo/psiquiatra, un experto en alcoholismo y dependencia de sustancias y una trabajadora social.

Período pretrasplante

Criterios de selección del donante

Con respecto al tipo de donante, en los pacientes infectados por el VIH la mayoría de TOS se han realizado con un órgano de cadáver^{27,35,37-39,49}. En los últimos años y como consecuencia de que ha aumentado la demanda de órganos, se ha incrementado el trasplante de donante vivo relacionado^{50,51}. Sin embargo, los beneficios de esta técnica están aún por demostrar en la población infectada por el VIH. En el caso del trasplante hepático, donde muchos pacientes están coinfectados por el VIH y el VHC, es probable que la evolución de la reinfección por el VHC en los pacientes mono infectados por el VHC sea peor en los receptores de un hígado de donante vivo que en los que reciben un trasplante de cadáver⁵². Además, esta técnica no está exenta de complicaciones en los donantes, que tienen una morbilidad de hasta el 15% y una mortalidad de, por lo menos, el 0,2%⁵³. En el caso del trasplante renal, la supervivencia a medio plazo (5-7 años) de los pacientes mono infectados por el VHC que reciben un riñón de donante vivo es similar a la de los que reciben uno de cadáver⁵⁴. Sin embargo, hay poca información en este escenario con respecto a la evolución de los pacientes coinfectados por el VIH-VHC²⁹. Por lo tanto, en el momento actual, este comité estima que no existe suficiente experiencia para establecer una recomendación en relación con el donante vivo relacionado.

Finalmente, hay quien ha propuesto la utilización de otros pacientes infectados por el VIH como donantes. Esta posibilidad no debe ser admitida, ya que existe la posibilidad de reinfección por el VIH tras el trasplante y que esta pueda ser más virulenta o generar nuevos problemas de resistencia.

Evaluación infectológica pretrasplante de donante y receptor

En general se aconseja seguir las recomendaciones GESITRA-SEIMC para pacientes no infectados por el VIH^{55,56}.

Tratamiento antirretroviral

El paciente que está en una situación de enfermedad terminal y que precisa trasplante tiene con frecuencia muchas dificultades para llevar correctamente el TAR. Este problema es habitual en pacientes con hepatopatía crónica descompensada, en los cuales es frecuente la necesidad de suspensión del TARGA debido a las complicaciones hepáticas que tienen o a la hepatotoxicidad secundaria al TAR¹⁰. Esto condiciona un peor control de la infección por el VIH, con el consecuente deterioro de la función inmunológica y 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 del VIH indetectable a pesar del TARGA es aconsejable realizar pruebas de resistencia a los antirretrovirales^{43,44} para asegurarse de que existen opciones válidas en el período postrasplante. Las pruebas deben realizarse mientras el paciente toma el tratamiento, ya que en ausencia del mismo en unas semanas el virus silvestre sustituye al que tiene mutaciones, ya que su capacidad replicativa es mejor, y las pruebas de resistencia no reflejarían las mutaciones que tiene el paciente.

Mortalidad en lista de espera en la enfermedad hepática terminal

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 lista y, con él, a un incremento de la mortalidad en ella, puesto que no existe posibilidad de soporte artificial. En el paciente infectado por el VIH el problema se agrava, ya que una vez que la hepatopatía se descompensa la supervivencia es mucho menor que en el paciente no infectado^{57,58}. En un estudio realizado por Miró et al⁵⁷, los pacientes infectados por el VIH y 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 ambos factores coincidían la supervivencia era de 4 meses. Otro estudio similar⁵⁸ encontró una supervivencia muy baja (< 9 meses) en los pacientes infectados por el 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 han comunicado recientemente datos similares^{59,60}. Recientemente García-García et al⁶¹ han demostrado que la evolución de la cirrosis tras la primera descompensación en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC es mucho peor que en la población monoinfectada por el VHC. La supervivencia al año, 2 y 5 años para ambas poblaciones fue del 54 y 74%, 40 y 61% y 25 y 44%, respectivamente⁶¹.

Para limitar este problema, este comité recomienda a los facultativos que atienden a los pacientes infectados por el VIH con una cirrosis hepática que realicen de forma prospectiva y conjuntamente con los equipos de trasplante una evaluación para trasplante hepático desde la primera descompensación clínica de su enfermedad hepática: ascitis, encefalopatía, hemorragia variceal e ictericia. Asimismo, se deberían valorar a los pacientes que desarrollen un hepatocarcinoma sobre su cirrosis.

Aspectos éticos

El trasplante de órganos en los pacientes infectados por el VIH aún plantea problemas éticos no resueltos en su totalidad⁶². 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 el VIH no está considerada 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. Sin embargo, los miembros de este documento de consenso estiman que los pacientes infectados por el VIH deben quedar bajo las mismas consideraciones que el resto de los pacientes y entrar en las listas de espera para trasplante en las mismas condiciones⁶².

En el período postrasplante

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, los enfermos en programa de metadona deberán seguir con ella y los coinfectados por el VHC pueden requerir tratamiento con interferón y ribavirina. Por todo ello, estos pacientes tienen que estar muy apoyados en todo momento, así como entender la gran importancia que tiene la correcta cumplimentación de todos estos tratamientos.

El TARGA debe volverse a administrar tan pronto como se inicie la alimentación oral del paciente. La pauta utilizada será individualizada, pero en general sujeta a las recomendaciones generales del TAR del adulto⁴². Si es posible se elegirán las pautas con menor posibilidad de interacciones farmacológicas con los inmunosupresores y los fármacos anti-VHC, más fáciles de cumplimentar y con el menor potencial hepatotóxico y nefrotóxico^{6,29,42}.

Interacciones farmacológicas entre el TAR y los fármacos inmunosupresores

En la tabla 2 se enumeran los principales inmunosupresores utilizados en los pacientes trasplantados. No existen pautas específicas para los pacientes infectados por el VIH, y cada centro puede emplear las mismas pautas que para pacientes no infectados. En algunos estudios, las tasas de rechazo agudo en los pacientes infectados por el VIH han sido superiores a la población no infectada por el VIH. Se desconoce cuál es la causa de este fenómeno, que es especialmente llamativo en el caso del trasplante renal²⁹.

Muchos fármacos inmunosupresores y antirretrovirales tienen interacciones farmacológicas que pueden ser en ocasiones muy relevantes desde el punto de vista clínico^{42,63-70}. La ciclosporina A, el tacrolimus y el sirolimus se metabolizan en el hígado mediante el citocromo P-450, mientras que el micofenolato mofetil se glucuronoconga en el hígado. Los antirretrovirales pueden actuar como in-

TABLA 2. Inmunosupresores utilizados en el trasplante de órgano sólido

| |
|--|
| 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 |

hibidores o como inductores de estos sistemas enzimáticos. Cuando actúan como inhibidores aumentan las concentraciones de los inmunosupresores y pueden condicionar toxicidad; por el contrario, cuando actúan como inductores, disminuyen sus concentraciones, y pueden provocar rechazo. Es importante por ello conocer bien las posibles interacciones y monitorizar estrechamente los valores 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 (IP) actúan fundamentalmente como inhibidores de la CYP3A (un componente del citocromo P-450), incrementando las concentraciones en sangre de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus. El ritonavir es, entre los IP, el de mayor potencia inhibidora, y aunque ahora no se utiliza solo, potencia la mayoría de IP⁶⁸. Existen ensayos de farmacocinética con nelfinavir y ciclosporina que han demostrado cómo el uso simultáneo de ambos fármacos aumenta el área bajo la curva de la ciclosporina, precisando un ajuste de dosis (por lo general se precisa descender la dosis de ciclosporina al 25% de la dosis habitual). Los valores de nelfinavir aumentan de forma precoz, pero posteriormente se estabilizan y no hay que cambiar su dosificación^{66,70}. De forma general se puede concluir que, en el caso de usar IP dentro del régimen antirretroviral hay que descender las dosis de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, y monitorizar cuidadosamente sus concentraciones. Es importante insistir al paciente de la importancia que tiene el cumplimiento correcto de los tratamientos, ya que los abandonos de la medicación o modificaciones de la pauta no controladas pueden resultar peligrosas^{35,38}.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) presentan también interacciones con los inmunosupresores, aunque en general de más fácil manejo^{67,69-71}. Tanto la nevirapina como el efavirenz son inductores del citocromo CYP3A (la nevirapina también del CYP2B) y esto condiciona una disminución de las concentraciones de inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus y sirolimus). Esta interacción tiene una expresión lenta (en días o semanas) y obliga también a monitorizar los valores de los fármacos utilizados. Los de nevirapina, en los estudios farmacocinéticos existentes, apenas se modifican en presencia de estos inmunosupresores⁷¹.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y de nucleótidos tienen pocas interacciones farmacológicas. *In vitro*, el micofenolato mofetil antagoniza el efecto antiviral de la zidovudina y de la estavudina por inhibición de la timidina cinasa. En cambio, aumenta los efectos de la didanosina, 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 difosfato de desoxiguanosina⁷².

Se han descrito casos de toxicidad grave con el TARGA en pacientes tras el trasplante⁷³. Aunque esta posibilidad no justifica retrasar la reintroducción de TARGA, sí que hace aconsejable seleccionar los fármacos con menor potencial hepatotóxico^{42,74} y nefrotóxico^{29,42}. Dada la rapidez con que se introducen nuevos fármacos antirretrovirales e inmunosupresores generando la aparición de interacciones desconocidas se recomienda consultar con frecuencia las bases actualizadas de interacciones (<http://www.interaccionesHIV.com>)⁷⁰.

Efecto del trasplante y de la inmunodepresión asociada a este sobre la infección por el VIH

Uno de los temores clásicos al plantearse el trasplante de órganos en el paciente infectado por el VIH era que el tratamiento inmunosupresor pudiera favorecer la progresión a sida y a muerte, 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 relacionado con 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 TOS no aumenta la susceptibilidad a padecer infecciones o neoplasias oportunistas en el paciente infectado por el VIH, habiendo incluso evidencias de lo contrario^{23,26,39,75,76}. Ciertos inmunosupresores, como la ciclosporina A y el tacrolimus pueden mejorar el control del VIH mediante la inhibición de la síntesis de interleucina 2 y por tanto de la replicación de las células T dependiente de ella^{26,77}. También se ha demostrado que estos fármacos, al igual que el micofenolato mofetil, pueden inhibir directamente la replicación del VIH^{24,26,78,79}. El micofenolato mofetil inhibe la transcriptasa inversa del VIH, así como la replicación viral⁸⁰. Otras pruebas que apoyan que el tratamiento inmunosupresor no empeora la evolución del VIH son las siguientes:

1. Los inmunosupresores producen una reducción de la transmisión célula a célula del VIH.
2. En presencia de inmunosupresores existe una inhibición del crecimiento *in vitro* de las líneas celulares infectadas por el VIH.
3. Los inmunosupresores condicionan una disminución de la expresión de la molécula CD4 y de la apoptosis en las células infectadas por el VIH⁷⁹.

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

Infecciones oportunistas y tumores

No existen evidencias de que el paciente infectado por el VIH tenga un mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas o tumores tras el trasplante^{26,39}. Por tanto, se deben seguir las mismas pautas de profilaxis utilizadas en el paciente no infectado por el VIH. Todos los pacientes deben recibir profilaxis para evitar la neumonía por *P. jiroveci*⁸¹. 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 herpes humano 8) y del papilomavirus humano ya que pueden modificar la inmunosupresión y desempeñar un papel importante en el desarrollo de tumores y en el rechazo del injerto^{26,28}.

Recidiva de la infección por el VHC

El tratamiento de la recidiva del VHC depende del tipo de TOS, ya que tienen un manejo diferente.

En el trasplante hepático, la recidiva del VHC es universal, independientemente de si el paciente está infecta-

do o no por el VIH^{23,37,39,71,82-85}. En la actualidad se desconoce si la evolución de esta va a ser peor en el paciente infectado por el VIH que en el no infectado³⁷. Tampoco existe suficiente experiencia acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento con interferón y ribavirina en los pacientes trasplantados coinfectados por el VIH y el VHC⁸⁶. Además, se deben tener en cuenta las posibles interacciones entre los fármacos antirretrovirales y el interferón y la ribavirina⁸⁶.

En el trasplante renal existen una serie de condicionantes obtenidos en la población mono infectada por el VHC que se deben tener en cuenta en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHC⁸⁷:

1. El trasplante renal es el principal factor de riesgo de progresión de la hepatopatía crónica por el VHC a cirrosis debido a que el tratamiento inmunosupresor administrado postrasplante modifica la historia natural de la hepatopatía, activa la replicación viral y acelera la progresión de la enfermedad hepática.

2. La infección por el VHC puede originar diversas variedades de glomerulonefritis en el paciente trasplantado renal, que podrían influir de manera negativa en la supervivencia del injerto.

3. El tratamiento con interferón está contraindicado en el paciente trasplantado renal, por el riesgo de desencadenar un rechazo agudo y/o una nefropatía intersticial aguda. Por estos motivos, la correcta valoración y el posible tratamiento antiviral de la hepatitis crónica por el VHC debe prescribirse en la etapa de diálisis.

4. Estudios postrasplante demuestran que la negativización del ARN VHC pretrasplante no solamente se acompaña de un mejor curso de la hepatopatía crónica, sino también de una menor incidencia de enfermedades glomerulares postrasplante. Para el tratamiento de la coinfección por el VHC se seguirán las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Infecciones Virales en Hemodiálisis de la Sociedad Española de Nefrología⁸⁷.

Finalmente y aunque hay poca experiencia en el trasplante cardíaco en pacientes infectados por el VHC el tratamiento con interferón también está contraindicado en el periodo postrasplante y debería realizarse antes del trasplante cardíaco, si no existen contraindicaciones, por las mismas razones que se han comentado en el trasplante renal.

Interacciones entre interferón y los fármacos antirretrovirales. No se ha descrito ninguna interacción 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^{42,86} y también podría incrementarse el riesgo de mielotoxicidad al administrarse conjuntamente zidovudina e interferón^{42,86}.

Interacciones entre la ribavirina y los fármacos antirretrovirales. Los principales problemas los plantea la combinación de ribavirina y otros ITIAN utilizados en el tratamiento del VIH^{42,86}. La ribavirina es un análogo de guanosina que disminuye *in vitro* la fosforilación necesaria para la actividad antiviral intracelular de la zidovudina⁸⁸ y de la estavudina. Sin embargo, no se ha do-

cumentado relevancia clínica de dicha interacción. Con la didanosina y con el abacavir la interacción es la contraria: la ribavirina aumenta la fosforilación de dichos fármacos y de forma paralela incrementa sus valores y por tanto su toxicidad⁸⁹. La combinación con la que se han descrito más problemas es con didanosina-ribavirina^{42,86}. Existe un aumento del riesgo de toxicidad mitocondrial de hasta cinco veces en pacientes que reciben de forma simultánea ambos fármacos^{90,91}. 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 ITIAN y ribavirina, pero es menor.

También se ha descrito una pérdida excesiva de peso en pacientes coinfectados cirróticos tratados de manera simultánea con interferón y ribavirina y TARGA (fundamentalmente con estavudina), como una expresión más de toxicidad mitocondrial⁹².

Finalmente, la zidovudina puede potenciar la anemia inducida por la ribavirina⁴².

Recidiva de la infección por el VHB

La recurrencia de la infección por el VHB es muy elevada en los pacientes con marcadores de replicación activa (detección del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) y/o del ADN del VHB) antes del trasplante y conlleva un aumento significativo de la mortalidad^{93,94}. Por ello, la mayoría de los grupos exige la negativización del ADN del VHB antes de incluir a un paciente en un programa de trasplante. Los pacientes no virémicos antes del trasplante pueden también tener una recurrencia del VHB (aproximadamente en un 30%). Para prevenirla se utiliza, al igual que en el paciente no infectado por el VIH, inmunoglobulina específica frente al VHB junto con lamivudina. Esta pauta es por regla general muy eficaz y hace que el problema de la reinfección por el VHB sea inusual y condicione un mejor pronóstico comparado con los trasplantados por el VHC⁸⁵. El adefovir y el tenofovir han demostrado su utilidad frente al VHB y podrían ser utilizados en casos de resistencia a lamivudina⁹⁵. En el paciente infectado por el VIH que necesita TAR y tiene una infección crónica por el VHB puede usarse, dentro de la triple terapia para el VIH, la lamivudina o la emtricitabina y el tenofovir^{42,95,96}. Finalmente, es importante recordar que si hay cambios del TAR en los pacientes coinfectados por el VIH y el VHB debe mantenerse el fármaco con actividad frente al VHB para evitar las exacerbaciones agudas y graves del VHB que se han observado en estos casos⁹⁵.

Conclusiones

Los expertos en la infección por el VIH en particular y las infecciones en los trasplantados en general y del TOS de este grupo de trabajo consideran que en la actualidad el TOS es un tratamiento perfectamente admisible en los pacientes infectados por el VIH con una disfunción terminal de este órgano. La experiencia acumulada demuestra que la supervivencia a corto y medio plazo en el trasplante hepático y renal es igual a la de los pacientes no infectados

por el VIH y que es posible controlar la infección por el VIH tras el trasplante con TAR. Las interacciones entre los inmunosupresores y los antirretrovirales, especialmente los IP y en menor medida los ITIAN son importantes y exigen la monitorización estrecha de las concentraciones plasmáticas de inmunosupresores. No existe en estos pacientes un mayor riesgo de infecciones oportunistas ni de tumores *de novo*, por lo que deben seguirse los mismos protocolos de profilaxis que en la población general. En los pacientes trasplantados por una cirrosis por el 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 no infectado por el VIH. 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 el VHB parece ser mejor que en los casos de cirrosis por el VHC, ya que existe una profilaxis eficaz contra la recidiva (inmunoglobulina específica frente al VHB y lamivudina). La experiencia en el trasplante renal en la población coinfectada por el VIH y el VHC o VHB es mucho menor. Lo mismo ocurre en el trasplante cardíaco.

Adenda

A fecha de 1 de mayo del año 2005 se han efectuado en España 37 trasplantes hepáticos en 36 pacientes infectados por el VIH (ocho de ellos publicados)⁹⁷⁻¹⁰⁰, siete trasplantes renales (uno de ellos publicado)¹⁰¹ y ningún trasplante cardíaco.

Agradecimientos

Este documento está dedicado a todos nuestros pacientes y es una realidad gracias a la ayuda y colaboración de muchas personas e instituciones. En este sentido queremos agradecer las sugerencias de la Coordinadora Estatal de Asociaciones de Lucha contra el Sida (CESIDA) y del Foro Español de Activistas en Tratamientos (FEAT) algunas de las cuales han sido añadidas al documento definitivo. El Dr. José M. Miró recibió una beca de investigación del "Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS)", Barcelona.

Miembros del Grupo de trabajo del TOS en VIH en España

Organización Nacional de Trasplante (ONT): B. Miranda, G. Garrido y J. Canón; *Organización Catalana de Trasplante (OCATT)*: J. Vilardell, M. Anguera y M. Sansromà; *Organización Andaluza de Trasplantes (OAT)*: M. Alonso-Gil; *Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)*: J.M. Miró, P. Miralles, K. Aguirrebengoa, M. Laguno, C. Quereda, J. González, J.A. Iribarren, A. Rivero, R. Rubio y S. Moreno; *Grupo de Estudio Infecciones en Trasplantados (GESITRA) de la SEIMC*: M. Montejo, G. Rufi, A. Moreno, J. Fortún, A. Pahissa, J.M. Cisneros y J. Torre-Cisneros; *Comisión de la "Guía de Actuación ante Enfermedades Víricas en Hemodiálisis" de la Sociedad Española de Nefrología*: G. Barril y J.M. Campistol; *Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología*: M. Crespo y L. Alonso-Pulpón; *Miembros de la Sociedad Española de Gastroenterología y Hepatología*: A. Rimola, V. Vargas, X. Xiol A. Valdivieso, R. Bárcena y R. Bañares; *Miembros de la Sociedad Española de Trasplante Hepático*: A. Rafecas, C. Margarit, L. Grande, J. Fabregat, E. de Vicente, J. Ortiz de Urbina y A. Valdivieso; *Miembros de la Sociedad Española de Nefrología*: A. Mazuecos; *Miembros de la Sociedad Española de Urología*: F.J. Burgos; *Programa para la Prevención y la Asistencia del Sida en Cataluña*: J. Colóm, A. Giménez y E. Buira; *Secretaría del Plan Nacional del Sida (SPNS) del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC)*: F. Parras, L. Guerra, L. Chamorro y R.

Polo; *Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas del MSC*: J.A. Salvador y L. de la Fuente y a J.C. García-Valdecasas, J.L. Blanco, N. de Benito, J. Blanch, J. Mallolas, M. Monrás, E. Roig, F.J. Pérez-Villa, C.A. Mestres, F. Oppenheimer, D. Paredes y a la Sra. C. Lanaspá del *Hospital Clínic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona*.

Bibliografía

- Rubin RH, Tolckoff-Rubin NE. The problem of human immunodeficiency virus (HIV) infection and transplantation. *Transplant Int*. 1988;1:36-42.
- 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.
- 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.
- 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.
- González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, et al. Estudio multicéntrico sobre prevalencia de las coinfecciones por virus de hepatitis, indicación de tratamiento de hepatitis crónica C y necesidad de trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH en España. *Estudio GESIDA 29/02-FIPSE 12185/01. Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:340-8.
- Miró JM, Montejo M, Rufi G, Barcena R, Vargas V, Rimola A, et al. Liver transplantation in patients with HIV infection: a reality in 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:529-38.
- Pouplana M. Morbilidad y mortalidad asociadas a hepatopatía crónica viral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)*. 1995;104:641-4.
- 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.
- Romero R, Rumi MG, Donato MF, Cargnel MA, Vigano 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.
- 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.
- Bica I, McGovern B, Dhar R, Stone D, McGowan K, Scheib R, et al. Increasing mortality due to end-stage liver disease in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. 2001;32:492-7.
- Camino X, Iribarren JA, Arribasbalaga 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.
- Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, Del Olmo JA, García-Bengochea 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.
- Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated IFN alfa-2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*. 2003;17:1023-8.
- Moreno L, Quereda C, Moreno A, Pérez-Elias MJ, Antela A, Casado JL, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*. 2004;18:1-7.
- Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S, Rosenthal E, Lunel-Fabiani F, Benzekri A, et al. Pegylated interferon alfa-2b vs standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;292:2839-48.
- Chung RT, 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.
- 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.
- Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martínez E, Miquel R, Sánchez-Tapias JM, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV co-infected patients. *AIDS*. 2004;18:F27-36.
- Policies & Bylaws. Alexandria, Va.: United Network for Organ Sharing, 2001. Consulta 30 de Diciembre de 2004. Disponible en: <http://www.unos.org/policiesandbylaws/bylaws.asp?resources=true>

21. Spital A. Should all human immunodeficiency virus-infected patients with end-stage renal disease be excluded from transplantation? The views of U.S. transplant centers. *Transplantation*. 1998;65:1187-91.
22. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-Organ Transplantation in HIV-Infected patients. *N Engl J Med*. 2002;347:284-7.
23. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, Srinivasan P, Muiesan P, Wendum J, et al. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV. *Transplantation*. 2001;72:1684-8.
24. Kuo PC, Stock PG. Transplantation in the HIV+ patient. *Am J Transplant*. 2001;1:13-7.
25. 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.
26. Neff GW, Sherman KE, Eghtesad B, Fung J. Review article: current status of liver transplantation in HIV-infected patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:993-1000.
27. 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.
28. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation*. 2003;75:425-9.
29. Trullás JC, Miró JM, Barril G, Ros S, Burgos FJ, Moreno A, et al. Trasplante renal en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:363-74.
30. López JC, Miró JM, Peña JM, Podzamecz D, Alberdi JC, Martínez E, et al. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *N Engl J Med*. 2001;344:159-67.
31. Lerdergerber B, Mocroft A, Reiss P, Furrer H, Kirk O, Bickel M, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2001;344:168-74.
32. Roland ME, Havlir DV. Responding to organ failure in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2003;348:2279-81.
33. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002;360:119-29.
34. The Antiretroviral Therapy Cohort (ART) Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet*. 2003;362:679-86.
35. Roland ME. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients in the potent antiretroviral therapy era. *Top HIV Med*. 2004;12:73-6.
36. Miró JM, Buira 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.
37. 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.
38. Neff GW, Jayaweera D, Tzakis A. Liver transplantation for HIV-infected patients with end-stage liver disease. *Curr Op Organ Transplantation*. 2002; 7:114-23.
39. Fung J, Eghtesad B, Patel-Tom K, DeVera M, Chapman H, Ragni M. Liver transplantation in patients with HIV infection. *Liver Transpl*. 2004;10 Suppl 2: 39-53.
40. Rayes M, Bechstein W, Volk H, Tullius SG, Nussler SG, Nauman U, et al. Distribution of lymphocyte subtypes in liver transplant recipients. *Transplantation Proc*. 1997;29:501-2.
41. 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.
42. Iribarren JA, Labarga P, Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, et al. Spanish GESIDA/Nacional AIDS Plan Recommendations for antiretroviral therapy in HIV-infected Adults (October 2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:564-642.
43. Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, Antela A, Arrizabalaga J, Casado JL, et al. Documento de consenso de GESIDA sobre la utilización de los estudios de resistencias en la práctica clínica. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2001; 19:53-60.
44. Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, Conway B, Kuritzkes DR, D'Aquila RT, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults infected with human immunodeficiency virus type 1: 2003 recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *Clin Infect Dis*. 2003;37:113-28.
45. American Psychiatric Association. Trastornos por consumo de sustancias. Dependencia de sustancias. DSM IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 1.ª ed. Texto revisado. Barcelona: Masson; 2002. p. 218-25.
46. Yates W, Martín 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.
47. Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2002; 36:130-7.
48. 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.
49. Abbott KC, Swanson SJ, Agodoa LY, Kimmel PL. Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1633-9.
50. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med*. 2002;346:1074-82.
51. Gallon LG, Leventhal JR, Kaufman DB. Pretransplant evaluation of renal transplant candidates. *Semin Nephrol*. 2002;22:515-25.
52. Garcia-Retortillo M, Forns X, Llovet JM, Navasa M, Feliu A, Massagué A, et al. Hepatitis C recurrence is more severe after living donor compared to cadaveric liver transplantation. *Hepatology*. 2004;40:699-707.
53. Brown RS Jr, Russo MW, Lai M, Shiffman ML, Richardson MC, Everhart JE, et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. *N Engl J Med*. 2003;348:818-25.
54. Einollahi B, Hajarizadeh B, Bakhtiari S, Lesanpezheshki M, Khatami MR, Nourbala MH, et al. Pretransplant hepatitis C virus infection and its effect on the post-transplant course of living renal allograft recipients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:836-40.
55. Pumarola T, Moreno A, Blanes M (GESITRA). Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:711-5.
56. 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.
57. 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. Chicago: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001. Abstract 577.
58. Quereda C, Moreno L, Moreno ME, Rivero M, Diz S, Bermudez ME, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) in the natural history of decompensated liver cirrhosis in HIV-infected patients. Chicago: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology; 2001. p. 311. Abstract I-204.
59. Santin 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. Chicago: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2003. p. 329. Abstract H-1921.
60. Von Wichmann MA, Arévalo S, Zapata E, Rodríguez-Arondo F, Arrizabalaga J, Iribarren JA, et al. Survival in HIV+ Patients with Viral Hepatitis after Ascites has developed. Chicago: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, American Society for Microbiology; 2003. p. 496. Abstract V-782.
61. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González 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.
62. 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.
63. 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.
64. Brinkman K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between saquinavir and cyclosporine. *Ann Intern Med*. 1998;129:914-5.
65. Paterson DL, Singh N. Interactions between tacrolimus and antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1430-40.
66. 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.
67. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS*. 2002;16:505-6.
68. Vogel M, Voigt E, Michaelis HC, Sudhop T, Wolff M, Turler A, et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl*. 2004;10:939-44.

69. Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: an update. *Kidney Int.* 2004; 66:532-41.
70. Tuset M, Miró JM, Codina C, Ribas J. Guía de interacciones farmacológicas en HIV. Madrid: SiCom XXI SL. 2004. Consulta: 30 de Diciembre de 2004. Disponible en: <http://www.interaccionesshiv.com>
71. 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.
72. 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.
73. Vennarecci G, Ettorre GM, Antonini M, Maritti M, Moricca P, D'Offizzi 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.
74. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. 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.
75. Ragni MV, Dodson SF, Hunt SC, Bontempo FA, Fung JJ. Liver transplantation in haemophilia patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood.* 1999;93:1113-4.
76. Gow PJ, Mutimer D. Liver transplantation for an HIV-positive patient in the era of high active antiretroviral therapy. *AIDS.* 2001;15:291-2.
77. 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.
78. Schwarz A, Offermann G, Keller F, Bennhold 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.
79. 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 Acquired Immune Defic Syndr.* 2001;26:423-34.
80. Chapuis A, Rizzardi P, D'Agostini C, Attinger A, Knabenhans C, Fleury S, et al. Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med.* 2000;6:762-8.
81. Berenguer J, Laguna F, López-Aldeguez J, Moreno S, Arribas JR, Arrizabalaga J, et al. Prevention of opportunistic infections in adult and adolescent patients with HIV infection. GESIDA/National AIDS Plan guidelines, 2003. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:160-76.
82. Vittecoq D, Teicher E, Merad M, Vallee JD, Dussaix E, Samuel D. Liver transplantation is it possible in HIV/HCV co-infected patients? *Pathol Biol.* 2003;51:525-7.
83. Radecke K, Frühauf NR, Miller M, Ross B, Köditz R, Malago M, et al. Outcome after orthotopic liver transplantation in five HIV infected patients with virus hepatitis-induced cirrhosis. *Liver Int.* 2005;25:101-8.
84. Neff GW, Bonham A, Tzakis AG, Ragni M, Jayaweera D, Schiff ER, et al. Orthotopic liver transplantation in patients with human immunodeficiency virus and end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2003;9:239-47.
85. Norris S, Taylor C, Muiasan 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 Transpl.* 2004;10:1271-8.
86. Laguno M, Sánchez-Tapias JM, Murillas J, Fornis X, Blanco JL, Martínez E, et al. Advances in the diagnosis and treatment of hepatitis C virus infection in patients with and without HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:32-40.
87. Barril G, González Parra E, Alcazar R, Arenas D, Campistol JM, Caramello C, et al. Guidelines on hemodialysis-associated viral infections. *Nefrologia* 2004;24 Supl 2:43-66.
88. 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.
89. 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.
90. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet.* 2001;357:280-1.
91. Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxicity effects and ribavirin. *Lancet.* 2001;357:1803-4.
92. 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;347:1287-8.
93. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med.* 1993;329:1842-7.
94. Angus PW. Review: hepatitis B and liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997;12:217-23.
95. Núñez M, García-Samaniego J, Soriano V. Advances in the diagnosis and treatment of the infection by the hepatitis B virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:539-49.
96. Bani-Sadr F, Palmer P, Scieux C, Molina JM. Ninety-six-week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfecting with HIV-1 and wild-type hepatitis B virus. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1062-4.
97. Rafecas A, Rufi G, Fabregat J, Xiol X. Liver transplantation in a patient infected by human immunodeficiency virus. *Med Clin (Barc).* 2002;119:596.
98. Rafecas A, Rufi G, Figueras J, Fabregat J, Xiol X, Ramos E, et al. Liver transplantation without steroid induction in HIV-infected patients. *Liver Transpl.* 2004;10:1320-3.
99. González Alonso R, Barcena R, Blesa C, García M, Moreno A, Fortun J, et al. Liver transplantation in a patient coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Transplant Proc.* 2003;35:1846-7.
100. Moreno S, Fortún J, Quereda C, Moreno A, Pérez-Eliás MJ, Martín-Dávila P, et al. Liver transplantation in HIV-infected recipients. *Liver Transpl.* 2005;11:76-81.
101. Mazuecos A, Ceballos M, Romero M, Rivero M. Kidney transplantation in a patient with HIV infection discovered during transplantation. Initial course. *Nefrologia.* 2002;22:298-300.