

## TRASPLANTE DE ORGANOS EN PACIENTES CON INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA. ACTUALIZACION Y RECOMENDACIONES

LAURA BARCAN<sup>1</sup>, ADRIAN GADANO<sup>2</sup>, ISABEL CASSETTI<sup>3</sup>, FEDERICO VILLAMIL<sup>4</sup>, GRUPO DE CONSENSO DE TRASPLANTE DE ORGANOS SOLIDOS EN PACIENTES HIV POSITIVOS<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Sección Infectología, Servicio de Clínica Médica, <sup>2</sup>Sección Hepatología, Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, <sup>3</sup>Helios Salud, F.U.N.C.E.I., <sup>4</sup>Fundación para la Docencia e Investigación de las Enfermedades del Hígado, FUNDIEH

<sup>5</sup>Integrantes del Grupo de Consenso: **Infectólogos:** Isabel Cassetti, Marisa Cobos, Néstor Jacob, Héctor Laplumé, Roberta Lattes, Natalia Laufer, Elena Maiolo, Andrea Martinoia, Alejandra Monticelli, Claudia Nagel, Corina Nemirovsky, Héctor Pérez, Huaica Pugliese, Viviana Rodríguez, Claudia Salgueira, Astrid Smud, Omar Sued, Elena Temporiti, Ana Urquiza, Alejandra Valledor, Claudia Vujacich, Abel Zárate. **Hepatólogos:** Adrián Gadano, Omar Galdame, Marcelo Silva, Alejandra Villamil, Federico Villamil. **Nefrólogos:** Jorge Argento, Domingo Casadei, Carlos Díaz, Roxana Groppa, Nora Imperiali, Pablo Raffaele, Clemente Raimondi, Ruben Schiavelli. **Cardiólogos:** Luis Ahualli, Sergio Perrone, Norberto Vulcano. **Neumonólogos:** Graciela Svetliza. **Cirujanos:** Enrique Beveraggi, Octavio Gil, Gabriel Gondolesi, Oscar Imvatarza, Javier Lendoire, Juan Mattera, Lucas Mc Cormack, Luis Rojas, Mauro Patín. **Bioética:** Teresa Alemán, Susana Bayardo, Mirta Fernández, Ignacio Maglio, Luis Mainetti, Mariela Salomé, Eduardo Tanus

**Resumen** Hasta hace pocos años la infección por HIV era una contraindicación absoluta para el trasplante de órganos. Desde la introducción del HAART y el aumento de la supervivencia de los pacientes, comenzó a evidenciarse alta mortalidad por enfermedades terminales hepáticas y en menor grado renales. Por estos motivos los pacientes HIV+ hoy son reconsiderados para trasplante. En el año 2008, motivada por la creciente experiencia publicada sobre trasplantes renales y hepáticos en esta población, la Sociedad Argentina de Trasplantes (SAT) y la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) decidieron conformar un Grupo de Trabajo para realizar una actualización del tema y emitir recomendaciones. La reunión inicial se llevó a cabo el 4 de diciembre de 2008. La principal conclusión de esta reunión fue que el status HIV+ no era una contraindicación para recibir un trasplante de órgano sólido. Posteriormente se revisó la experiencia acumulada y la bibliografía disponible que dieron lugar al documento actual. Los pacientes HIV+ candidatos a trasplante de órganos sólidos deben cumplir con una serie de requisitos clínicos, inmunológicos, virológicos y psicosociales. La supervivencia a corto y mediano plazo de los receptores HIV+ de trasplante renal y hepático es hoy comparable a la de los pacientes HIV negativos. Todavía no existen datos suficientes como para incluir pacientes HIV+ en lista de espera para trasplante de órganos intratorácicos. Las interacciones entre los inmunosupresores y los antirretrovirales (inhibidores de proteasas en especial) son muy importantes y requieren una supervisión y vigilancia estrictas de los niveles sanguíneos de inmunosupresores.

**Palabras clave:** HIV, trasplante de órganos sólidos

**Abstract** *Organ transplants in HIV infected patients. Update and recommendations.* Until few years ago, HIV infection was an absolute contraindication to consider organ transplants. Since HAART introduction, patient survival increased dramatically, but high mortality due to liver and kidney diseases became evident. For these reasons, this group of patients is now reconsidered for organ transplantation. In 2008, the Argentine Society of Transplants (SAT) and the Argentine Infectious Diseases Society (SADI), encouraged by the increasing published experience on kidney and liver transplants in this population, decided to form a Working Group, to prepare an update on this issue and elaborate practical recommendations for the better management of these patients. The first meeting was held on December 4th 2008. The most important conclusion was that HIV infection did not contraindicate a solid organ transplant. Later on, taking into account the accumulated experience and the available literature, the current document was prepared. HIV infected patients must fulfill certain clinical, immunological, virological and psychosocial criteria to be considered for solid organ transplants. HIV infected recipients of kidney and liver transplants currently show similar short and middle term survival to non HIV infected patients. There is not yet enough data on intrathoracic transplants in these patients in order to include them on a waiting list for these organs-transplants. Interactions between immunosuppressors and antiretroviral drugs (specially protease inhibitors) are very important, and require a strict monitoring of immunosuppressor levels.

**Key words:** HIV, organ transplants

Hasta hace pocos años, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) constituía una contraindicación absoluta para cualquier tipo de trasplante de órganos. La posibilidad de que la inmunosupresión pudiera acelerar la progresión al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o incrementar el riesgo de infecciones oportunistas luego del trasplante constituían fuertes argumentos en contra de esta terapéutica<sup>1</sup>. Desde 1996 y a partir de la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (HAART, *Highly Active Antiretroviral Therapy*), el pronóstico de los pacientes se modificó sustancialmente, disminuyendo en forma significativa la morbimortalidad asociada al HIV<sup>2,3</sup>. Este hecho ha determinado que diversas enfermedades crónicas hepáticas, renales y cardiopulmonares evolucionen hacia estadios terminales cuyo único tratamiento potencialmente curativo es el trasplante<sup>4,5</sup>. La posibilidad de poder controlar la replicación del HIV mediante el HAART ha permitido que en la actualidad estos pacientes sean reconsiderados como candidatos a trasplante<sup>5</sup>.

## Experiencia mundial en la era del HAART

**Trasplante hepático:** Existen numerosos informes de procedimientos exitosos en la literatura, con supervivencias a 1, 2 y 3 años, similares a los pacientes no infectados por el HIV. Una serie de 24 pacientes HIV+ trasplantados en varios centros (Universidad de Pittsburgh, Universidad de Miami, Universidad de California en San Francisco, Universidad de Minnesota y *King's College* de Londres) evidenció supervivencia de 87% al año, similar a la de pacientes HIV negativos (base de datos del UNOS, *United Network for Organ Sharing*, estratificados por edad y raza), 73% vs. 82% a los 2 años y 73% vs. 78% a los 3 años. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En la población HIV+, los índices de supervivencia fueron menores en los pacientes HCV+, en los que presentaban intolerancia al HAART pos-trasplante o en aquellos con  $CD4 \leq$  a 200 cel/mm<sup>3</sup> pos-trasplante<sup>6</sup>. Resultados similares se notificaron en otras series<sup>7,8</sup>. La incidencia de rechazo fue igual que en pacientes HIV negativos. No hubo evidencia de progresión de la enfermedad por HIV, los CD4 se mantuvieron estables y no hubo mayor incidencia de infecciones oportunistas que en pacientes HIV negativos.

En un análisis efectuado en base a 10 series publicadas hasta 2006, la experiencia mundial en trasplante hepático en pacientes HIV+ en la era HAART está constituida por 86 pacientes HIV+ trasplantados entre 1996 y 2005. Sesenta y cuatro pacientes se encuentran vivos, con una supervivencia de 87% al año y una supervivencia global de 74%<sup>9</sup>. En un trabajo reciente, se informaron 93 trasplantes en 91 pacientes HIV+ efectuados en España

desde 2002. En más del 90% de los casos, la enfermedad de base era hepatitis C y la supervivencia a 13 meses fue del 79%<sup>9</sup>. Ochenta y tres de estos pacientes no están incluidos en la serie antes mencionada<sup>8</sup>.

**Trasplante renal:** La supervivencia en los pacientes HIV+ que reciben un trasplante renal es comparable a la de pacientes HIV negativos a 1, 2 y 3 años<sup>10-12</sup>. Llamativamente, la incidencia de rechazo es mayor a la de la población HIV negativa, llegando a cifras mayores al 50%, duplicando la incidencia con respecto a pacientes HIV negativos<sup>13</sup>. Se especula que esto podría estar causado por la desregulación inmunológica inherente a la infección por HIV, o tal vez a inmunosupresión insuficiente, originada en las numerosas interacciones que existen entre las drogas utilizadas para el tratamiento antirretroviral y las drogas inmunosupresoras.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio prospectivo, multicéntrico (20 centros), patrocinado por la Universidad de California con el aval del NIAID (*The National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) de EE.UU., con el fin de evaluar la seguridad y la eficacia de efectuar trasplantes renales y hepáticos en pacientes HIV positivos. Se prevé enrolar 125 trasplantes hepáticos y 150 trasplantes renales en los 20 centros ([www.hivtransplant.com](http://www.hivtransplant.com)).

Hasta mayo de 2007 se incluyeron 11 trasplantes hepáticos y 18 renales, con un seguimiento medio de 3.4 años. La supervivencia de los receptores a 1 y 3 años para trasplante hepático fue de 91% y 64%, y para el renal 94%<sup>14</sup>.

Debido a la constante demanda por parte de los pacientes HIV+ y de los médicos que los atienden, y por la creciente experiencia publicada sobre trasplantes renales y hepáticos en esta población, la Sociedad Argentina de Trasplantes decidió analizar la información disponible y consensuar conductas y procedimientos en relación a este tema en nuestro país.

## Métodos

El 4 de diciembre de 2008, se efectuó una reunión de expertos, convocada por la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) y la Sociedad Argentina de Trasplantes (SAT), para la elaboración de un documento de actualización y recomendaciones sobre trasplante de órganos sólidos en pacientes HIV+. Los temas analizados específicamente para la infección por HIV fueron: estado actual de los nuevos tratamientos antirretrovirales, espectro de lesión hepática, aspectos éticos del trasplante, resultados del trasplante renal, hepático y de órganos intratorácicos en estos pacientes, y dificultades en el manejo de la inmunosupresión. Participaron de la reunión trasplantólogos de hígado, riñón, corazón, pulmón y páncreas, psicopatólogos, bioeticistas e infectólogos expertos en HIV y en trasplante.

En el mes de marzo de 2010 se realizó una actualización de las recomendaciones, con revisión de nueva bibliografía, por parte de los directores de la reunión de expertos.

## Recomendaciones para trasplante de órganos sólidos en pacientes HIV+

*Requisitos para la inclusión de pacientes con infección por HIV en lista de espera para trasplante de órganos sólidos. Pacientes HIV+ que pueden ser candidatos a trasplante*

*Enfermedad que motiva la indicación del trasplante.* Se acordó que deben seguirse los mismos criterios que se utilizan para indicar los trasplantes en la población no infectada por el HIV<sup>15</sup>.

*Criterios psico-sociales.* Los criterios psiquiátricos para considerar candidato a trasplante a un paciente con infección por HIV son esencialmente los mismos que para los pacientes sin infección por HIV. El consumo activo de drogas ilícitas sigue siendo una contraindicación absoluta de trasplante.

Se recomendó un período libre de consumo de 2 años para heroína y cocaína<sup>16</sup> y de 6 meses para otras drogas (cannabis, benzodiazepinas y alcohol)<sup>17</sup>. El plazo de 2 años de abstinencia puede ser reevaluado en casos seleccionados, en función de los resultados de la evaluación psiquiátrica individualizada. La abstinencia de alcohol por 6 meses es importante desde el punto de vista clínico, ya que algunos pacientes con cirrosis hepática mejoran significativamente y pueden dejar de ser candidatos a trasplante. Por otro lado, la mayoría de las recaídas ocurren dentro de los primeros 6 meses luego de suspender el consumo de alcohol<sup>17</sup>.

Como cualquier paciente candidato a trasplante, los pacientes HIV+ deben tener una adecuada situación social que les permita cumplir con las múltiples indicaciones y el seguimiento clínico pos-trasplante.

*Criterios clínicos.* Se recomendó que los pacientes considerados para trasplante no hayan presentado previamente enfermedades marcadoras de sida, ya que podría existir un riesgo elevado de reactivación de las mismas en el pos-trasplante. Sin embargo, se consideraron como excepciones a esta regla general la tuberculosis, la candidiasis esofágica y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes llamado *P. carinii*)<sup>18</sup>. En cualquiera de estos casos, el paciente debería evaluarse para trasplante una vez finalizado el tratamiento.

Se requiere que los pacientes no presenten antecedentes de ninguna neoplasia, excepto sarcoma de Kaposi cutáneo, cáncer anogenital *in situ*, cáncer basal o escamoso de piel adecuadamente tratado, tumores sólidos tratados (libre de enfermedad por 5 años), o hepatocarcinoma que cumpla con los criterios de trasplantabilidad.

A pesar de que existen otros tumores e infecciones oportunistas que pueden prevenirse o tener una evolución favorable con HAART, el panel consideró que en la actualidad no existe suficiente experiencia como para ampliar

el espectro de indicaciones y recomendar el trasplante en estos pacientes.

*Criterios inmunológicos: Recuento de linfocitos CD4.* Las cifras mínimas de linfocitos CD4 requeridas varían según se trate de trasplante hepático o renal<sup>5</sup>. Esto se debe a que los pacientes con cirrosis hepática avanzada tienen con frecuencia linfopenia secundaria a hiperesplenismo, con un número absoluto de CD4 más bajo, a pesar de tener buen control virológico. Se recomendó que la cifra de linfocitos CD4 sea >200 células/mm<sup>3</sup> para trasplante renal y >100 células/mm<sup>3</sup> para el trasplante hepático. Sin embargo, el recuento de CD4 debería ser >200 células/mm<sup>3</sup> en candidatos a trasplante hepático que hayan presentado infecciones oportunistas. Asimismo, se consideró que la cifra nadir de CD4 no debe ser un criterio de exclusión, ya que si se ha logrado llegar a un recuento adecuado de CD4 con HAART y la respuesta es duradera, no existe riesgo significativo de desarrollar nuevas infecciones oportunistas.

El recuento de CD4 requerido para inclusión en lista de pacientes pediátricos, tanto para trasplante renal como hepático, es para niños de 1 a 2 años  $\geq 30\%$ ; y de 2 a 10 años  $\geq 20\%$ .

*Criterios virológicos.* El panel consideró que un requisito fundamental para el trasplante es que el paciente tenga la posibilidad de recibir un tratamiento HAART efectivo luego de la cirugía<sup>5,19,20</sup>. La situación ideal es que el paciente tolere el HAART durante su permanencia en lista de espera y llegue al trasplante con una carga viral del HIV indetectable. Sin embargo, esto no siempre es posible. En algunos pacientes con enfermedad hepática terminal, la hepatotoxicidad de los fármacos antirretrovirales impide utilizar dosis adecuadas o incluso obliga a la suspensión del tratamiento. En esta situación es aconsejable interrumpir el tratamiento y reiniciarlo luego del trasplante<sup>21</sup>. El equipo de trasplante y los infectólogos expertos en HIV deberán evaluar si el paciente tiene posibilidades de recibir un tratamiento efectivo y duradero que pueda ser instrumentado luego del trasplante, requisito importante para su inclusión en lista de espera.

Se desconoce si puede ser beneficioso comenzar el HAART antes del trasplante en pacientes que no cumplen criterios inmunológicos o clínicos de inicio del HAART. En estos casos lo más adecuado sería indicarlo después del trasplante

### *Conducta antes del trasplante*

*Trasplante renal.* Alrededor del 1.5% de los pacientes en hemodiálisis en EE.UU. están infectados por el HIV<sup>10</sup>. Si bien la supervivencia de los pacientes HIV+ en diálisis mejoró considerablemente desde la introducción del HAART, sigue siendo significativamente menor que la de los pacientes HIV negativos en diálisis y los pacientes HIV+ sin necesidad de hemodiálisis. Las causas probables son

el dificultoso manejo del HAART en esta población y la frecuente coinfección con HCV.

*Recomendación del panel:* Monitoreo intensivo de las dosis y de ser posible de los niveles plasmáticos de las drogas antirretrovirales. Evaluación con biopsia hepática de los pacientes con HCV, para decisión de eventual evaluación para doble trasplante (hepato-renal) en los pacientes con cirrosis.

*Trasplante hepático: Mortalidad en lista de espera.* Estudios recientes han sugerido que el riesgo de muerte en lista de espera de trasplante hepático es mayor en los pacientes con infección por HIV que en pacientes sin esta infección<sup>21</sup>. Se ha demostrado además que la evolución de la cirrosis luego de la primera descompensación es más acelerada en los pacientes coinfectados por el HIV y el HCV que en la población mono infectada por el HCV<sup>22</sup>.

Pineda y col. han observado que la supervivencia al año cae al 54% luego de un primer episodio de descompensación en pacientes coinfectados HIV/HCV, lo que representa un tiempo medio de supervivencia posterior a dicha descompensación de alrededor de 14 meses<sup>22</sup>.

Dichos porcentajes son significativamente inferiores a los que han sido notificados por Fattovich y col. en la población HCV positiva, sin coinfección con HIV, donde el porcentaje de supervivencia pos-descompensación ronda el 74% a un año y el 44% a 5 años<sup>23</sup>. Como es de esperar, estos resultados llevan aparejadas diferencias significativas en la mortalidad en lista de espera, siendo la mortalidad al año en lista para trasplante hepático de 54 vs. 74% a un año, de 40 vs. 61% a 2 años y de 25 vs. 44% a 36 meses, cuando se comparan los resultados en la población HIV+ vs. los pacientes no infectados por HIV<sup>21</sup>.

Este comportamiento evolutivo en esa población tiene un impacto directo en la posibilidad de acceder al trasplante, habiéndose observado que sólo el 25% de los pacientes HIV+ en lista de espera, vs. el 63% de los HIV negativos acceden al trasplante, con una mortalidad en lista de espera de 49% para el paciente HIV+ vs. 16% en la población seronegativa<sup>24</sup>.

Se recomienda la derivación precoz de estos pacientes a un centro de trasplante hepático luego de presentar alguna de las llamadas complicaciones mayores de la cirrosis como ascitis, encefalopatía, hemorragia por várices esofágicas, ictericia o insuficiencia hepatocelular.

El panel de expertos concluyó que estas evidencias son aún insuficientes como para otorgar algún tipo de prioridad en lista de espera a los pacientes HIV+.

*Evaluación infectológica.* Los estudios que deben solicitarse a los candidatos a trasplante con infección por HIV no difieren de los recomendados para los no infectados por el HIV. Los pacientes que hayan presentado infecciones vinculadas al HIV deberán ser evaluados en mayor profundidad.

*Tratamiento antirretroviral.* La instrumentación del HAART suele ser dificultosa en pacientes con enfermedades terminales, especialmente en los candidatos a trasplante hepático que frecuentemente deben interrumpir el tratamiento por hepatotoxicidad. En pacientes en hemodiálisis, se deben ajustar las dosis de las drogas antirretrovirales según las recomendaciones vigentes. Las interrupciones del tratamiento se asocian a un peor control de la infección por HIV y favorecen la aparición de resistencia. En los pacientes en los que no se obtiene una carga viral indetectable es aconsejable realizar pruebas de resistencia a los antirretrovirales para asegurarse de que podrá disponerse de un tratamiento efectivo luego del trasplante. Las pruebas de resistencia deben realizarse mientras el paciente recibe tratamiento, ya que en ausencia del mismo la mayor replicación del virus salvaje no permitirá identificar a las cepas mutantes<sup>25, 26</sup>.

#### *Criterios de selección del donante*

El panel de expertos concluyó que la utilización de donantes cadavéricos ideales, donantes cadavéricos con criterios extendidos o donantes vivos en pacientes HIV+ debe hacerse en base a los mismos criterios que establece cada centro de trasplante para los pacientes sin infección por HIV. Se estableció además que los donantes cadavéricos o vivos con infección por HIV no deben ser utilizados para receptores HIV+ por el riesgo de transmitir cepas más virulentas del virus o incrementar la emergencia de cepas mutantes.

#### *Recomendaciones a tener en cuenta durante el trasplante*

La profilaxis antibiótica debe ser la misma que la indicada en pacientes no infectados por el HIV.

Se recomienda que todo el equipo médico y paramédico esté vacunado para la hepatitis B.

Las medidas de bioseguridad que es recomendable instrumentar en quirófano<sup>27</sup> son el uso de:

- camisolines hemo-repelentes, con refuerzos en pecheros y mangas,
- barbijo de triple capa,
- guantes de uso quirúrgico de buena calidad, con puños altos,
- antiparras,
- bandeja de transferencia de instrumental.

Asimismo, se debe asegurar el adecuado manejo de descartables y de los fluidos (por ejemplo: aspiradores cerrados).

De acuerdo a las características del virus del paciente, se recomienda planificar un esquema antirretroviral efectivo para profilaxis pos-exposición, en el caso de producirse un accidente cortopunzante, ya sea en quirófano o durante la internación del paciente. La

medicación debe estar disponible en el momento del accidente.

### *Conducta después del trasplante*

**Reinicio del HAART en el pos-trasplante.** El HAART debe reiniciarse cuando el paciente comienza la alimentación oral. De ser posible deberán elegirse los esquemas eficaces de tratamiento con el menor riesgo de interacción farmacológica con los inmunosupresores y con menor hepatotoxicidad y nefrotoxicidad.

**Adherencia al tratamiento médico.** Los receptores de trasplante de órganos sólidos reciben habitualmente múltiples fármacos como las drogas inmunosupresoras, antimicrobianos para prevenir infecciones oportunistas y otros medicamentos para el control de complicaciones frecuentes como hipertensión arterial, diabetes y dislipidemia. En el caso de los pacientes con infección por HIV, debe agregarse a esta larga lista el HAART y frecuentemente el tratamiento con interferón y ribavirina en los coinfectados por VHC. Uno de los objetivos principales de la evaluación psicosocial pre-trasplante es establecer el grado de adherencia del paciente a tratamientos previos, ya que el no cumplimiento de los estrictos controles luego del trasplante puede desencadenar toxicidad grave, complicaciones infecciosas o aun la pérdida del injerto. Los receptores de trasplante con infección por HIV requieren un apoyo especial no sólo del equipo médico sino también de asistentes sociales especialmente entrenados para esta tarea.

**Interacciones farmacológicas entre el HAART y los inmunosupresores.** Actualmente no existen recomendaciones específicas sobre el tipo y combinación de inmunosupresores que deben ser utilizados en pacientes HIV+, por lo que cada centro deberá adoptar el esquema de su mayor preferencia. Sin embargo, para el adecuado manejo de esta población de pacientes es fundamental conocer las interacciones que existen entre los antirretrovirales y los inmunosupresores<sup>28-31</sup>. La ciclosporina, el tacrolimus y el sirolimus se metabolizan en el hígado mediante el sistema citocromo p-450. Los antirretrovirales pueden actuar tanto como inhibidores o como inductores de estos sistemas enzimáticos, lo que puede resultar en efectos antagónicos de acuerdo al régimen de HAART utilizado. Cuando actúan como inhibidores, los antirretrovirales aumentan las concentraciones de los inmunosupresores y pueden producir toxicidad; por el contrario, cuando actúan como inductores, disminuyen sus niveles en sangre y pueden desencadenar rechazo del injerto. Para evitar estas complicaciones es aconsejable controlar frecuentemente la concentración de los inmunosupresores en sangre. La inducción enzimática es un proceso lento, que habitualmente requiere días o semanas. En cambio, la inhibición enzimática es rápida (horas) y produce efectos inmediatos. Los inhibidores de

proteasa bloquean la función del CYP3A (una isoenzima del citocromo p-450), incrementando así las concentraciones en sangre de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus. Cuando se usan inhibidores de proteasa dentro del régimen antirretroviral frecuentemente hay que disminuir las dosis de estos fármacos para evitar concentraciones tóxicas<sup>32</sup>. Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa también interactúan con el metabolismo hepático de los inmunosupresores, pero en general son de más fácil manejo. La nevirapina y el efavirenz son inductores del citocromo CYP3A y por lo tanto pueden disminuir los niveles de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus<sup>33</sup>. Sin embargo, como esta interacción ocurre en días o semanas, la vigilancia de los niveles de los inmunosupresores puede ser menos estricta. Los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos y de nucleótidos tienen pocas interacciones farmacocinéticas, aunque puede existir superposición de toxicidades. El micofenolato mofetil es otro fármaco que debe utilizarse con precaución. Por un lado, puede antagonizar el efecto antiviral de la zidovudina y de la stavudina por inhibición de la timidina quinasa. Por otro lado, puede aumentar los efectos de la didanosina, del abacavir y del tenofovir debido a que su metabolito principal, el ácido micofenólico, puede inhibir a una enzima intracelular que interviene en la síntesis de difosfato de desoxiguanosina<sup>34</sup>.

Si bien la idea es respetar los esquemas antirretrovirales que reciben los pacientes antes del trasplante, se recomienda mencionar a los médicos tratantes del antagonismo que se ha demostrado *in vitro* entre micofenolato, zidovudina y stavudina<sup>35</sup>.

**Infecciones oportunistas y tumores.** En base a los datos disponibles, no existen evidencias de que la incidencia de infecciones oportunistas o tumores sea mayor en receptores de trasplante HIV+. Por lo tanto, estos pacientes deben recibir los mismos regímenes de profilaxis que los pacientes HIV negativos, excepto para profilaxis de *Pneumocystis jirovecii*, para lo cual se recomienda la administración de cotrimoxazol o dapsona de por vida<sup>8</sup>.

En los pacientes con historia de Infecciones oportunistas (I.O.) se recomienda retomar profilaxis en los períodos de mayor inmunosupresión: 1<sup>er</sup> mes pos-trasplante, un mes pos-rechazo y cada vez que descienda el recuento de CD4 por debajo del límite considerado de riesgo para cada I.O. (ejemplo: menos de 75 CD4 para *Mycobacterium avium intracellulare*).

Es recomendable instrumentar una vigilancia clínica y virológica adecuada para diagnosticar y tratar precozmente las posibles infecciones.

**En conclusión:** El status HIV+ no es una contraindicación para recibir un trasplante de órgano sólido. Los trasplantes pueden ser indicados en pacientes infectados por el HIV que cumplan con una serie de requisitos clínicos, inmunológicos, virológicos y psicosociales que han sido descriptos en este documento. La supervivencia

a corto y mediano plazo de los receptores de trasplante renal y hepático es hoy comparable a la de los pacientes no infectados por el HIV. Todavía no existen datos suficientes como para incluir pacientes HIV+ en lista de espera para trasplante de órganos intratorácicos. La eficacia del HAART ha permitido controlar la infección por HIV luego del trasplante. Las interacciones entre los inmunosupresores y los antirretrovirales, especialmente los inhibidores de proteasas, son importantes y requieren un monitoreo estricto de los niveles en sangre. Debido a que hasta ahora no existe evidencia de que los pacientes con infección por HIV tengan un mayor riesgo de infecciones oportunistas ni de tumores *de novo*, deben seguirse los mismos protocolos de profilaxis que en la población general de receptores de trasplante, excepto la administración de cotrimoxazol de por vida.

**Conflictos de interés:** Ninguno a declarar.

## Bibliografía

- Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. The problem of human immunodeficiency virus (HIV) infection and transplantation. *Transplant Int* 1988; 1: 36-42.
- Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, 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, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004; 11: 2-17.
- Roland M and Stock P. Liver transplantation in HIV-infected recipients. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 273-284.
- Ragni M, Belle S, Im K, et al. Survival of Human Immunodeficiency Virus-infected liver transplant recipients. *J Infect Dis* 2003; 188: 1412-20.
- Castells L, Escartín A, Bilbao I, et al. Liver transplantation in HIV - HCV coinfecting patients: A case - control Study. *Transplantation* 2007; 83: 354-8.
- Hirose K, Stock P. Liver transplantation in the human immunodeficiency virus-positive patients. *Curr Opin Organ Transplant* 2006; 11: 241-6.
- Miró J, Agüero F, Laguno M, et al. Liver transplantation in HIV/ hepatitis co-infection. *Journal of HIV Therapy* 2007;12: 24-35.
- Kumar M, Sierka D, Damask AM, et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1622-9.
- Qiu J, Terasaki P, Waki K, Cai J, Gjertson D. HIV-Positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation* 2006; 81: 1658-61.
- Abbott K, Swanson S, Agodoa L, Kimmel P. 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.
- Trullas J, Miró J, Barril G, Ros S, Burgos F, Moreno A. Trasplante renal en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 363-74.
- Roland M, Barin B, Carlson L, et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1 and 3 year outcomes. *Am J Transplant* 2008; 8: 355-65.
- Steinman T, Becker BN, Frost AE, et al. Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001; 71: 1189-204.
- American Psychiatric Association. Trastornos por consumo de sustancias. Dependencia de sustancias. DSM IV- TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 1ª ed. Texto revisado. Barcelona: Masson; 2002, p 218-25.
- Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002; 36: 1307.
- Lerdergerber B, Mocroft A, Reiss P, 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.
- Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 119-29.
- 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.
- Miro JM, Laguno M, Moreno A, Rimola A. Hospital Clinic OLT In HIV Working Group. Management of end stage liver disease (ESLD): what is the current role of orthotopic liver transplantation (OLT)? *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl): S140-5.
- Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* 2005; 41: 779-89.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-72.
- Ragni MV, Eghtesad B, Schlesinger KW, Dvorchik I, Fung JJ, Ragni MV. Pre-transplant survival is shorter in HIV-positive than HIV-negative subjects with end-stage liver disease. *Liver Transplantation* 2005; 11: 1425-1430.
- Hirsch MS, Brun-Vezinet F, Clotet B, 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.
- Gatell JM, Blanco JL, Alcamí J, 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.
- Lynch E., White M. Surgical blood exposures after the OSHA bloodborne pathogens standard: frequency and prevention.. *Today's OR Nurse* 1993; 15: 34-39.
- Jain AK, Venkataraman R, Shapiro R, et al. The interaction between antiretroviral agents and tacrolimus in liver and kidney transplant patients. *Liver Transpl* 2002; 8: 841-5.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: an update. *Kidney Int* 2004; 66: 532-41.
- Brinkman K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic

- interaction between saquinavir and cyclosporine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 914-5.
31. Jain AK, Venkataramanan R, Fridell JA, et al. Nelfinavir, a protease inhibitor, increases sirolimus levels in liver transplantation patient: a case report. *Liver Transpl* 2002; 8: 838-40.
  32. Vogel M, Voigt E, Michaelis HC, et al. Management of drug-to-drug interactions between cyclosporine A and the protease-inhibitor lopinavir/ritonavir in liver-transplanted HIV-infected patients. *Liver Transpl* 2004; 10: 939-44.
  33. Tseng A, Nguyen ME, Cardella C, Humar A, Conly J. Probable interaction between efavirenz and cyclosporine. *AIDS* 2002; 16: 505-6.
  34. Margolis D, Kewn S, Coull JJ, et al. The addition of mycophenolate mofetil to antiretroviral therapy including abacavir is associated with depletion of intracellular deoxyguanosine triphosphate and a decrease in plasma HIV-1 RNA. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 31: 45-9.
  35. Roland M, Stock P. Liver transplantation in HIV-infected recipients. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 273-81.

-----

*Después de haber atribuido Darwin la variación de las formas orgánicas a la selección natural de los tipos más vigorosos y adaptables al medio ambiente para la lucha por la existencia, ha analizado una causa más apremiante todavía, y es la aspiración a la beldad por la simpatía, que ha ido revistiendo a tantos animales de formas exquisitas, de adornos de inimitable elegancia y lujo, realzados por todos los colores del iris y de las luces metálicas del esmalte.*

*Salía de los toldos al Río IV una joven india, antes de presentarse en sociedad, dio en su lengua franca: "haciéndome linda primero"; y detrás de un rancho se ajustó los arreos de la Pampa, con sus placas de plata y sus alfileres de una cuarta.*

*Esta es la historia de las aves canoras y de ropaje pintado, de las mariposas, y de las flores. La mujer culta y elegante, desde el Egipto o la India y la Etruria, en cuyos sepulcros nos viene la urna de los espejos, pomadas, peines y ornatos de la dama, es el epílogo de la creación orgánica y su más bello ornamento.*

Domingo Faustino Sarmiento (1811-1888)

*Conferencia sobre Darwin.* El Círculo Médico celebró una conferencia pública para honrar la memoria de uno de los sabios más profundos de este siglo y tuvo la idea feliz, aunque calificada de peregrina antes de expedirse, de pedir a Sarmiento una conferencia sobre Darwin. Conferencia leída en el Teatro Nacional, después de la muerte de Darwin (30 de Mayo de 1881). El autor tuvo una semana para preparar el texto.

En: <http://www.planetariogalilei.com.ar/ameghino/obras/sarmiento/darwin.htm>; consultado el 7-4-2009.