

**“DOCUMENTO DE CONSENSO GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT SOBRE TRASPLANTE DE ORGANO SÓLIDO (TOS) EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH EN ESPAÑA - 2004”.**

**Autores:** José M. Miró<sup>1</sup>, Julián Torre-Cisneros<sup>2</sup>, Asunción Moreno<sup>2</sup>, Montserrat Tuset<sup>1</sup>, Carmen Quereda<sup>1</sup>, Montserrat Laguno<sup>1</sup>, Elisa Vidal<sup>2</sup>, Antonio Rivero<sup>1</sup>, Juan Gonzalez<sup>1</sup>, Carlos Lumbreras<sup>2</sup>, José A. Iribarren<sup>1</sup>, Jesús Fortún<sup>2</sup>, Antonio Rimola<sup>3</sup>, Antonio Rafecas<sup>4</sup>, Guillermina Barril<sup>5</sup>, Marisa Crespo<sup>6</sup>, Joan Colom<sup>7</sup>, Jordi Vilardell<sup>8</sup>, José A. Salvador<sup>9</sup>, Rosa Polo<sup>10</sup>, Gregorio Garrido<sup>11</sup>, Lourdes Chamorro<sup>10</sup>, Blanca Miranda<sup>11</sup> y el Grupo de Trabajo de TOS en VIH en España.

<sup>1</sup>Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); <sup>2</sup>Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA); <sup>3</sup> Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Barcelona; <sup>4</sup>Servicio de Cirugía Digestiva, Hospital de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat; <sup>5</sup>Comisión de la "Guía de Actuación ante Enfermedades Víricas en Hemodiálisis" de la Sociedad Española de Nefrología; <sup>6</sup>Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología; <sup>7</sup>Programa para la Prevención y la Asistencia del Sida en Cataluña; <sup>8</sup>Organización Catalana de Trasplante (OCAT); <sup>9</sup> Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC); <sup>10</sup>Secretaría del Plan Nacional del Sida (PNS) del MSC; y <sup>11</sup>Organización Nacional de Trasplante del MSC.

**Correspondencia:** José M. Miró. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínic. Villarroel, 170. 08036 - Barcelona  
e- mail: [jmmiro@ub.edu](mailto:jmmiro@ub.edu)

## ÍNDICE

Resumen.

1.- Introducción.

2.- Criterios de inclusión en lista de trasplante en pacientes con infección por el VIH.

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

4.- Conclusiones.

5.- Addendum.

6.- Bibliografía .

7.- Tablas.

8.- Grupo de Trabajo del TOS en VIH en España.

9.- Agradecimientos.

## RESUMEN

El trasplante de órgano sólido puede ser la única alternativa terapéutica en ciertos pacientes con infección VIH. La experiencia acumulada en América del Norte y Europa en los últimos cinco años, indica que la supervivencia a los tres años del trasplante de órgano sólido es similar a la de los pacientes VIH negativos. Los criterios consensuados para seleccionar a los pacientes VIH con indicación de trasplante son: no haber tenido infecciones oportunistas (a excepción de la tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por *P. jirovecii* antes *carinii*), tener una cifra de linfocitos CD4 mayor de 200 cél/mm<sup>3</sup> (100 cél./mm<sup>3</sup> 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 dos años de duración, pudiendo estar el paciente en programa de metadona. Los principales problemas del periodo post-trasplante 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 VHC, que es una de las principales causas de mortalidad post-trasplante hepático, siga una evolución peor. La experiencia del tratamiento con interferón pegilado y ribavirina es escasa en esta población hasta el momento actual.

**Número de palabras: 205**

**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.

## **ABSTRACT**

Solid organ transplant may be the only therapeutic alternative in some HIV-infected patients. Experience in North America and Europe during the last five years shows that survival at three years after an organ transplant is similar to that observed in HIV-negative patients. The criteria agreed upon to select HIV patients for transplant are: no opportunistic infections (except tuberculosis, oesophageal candidiasis or *P. jirovecii* -previously *carinii*- pneumonia), CD4 lymphocyte count above 200 cells/mm<sup>3</sup> (100 cells/mm<sup>3</sup> in the case of liver transplant) and an HIV viral load which is undetectable or suppressible with antiretroviral therapy. Another criterion is a two-year abstinence from heroin and cocaine, although the patient may be in a methadone programme. The main problems in the post-transplant period are pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between antiretrovirals and immunosuppressors, rejection and the possibility that a relapse of HCV infection, which is one of the main causes of post-liver transplant mortality, is exacerbated. Up to now, experience with pegylated interferon and ribavirin is scarce in this population.

**Word count: 165**

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

## 1.- INTRODUCCIÓN

Hasta hace unos años la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) era una contraindicación absoluta para la realización de cualquier tipo de trasplante. El pronóstico vital de estos pacientes y el temor a que la inmunosupresión asociada al trasplante pudiera acelerar la progresión a sida o incrementar el riesgo de infecciones oportunistas, hacían desestimar esta medida<sup>1</sup>. A partir del año 1996, tras la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la situación de los pacientes con infección por VIH ha cambiado radicalmente, disminuyendo de forma drástica la morbilidad por procesos oportunistas y la mortalidad global de los pacientes con sida<sup>2,3</sup>. Este hecho a su vez ha condicionado que haya tiempo suficiente para que procesos crónicos evolucionen a una situación de fallo terminal (hepático, renal, cardíaco), cuyo único abordaje posible sea el trasplante.

El problema es especialmente acuciante en el caso de la hepatopatía crónica por los virus de la hepatitis B y C. Actualmente se estima que en España hay entre 60.000 a 80.000 personas coinfectadas por VIH y VHC y unas 5.000 a 10.000 personas infectadas por VIH y VHB. Aproximadamente el 5-7% de los pacientes españoles VIH positivos están coinfectados por VHB y el 45-50% lo está por VHC<sup>4-6</sup>. 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 muerte<sup>7-12</sup>. Este problema puede ser especialmente grave con el VHC ya que la progresión de la hepatopatía está acelerada en el paciente con infección por el VIH<sup>13</sup> y las tasas de respuestas al tratamiento de la infección por VHC con interferón y ribavirina son inferiores a las de los pacientes sin infección VIH<sup>14-19</sup>.

La mejoría espectacular del pronóstico de los pacientes con infección 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 tal manera que en la actualidad la infección por VIH ha dejado de ser una contraindicación formal para el trasplante<sup>20</sup>. 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 VIH y se gana experiencia en el trasplante de órganos en esta población<sup>21-26</sup>. Diferentes grupos

están trabajando para conocer la necesidad real de trasplante hepático en estos pacientes y para homogenizar criterios y actuaciones que permitan optimizar esta nueva estrategia terapéutica<sup>27,28</sup>.

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 su manejo post-trasplante. 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 del 2004, en el marco del **XI Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)**. Las líneas generales del mismo 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 Catalunya*. 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 del 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<sup>6,29</sup>, sino tan solo indicar brevemente las materias consensuadas por estos Grupos de Estudio y que fundamentalmente se centran en aspectos relacionados con la infección VIH. Nuestro objetivo no fue establecer los criterios de trasplante relacionados con la disfunción del órgano, ni tampoco dar normas estrictas sobre el manejo post-trasplante 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 a nivel local puedan establecer los protocolos específicos que faciliten la indicación de trasplante en los pacientes con infección por el VIH que lo

precisen. Finalmente, este es un campo en continua evolución y es posible que las indicaciones de trasplante o el manejo de estos pacientes puedan cambiar a medida de que se generen más evidencias en el futuro, es por ello que este comité se compromete a realizar actualizaciones periódicas de este documento.

## **2.- CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN EN LISTA DE TRASPLANTE DE ORGANO SÓLIDO DE PACIENTES CON INFECCIÓN VIH**

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

### **2.1.- En relación con la patología de órgano que motiva el trasplante:**

Se seguirán los mismos criterios empleados en pacientes VIH negativos.

### **2.2.- En relación con la infección VIH:**

#### **2.2.1.- Criterios clínicos**

Idealmente, el paciente no debe haber padecido previamente enfermedades definitorias de sida, ya que podría existir un riesgo mayor de reactivación de éstas. Sin embargo, este consenso considera como excepciones la tuberculosis, la candidiasis esofágica y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes llamado *P. carinii*). La tuberculosis, porque en España tiene una elevada prevalencia, y a veces ocurre sin una inmunosupresión importante. Además, su recurrencia es rara en pacientes correctamente tratados. La candidiasis esofágica, porque puede ocurrir con inmunosupresión no excesivamente severa y a veces esta facilitada por el uso simultáneo de antibióticos. Además es una enfermedad sin riesgo vital y de fácil control en el caso de recurrencia. Finalmente, la neumonía por *P. jirovecii* (PCP) porque en la actualidad no es infrecuente que un episodio de PCP sea el debut de la infección por 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 es mayor de 200 células/mm<sup>3</sup> de forma sostenida<sup>30,31</sup>. En cualquiera de estos casos, el

paciente debería evaluarse una vez transcurridos 6-12 meses del episodio de PCP.

No se deben excluir del trasplante de órgano sólido los pacientes con un complejo demencia-sida en sus fases iniciales porque, con el uso de TARGA y la recuperación secundaria del sistema inmune, 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<sup>26,28,32</sup>, ya que en la actualidad con el TARGA el pronóstico ha mejorado notablemente<sup>33,34</sup>. 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 hacer 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.

### **2.2.2.- Criterios inmunológicos**

En este punto se han fijado distintas cifras mínimas de linfocitos CD4+ según se trate de un trasplante hepático o del resto de los trasplantes de órgano sólido<sup>28,35</sup>. 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 altos y buen control virológico del VIH. Por este motivo se ha acordado que la cifra de linfocitos CD4+ debe ser superior a 200 células/mm<sup>3</sup> para cualquier trasplante y mayor de 100 células/mm<sup>3</sup> en el trasplante hepático. Sin embargo, este comité considera que en el caso de que un paciente candidato a trasplante hepático haya tenido una tuberculosis, una candidiasis esofágica o una PCP, el recuento de linfocitos CD4, mientras no haya más experiencia, debería ser mayor de 200 células/mm<sup>3</sup> por el riesgo adicional de reactivación.

Estos puntos de corte son razonables, si consideramos que la mayor parte de las infecciones oportunistas aparecen en los pacientes VIH cuando la cifra de linfocitos CD4+ está por debajo de 200 células/mm<sup>3</sup><sup>36</sup>. 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 células/mm<sup>3</sup> no han tenido un mayor riesgo de infecciones oportunistas en el periodo postrasplante<sup>37-39</sup>. En el paciente VIH negativo sometido a trasplante hepático también se ha comprobado que el riesgo de infecciones oportunistas sólo está aumentado en pacientes cuya cifra de linfocitos CD4+ es inferior a 100 células/mm<sup>3</sup><sup>40</sup> y que la cifra de CD4 no influye en las tasas de rechazo ni de supervivencia<sup>41</sup>. 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 respuesta es duradera, no existe riesgo de desarrollar nuevas infecciones oportunistas.

### **2.2.3.- Criterios virológicos**

El criterio fundamental para el trasplante de órgano sólido es que el paciente tenga la posibilidad de un tratamiento antirretroviral efectivo y duradero postrasplante<sup>26,28,33,34,42</sup>.

La situación ideal es que el paciente tolere el TARGA pre-trasplante 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 ó toxicidad relacionada con los fármacos antirretrovirales<sup>10</sup> y estos deben suspenderse. En estos casos y para evitar la aparición de resistencias es mejor dejar el tratamiento antirretroviral para el periodo postrasplante; 2) hay pacientes que persisten virémicos con el tratamiento antirretroviral. En estos casos es imprescindible efectuar una prueba de sensibilidad a los antirretrovirales (pruebas genotípicas o fenotípicas de resistencias)<sup>43,44</sup> para conocer sus opciones terapéuticas reales. El equipo evaluador y los expertos en la infección por VIH valorarán si el paciente tiene un tratamiento de rescate efectivo y duradero; y 3) finalmente, hay pacientes que no tienen indicación de TARGA por ser no progresores a largo plazo (LTNP) o no tener criterios inmunológicos (linfocitos CD4+ mayor de 350 células/mm<sup>3</sup>) o clínicos<sup>42</sup> 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 periodo pretrasplante o esperar al periodo postrasplante), con el fin de tener una carga viral del VIH en plasma indetectable.

### **2.3.- 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 pre-trasplante de cualquier patología psiquiátrica que pueda estar presente. La valoración psiquiátrica será también pertinente en aquellos pacientes con antecedentes de toxicomanías (heroína, cocaína, 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 periodo libre de consumo de 2 años para heroína y cocaína<sup>45</sup> y de seis meses sin reunir los criterios para la dependencia de sustancias para otras drogas (cannabis, benzodiacepinas, drogas de diseño y alcohol)<sup>46,47</sup>.

En el caso de la heroína y la cocaína, este consenso recomienda un periodo libre de consumo de dos años, entendiéndose que estos pacientes ya estarían, en cuanto a la dependencia, en remisión total sostenida<sup>45</sup>. Ocasionalmente, se puede estimar la pertinencia de la inclusión de estos pacientes en lista de espera para trasplante antes de ese plazo de dos 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 después del trasplante<sup>48</sup>. Se deberá tener en cuenta que algunos pacientes pueden requerir pequeños cambios en la dosis de metadona después del trasplante.

El consumo de cannabis o de benzodiacepinas no debe ser por si mismo un criterio de exclusión. En el caso de las benzodiacepinas 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 seis primeros meses<sup>46,47</sup>, 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.

#### **2.4.- 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 periodo postrasplante.

### **3.- CONSIDERACIONES ESPECIALES DEL TRASPLANTE DE ORGANO SÓLIDO EN EL PACIENTE INFECTADO POR EL VIH.**

Basándonos en el apartado previo, en la complejidad de manejo 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 trasplante en pacientes VIH positivos creen un equipo multidisciplinar que esté en permanente contacto y que evalúe periódicamente en los periodos pre 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 drogodependencias y una trabajadora social.

#### **3.1.- EN EL PERIODO PRETRASPLANTE**

##### **3.1.1.- Criterios de selección del donante.**

Con respecto al tipo de donante a utilizar, en los pacientes infectados por el VIH, la mayoría de trasplantes de órgano sólido se han realizado con un órgano de cadáver<sup>27,35,37-39,49</sup>. En los últimos años y como consecuencia de que ha aumentado la demanda de órganos, se ha incrementado el trasplante de donante vivo-relacionado<sup>50,51</sup>. 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 co-infectados por el VIH y el VHC, es probable que la evolución de la re-infección 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 cadáver<sup>52</sup>. Además, esta técnica no está exenta de complicaciones en los donantes, que tienen una morbilidad de hasta un 15% y una mortalidad de, por lo menos, un 0,2%<sup>53</sup>. 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 los que reciben uno de cadáver<sup>54</sup>. Sin embargo, hay poca información en este escenario con respecto a la evolución de los pacientes co-infectados VIH-VHC<sup>29</sup>. Por 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 VIH como donantes. Esta posibilidad no debe ser admitida, ya que existe la posibilidad de re-infección por el VIH tras el trasplante y que ésta pueda ser más virulenta o generar nuevos problemas de resistencia.

### **3.1.2.- Evaluación infectológica pretrasplante de donante y receptor.**

En general recomendamos seguir las recomendaciones GESITRA-SEIMC para pacientes no infectados por el VIH <sup>55,56</sup>.

### **3.1.3.- Tratamiento antirretroviral**

El paciente que está en una situación de enfermedad terminal y que precisa ser transplantado tiene con frecuencia muchas dificultades para llevar correctamente la terapia antirretroviral. Este problema es habitual en pacientes con hepatopatía crónica descompensada, en los cuales es frecuente la necesidad de suspensión del TARGA debido a las complicaciones hepáticas que tienen o a la hepatotoxicidad secundaria al tratamiento antirretroviral<sup>10</sup>. Esto condiciona un peor control de la infección 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 de VIH indetectable a pesar de TARGA es aconsejable la realización de pruebas de resistencia a los

antirretrovirales<sup>43,44</sup> para asegurarnos de que existen opciones válidas en el periodo postrasplante. Las pruebas deben realizarse mientras el paciente toma el tratamiento antirretroviral 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.

### **3.1.4.- 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 VIH el problema se agrava, ya que, una vez que la hepatopatía se descompensa la supervivencia es mucho menor que en el paciente VIH negativo<sup>57,58</sup>. En un estudio realizado por Miró y colaboradores, los pacientes con infección 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 coincidían ambos factores la supervivencia era de 4 meses<sup>57</sup>. Otro estudio similar<sup>58</sup> encontró una supervivencia muy baja (inferior a 9 meses) en los pacientes con infección por el VIH tras el primer episodio de descompensación hepática. En este trabajo la supervivencia fue similar al comparar el periodo pre-TARGA y el periodo TARGA. Otros grupos españoles han comunicado recientemente datos similares<sup>59,60</sup>. Recientemente García-García y colaboradores 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 mono infectada por el VHC<sup>61</sup>. La supervivencia al año, dos y cinco años para ambas poblaciones fue del 54%/74%, 40%/61% y 25%/44%, respectivamente<sup>61</sup>.

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, ictericia.

Asimismo, se deberían valorar a los pacientes que desarrollen un hepatocarcinoma sobre su cirrosis.

### **3.1.5.- Aspectos éticos**

El trasplante de órganos en los pacientes infectados por el VIH aún plantea problemas éticos no resueltos en su totalidad<sup>62</sup>. 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 VIH no está considerada una contraindicación absoluta para el trasplante, hay quien plantea que es una situación aún experimental y que no tiene porqué 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 condiciones<sup>62</sup>.

## **3.2.- EN EL PERIODO POSTRASPLANTE**

### **3.2.1.- 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 co-infectados 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 se inicie la alimentación oral del paciente. La pauta a utilizar será individualizada, pero en general sujeta a las recomendaciones generales de tratamiento antirretroviral del adulto<sup>42</sup>. 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<sup>6,29,42</sup>.

### 3.2.2.- Interacciones farmacológicas entre el tratamiento antirretroviral y los fármacos inmunosupresores

En la **tabla 2** se enumeran los principales inmunosupresores utilizados en los pacientes transplantados. No existen pautas específicas para los pacientes VIH, y cada centro puede emplear las mismas pautas que para pacientes VIH negativos. En algunos estudios, las tasas de rechazo agudo en los pacientes infectados por el VIH han sido superiores a la población VIH negativa. Se desconoce cual es la causa de este fenómeno, que es especialmente llamativo en el caso del trasplante renal<sup>29</sup>.

Muchos fármacos inmunosupresores y antirretrovirales tienen interacciones farmacológicas que pueden ser en ocasiones muy relevantes desde el punto de vista clínico<sup>42,63-70</sup>. La ciclosporina A, el tacrolimus y el sirolimus se metabolizan en el hígado mediante el citocromo P-450, mientras que el micofenolato mofetil se glucuronida a nivel hepático. Los antirretrovirales pueden actuar como inhibidores o como inductores de estos sistemas enzimáticos. Cuando actúan como inhibidores aumentan las concentraciones de los inmunosupresores y pueden condicionar toxicidad. En cambio cuando actúan como inductores, disminuyen sus niveles, pudiendo provocar rechazo. Es importante por ello, conocer bien las posibles interacciones y monitorizar estrechamente los niveles plasmáticos de inmunosupresores. La inducción enzimática es un proceso lento, que habitualmente requiere días o semanas. En cambio la inhibición enzimática es rápida, produciéndose en horas y causando efectos inmediatos.

Los inhibidores de proteasa actúan fundamentalmente como inhibidores de la CYP3A (un componente del citocromo P-450), incrementando los niveles en sangre de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus. El ritonavir es, entre los inhibidores de proteasa, el de mayor potencia inhibidora, y aunque ahora no se utiliza solo, potencia la mayoría de inhibidores de la proteasa<sup>68</sup>. Existen ensayos de farmacocinética con nelfinavir y ciclosporina, que han demostrado como el uso simultaneo de ambos fármacos aumenta el área bajo la curva de la ciclosporina, precisando un ajuste de dosis (generalmente se precisa bajar la dosis de ciclosporina a un 25% de la dosis habitual). Los niveles de nelfinavir aumentan de forma precoz, pero posteriormente se estabilizan y no hay que cambiar su dosificación<sup>66,70</sup>. De forma general podemos concluir que, en el caso de usar

inhibidores de proteasa dentro del régimen antirretroviral, hay que bajar las dosis de ciclosporina, tacrolimus y sirolimus, y monitorizar cuidadosamente sus niveles. Es importante insistir al paciente de la importancia que tiene el cumplimiento correcto de los tratamientos, ya que abandonos de medicaciones o modificaciones no controladas pueden ser peligrosas<sup>35,38</sup>.

Los antirretrovirales inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos tienen también problemas de interacciones con los inmunosupresores, aunque en general de más fácil manejo<sup>67,69,70,71</sup>. Tanto la nevirapina como el efavirenz son inductores del citocromo CYP3A (la nevirapina también del CYP2B) y esto condiciona una disminución de los niveles de inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus y sirolimus). Esta interacción tiene una expresión lenta (en días o semanas) y obliga también a monitorizar los niveles de los fármacos utilizados. Los niveles de nevirapina, en los estudios farmacocinéticos existentes, apenas se modifican en presencia de estos inmunosupresores<sup>71</sup>.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y de los nucleótidos tienen pocas interacciones farmacológicas. *In vitro*, el micofenolato mofetil antagoniza el efecto antiviral del AZT y del d4T por inhibición de la timidin quinasa. En cambio, aumenta los efectos del ddI, del abacavir y del tenofovir, mediante la inhibición por parte de su metabolito, el ácido micofenólico, de una enzima intracelular involucrada en la síntesis de dGPT<sup>72</sup>.

Hay descritos casos de toxicidad severa con el tratamiento antirretroviral en pacientes postrasplante<sup>73</sup>. Aunque esta posibilidad no justifica retrasar la reintroducción de TARGA tras el trasplante, si que hace aconsejable seleccionar los fármacos con menor potencial hepatotóxico<sup>42,74</sup> y nefrotóxico<sup>29,42</sup>. Dada la rapidez con que se introducen nuevos fármacos antirretrovirales e inmunosupresores generando la aparición de interacciones desconocidas se recomienda consultar frecuentemente bases actualizadas de interacciones (<http://www.interaccionesHIV.com>)<sup>70</sup>.

### **3.2.3.- Efecto del trasplante y de la inmunosupresión asociada a éste sobre la infección VIH**

Uno de los temores clásicos al plantearse el trasplante de órganos en el paciente VIH positivo era que el tratamiento inmunosupresor pudiera favorecer la



progresión a sida y a muerte relacionada, empeorando el pronóstico de estos pacientes. Es cierto que la azatioprina se ha asociado con un aumento de la replicación del VIH *in vitro* y que el uso de corticoides contribuye a exacerbar las infecciones oportunistas. El empleo de los anticuerpos antilinfocitarios también se ha asociado a una exacerbación del VIH. Sin embargo, la experiencia acumulada hasta la actualidad sugiere que el uso de la pauta de inmunosupresión estándar utilizada en el trasplante de órgano sólido, no aumenta la susceptibilidad a padecer infecciones o neoplasias oportunistas en el paciente con infección por el VIH, habiendo incluso evidencias de lo contrario<sup>23,26,39,75,76</sup>. Ciertos inmunosupresores, como la ciclosporina A y el tacrolimus, pueden mejorar el control del VIH mediante la inhibición de la síntesis de interleuquina 2 y por tanto de la replicación de las células T dependiente de ella<sup>26,77</sup>. También se ha demostrado que estos fármacos, al igual que el micofenolato mofetil, pueden inhibir directamente la replicación del VIH<sup>24,26,78,79</sup>. El micofenolato mofetil inhibe la transcriptasa inversa del VIH, inhibiendo la replicación viral<sup>80</sup>. Otras evidencias 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 VIH; y 3) los inmunosupresores condicionan una disminución de la expresión de la molécula CD4 y de la apoptosis en las células infectadas por VIH<sup>79</sup>.

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

### **3.2.4.- Infecciones oportunistas y tumores**

No existen evidencias de que el paciente con infección por el VIH tenga un mayor riesgo de padecer infecciones oportunistas o tumores tras el trasplante<sup>26,39</sup>. Por tanto, se deben seguir las mismas pautas de profilaxis utilizadas en el paciente VIH negativo. Todos los pacientes deben recibir profilaxis para evitar la PCP<sup>81</sup>. 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 zoster, citomegalovirus, Epstein-Barr, virus herpes humano 6 y virus herpes humano 8) y del papilomavirus humano ya que pueden modificar la

inmunosupresión y jugar un papel importante en el desarrollo de tumores y en el rechazo del injerto<sup>26,28</sup>.

### **3.2.5.- Recidiva de la infección por VHC**

El manejo de la recidiva del VHC dependerá del tipo de trasplante de órgano sólido ya que tienen un manejo diferente.

En el trasplante hepático, la recidiva del VHC es universal, independientemente de si el paciente está infectado o no por el VIH<sup>23,37,39,71,82-85</sup>. En la actualidad se desconoce si la evolución de ésta va a ser peor en el paciente infectado por el VIH que en el paciente VIH negativo<sup>37</sup>. Tampoco existe suficiente experiencia acerca de la eficacia y seguridad del tratamiento con interferón y ribavirina en los pacientes trasplantados co-infectados por el VIH y el VHC<sup>86</sup>. Además, se debe tener en cuenta las posibles interacciones entre los fármacos antirretrovirales y el interferón y la ribavirina<sup>86</sup>.

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 co-infectados por el VIH y el VHC<sup>87</sup>: 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 post-trasplante 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 negativamente 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; y 4) estudios post-trasplante demuestran que la negativización del ARN-VHC pre-trasplante no solamente se acompaña de un mejor curso de la hepatopatía crónica, sino también de una menor incidencia de enfermedades glomerulares post-trasplante. Para el manejo de la coinfección por el VHC se seguirán las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Infecciones Virales en Hemodiálisis de la Sociedad Española de Nefrología<sup>87</sup>.

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.

### **3.2.5.1.- Interacciones entre interferón y los fármacos antirretrovirales**

No hay descrita ninguna interacción significativa entre el interferón y los fármacos antirretrovirales. Ha sido mencionada la posibilidad de potenciación de la neurotoxicidad del efavirenz y del interferón en caso de su administración conjunta<sup>42,86</sup> y también podría incrementarse el riesgo de mielotoxicidad al administrarse conjuntamente zidovudina e interferón<sup>42,86</sup>.

### **3.2.5.2.- Interacciones entre la ribavirina y los fármacos antirretrovirales**

Los principales problemas los plantea la combinación de ribavirina y otros análogos de nucleósidos utilizados en el tratamiento del VIH<sup>42,86</sup>. La ribavirina es un análogo de guanosina que disminuye *in vitro* la fosforilación necesaria para la actividad antiviral intracelular de la zidovudina (AZT)<sup>88</sup> y de la estavudina (d4T). Sin embargo, no se ha documentado relevancia clínica de dicha interacción. Con la didanosina (ddl) y con el abacavir la interacción es la contraria: la ribavirina, aumenta la fosforilación de dichos fármacos, aumentando de forma paralela sus niveles y por tanto su toxicidad<sup>89</sup>. La combinación con la que se han descrito más problemas es con ddl-ribavirina<sup>42,86</sup>. Existe un aumento del riesgo de toxicidad mitocondrial de hasta cinco veces en pacientes que reciben de forma simultánea estos dos fármacos<sup>90,91</sup>. Se han producido hiperlactatemias sintomáticas con o sin pancreatitis, en algunos casos con resultado de muerte. La FDA tras el acumulo de casos descritos ha recomendado evitar su asociación.

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

También se ha descrito una pérdida excesiva de peso en pacientes coinfectados cirróticos tratados simultáneamente con interferón y ribavirina y TARGA (fundamentalmente con d4T), como una expresión más de toxicidad mitocondrial<sup>92</sup>.

Finalmente, la zidovudina puede potenciar la anemia inducida por la ribavirina<sup>42</sup>.

### **3.2.6.- Recidiva de la infección por VHB**

La recurrencia de la infección por VHB es muy elevada en los pacientes con marcadores de replicación activa (detección del Ag HBe y/o del ADN del VHB) antes del trasplante y conlleva un aumento significativo de la mortalidad<sup>93,94</sup>. Por ello, la mayoría de los grupos exige la negativización del ADN del VHB antes de incluir a un paciente en 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 VIH negativo, inmunoglobulina específica frente al VHB junto con lamivudina. Esta pauta es por regla general muy eficaz, haciendo que el problema de la reinfección por VHB sea inusual y condicionando un mejor pronóstico comparado con los transplantados por VHC<sup>85</sup>. El adefovir y el tenofovir han demostrado su utilidad frente al VHB y podrían ser utilizados en casos de resistencia a lamivudina<sup>95</sup>. En el paciente VIH positivo que precisa de terapia antirretroviral y tiene una infección crónica por VHB puede usarse, dentro de la triple terapia para el VIH, la lamivudina y el tenofovir<sup>42,95,96</sup>. Finalmente, es importante recordar que si hay cambios del tratamiento antirretroviral en los pacientes coinfectados por el VIH y 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 casos<sup>95</sup>.

## **4.- CONCLUSIONES**

Los expertos en la infección por VIH en particular y las infecciones en los transplantados en general y del trasplante de órgano sólido de este Grupo de Trabajo consideran que en la actualidad el trasplante de órgano sólido es un tratamiento perfectamente admisible en los pacientes con infección por el VIH con una disfunción terminal de dicho 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 VIH negativos y que es posible controlar la infección

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

## **5.- ADDENDUM**

A fecha de 1 de Marzo del año 2005 se han efectuado en España 35 trasplantes hepáticos en 34 pacientes infectados por el VIH (ocho de ellos publicados)<sup>97-100</sup>, seis trasplantes renales (uno de ellos publicado)<sup>101</sup> y ningún trasplante cardíaco.

## 6.- BIBLIOGRAFÍA

1. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE. The problem of human immunodeficiency virus (HIV) infection and transplantation. *Transplant Int* 1988; 1: 36-42.
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatients Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
3. Detels R, Tarwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA, Muñoz A. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2001; 15: 347-355.
4. Soriano V, Miró JM, García-Samaniego J, Torre-Cisneros J, Núñez M, Del Romero J, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat.* 2004; 11(1):2-17.
5. González J, Guerra L y Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones sobre las hepatitis virales en pacientes infectados por el VIH. Coinfección por el VIH y virus de las hepatitis A, B y C en pacientes adultos. Revisión y recomendaciones de GESIDA/PNS. En: *Terapia Antirretroviral y Enfermedades Asociadas al VIH (2000-2002)*. Documentos de Consenso de Gesida. Madrid: Doyma, 2002; 173-225.
6. 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(9):529-38.
7. Pouplana M. Morbilidad y mortalidad asociadas a hepatopatía crónica viral en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Bar)* 1995; 104: 641-44.
8. 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: 150-154.

9. 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.
10. 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.
11. 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: 492-497.
12. Camino X, Iribarren JA, Arrizabalaga J, Rodríguez F, Von Wichmann AM. Causes of mortality among patients infected with the human immunodeficiency virus in the era of high active antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 85-86.
13. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.
14. Pérez-Olmeda M, Núñez M, Romero M, González J, Castro A, Arribas JR, et al. Pegylated IFN- $\alpha$ 2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2003, 17: 1023-28.
15. Moreno L, Quereda C, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Antela A, Casado JL, et al. Pegylated interferon  $\alpha$ 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004; 18: 1-7.
16. 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(23):2839-48.
17. 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.
18. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-Garcia 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(5):438-50.
19. Laguno M, Murillas J, Blanco JL, Martinez E, Miquel R, Sanchez-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 Sep 3;18(13):F27-36.
  20. Policies & Bylaws. Alexandria, Va.: United Network for Organ Sharing, 2001 (<http://www.unos.org/policiesandbylaws/bylaws.asp?resources=true>) [Consulta: 30 de Diciembre de 2004].
  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: 1187-1191.
  22. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-Organ Transplantation in HIV-Infected patients. *N Engl J Med* 2002; 347: 284-287.
  23. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, Srinivasan P, Muiesan P, Wendum J, et al. Liver transplantation in adults coinfectd with HIV. *Transplantation* 2001; 72: 1684-1688.
  24. Kuo PC, Stock PG. Transplantation in the HIV+ patient. *Am J Transplant* 2001; 1: 13-17.
  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: 1189-1204.
  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: 2119-2121.
  28. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003; 75: 425-429.
  29. Trullás JC, Miró JM, Barril G, Ros S, Burgos FJ, Moreno A et al. Trasplante renal en pacientes con infección por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 (en prensa).



30. Lopez JC, Miró JM, Peña JM, Podzamczer 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: 159-167.
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: 168-174.
32. Roland ME, Havlir DV. Responding to organ failure in HIV-infected patients. *N Engl Med* 2003; 348: 2279-2281.
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: 566-570.
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: 114-123.
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):S39-S53.

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: 501-502.
41. Rimola A, Cuervas-Mons V, Clemente G, Quiroga J, Andreu H, Martorell J et al. Prospective, multicenter study comparing two immunosuppressive regimes 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, Miro 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(10):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 Infec 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. 1ª Edición. Texto revisado. Barcelona. Masson 2002: 218-225.
46. Yates W, Martin M, LaBrecque D, Hillebrand D, Voigt M, Pfab D. A model to examine the validity of the 6-month abstinence criterion for liver transplantation. *Alcohol Clin Exp Res* 1998; 22: 513-517.
47. Neuberger J. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002; 36: 130-137.
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; 3:1273-1277.

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, Massaguer 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, Hoofnagle JH. 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, Lesanpezesheki 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;112:711-715.
56. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Pérez-Sáenz JL, Torre-Cisneros J. Grupo de Estudio de Infecciones en Transplantados (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: 448-461.
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. En: 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, IL. 2001. Abstract 577.
58. Quereda C, Moreno L, Moreno ME, Rivero M, Diz S, Bermudez ME, et al. Impact o highly active antirretroviral therapy (HAART) in the natural history

- of decompensated liver cirrhosis in HIV-infected patients. En: 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology. Chicago, IL 2001; 311. Abstract I-204
59. Santín M, Shaw E, Euba G, Gudiol C, Lopez C, Xiol X, et al. Clinical Characteristics and Outcome of Spontaneous Bacterial Peritonitis (SBP) in Cirrhotic Patients with HIV Infection. En: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Chicago, IL 2003; 329. Abstract H-1921
60. Von Wichmann MA, Arévalo S, Zapata E, Rodríguez-Arrondo F, Arrizabalaga J, Iribarren JA et al. Survival in HIV+ Patients with Viral Hepatitis after Ascites has developed. En: 43rd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology Chicago, IL 2003; 496. Abstract V-782.
61. García-García JA, Merchante N, Macias J, Arizcorreta-Yarza A, Girón-González JA, Aguilar-Guisado M et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA. 2005. Abstract 948.
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: 1773-1778.
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; 8:841-845.
64. Brinkman K, Huysmans F, Burger DM. Pharmacokinetic interaction between saquinavir and cyclosporine. *Ann Intern Med* 1998; 129:914-915.
65. Paterson DL, Singh N. Interactions between tacrolimus and antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1430-1440.
66. Jain AK, Venkataramanan R, Fridell JA, Gadomski M, Shaw LM, Ragni M, et al. Nelfinavir, a proteasa inhibitor, increases sirolimus levels in liver transplantation patient: a case report. *Liver Transpl* 2002; 8: 838-840.

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(7):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. Accesible en: <<http://www.interaccioneshiv.com/>> [Consulta: 30 de Diciembre de 2004].
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: 370-375.
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: 45-49.
73. Vennarecci G, Ettore 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: 159-161.
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: 1113-1114.
76. Gow PJ, Mutimer D. Liver transplantation for an HIV-positive patient in the era of high active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15: 291-292.

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: 331-340.
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: 423-434.
80. Chapuis A, Rizzardì P, D'Agostini C, Attinger A, Knabenhans C, Fleury S, et al. Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med*. 2000; 6:762-68.
81. Berenguer J, Laguna F, Lopez-Aldeguer 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: 525-527.
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: 101-108.
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: 239-247.
85. Norris S, Taylor C, Muiesan P, Portmann BC, Knisely AS, Bowles M, et al. Outcomes of liver transplantation in HIV-infected individuals: the impact of HCV and HBV infection. *Liver Transpl*. 2004; 10:1271-8.
86. Laguno M, Sanchez-Tapias JM, Murillas J, Fornis X, Blanco JL, Martinez 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, Gonzalez Parra E, Alcazar R, Arenas D, Campistol JM, Caramelo C, et al. Guidelines on hemodialysis-associated viral infections. *Nefrología*. 2004;24 Suppl 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: 1376-1379.
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: 21509-21514.
90. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001; 357: 280-281.
91. Salmon-Ceron D, Chauvelot-Moachon L, Abad S, Silbermann B, Sogni P. Mitochondrial toxicity effects and ribavirin. *Lancet* 2001; 357: 1803-1804.
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, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-1847.
94. Angus PW. Review: hepatitis B and liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 217-223.
95. Nunez M, Garcia-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 Coinfected 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. Gonzalez Alonso R, Barcena R, Blesa C, Garcia 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, Fortun J, Quereda C, Moreno A, Perez-Elias MJ, Martin-Davila 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.



## 7. - TABLAS

**Tabla 1. Criterios de trasplante de órgano sólido (TOS) dependientes de la infección por el VIH<sup>a</sup>.**

### **A. Pacientes infectados por el VIH sin criterios de TARGA.**

- Cifra de linfocitos CD4 > 350 céls/ mm<sup>3</sup>.

### **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 *P. jirovecii*.
- Tener una cifra de linfocitos CD4 > 200 céls/mm<sup>3</sup> o, en el caso del trasplante hepático, tener una cifra de linfocitos CD4 > 100 céls/mm<sup>3</sup> (b).
- Tener una carga viral plasmática (RNA VIH-1) indetectable (<50 copias/mL) en el momento del trasplante o tener opciones terapéuticas para la infección por VIH efectivas y duraderas para el período postrasplante.

### **C. Criterios generales y en relación con la conducta de riesgo:**

- Abstinencia a drogas (heroína, cocaína) durante al menos 2 años.
- No consumo de alcohol durante al menos 6 meses.
- Evaluación psicológica/psiquiátrica favorable.
- Comprender la técnica y las obligaciones que el TOS comporta.
- Tener estabilidad social
- En mujeres, no estar embarazada.

(a) Si un paciente incluido en lista deja de cumplir los criterios anteriormente citados se excluirá temporalmente y se incluirá nuevamente cuando los cumpla.

(b) En caso de haber tenido tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por *P. jirovecii* *deberan tener* una cifra de linfocitos CD4 >200 céls/mm<sup>3</sup>.

TARGA= Tratamiento antirretroviral de gran actividad.

**Tabla 2. Inmunosupresores utilizados en el trasplante de órgano sólido.**

|   |
|---|
| <b>Glucocorticoides</b>   |
| <b>Agentes antilinfoproliferativos</b><br>Azatioprina<br>Micofenolato mofetil   |
| <b>Inhibidores de la calcineurina</b><br>Ciclosporina A<br>Tacrolimus   |
| <b>Otros</b><br>Anticuerpos anti-linfocitarios policlonales<br>Anticuerpos anti-linfocitarios monoclonales (OKT 3)<br>Anticuerpos monoclonales anti-receptor de IL-2<br>Sirolimus |

## 8.- 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, JA Iribarren, R. Rubio y S. Moreno; **Grupo de Estudio Infecciones en Trasplantados (GESITRA) de la SEIMC:** M. Montejo, G. Rufí, A. Moreno, J. Fortún, A. Pahissa, JM Cisneros, J.Torre-Cisneros; **Comisión de la "Guía de Actuación ante Enfermedades Víricas en Hemodiálisis" de la Sociedad Española de Nefrología:** G. Barril, JM Campistol; **Sección de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante de la Sociedad Española de Cardiología:** Drs. M. Crespo y L. Alonso-Pulpón; **Miembros de la Sociedad Española de Gastroenterología y Hepatología:** Drs. A. Rimola, V. Vargas, X Xiol A. Valdivieso, R. Bárcena y R. Bañares; **Miembros de la Sociedad Española de Trasplante Hepático:** Drs. 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:** Dra. A. Mazuecos; **Miembros de la Sociedad Española de Urología:** Dr. FJ Burgos; **Programa para la Prevención y la Asistencia del Sida en Cataluña:** J. Colóm, A. Giménez y E. Buirá; **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 los Drs. JC García-Valdecasas, JL Blanco, N. de Benito, J. Blanch, J. Mallolas, M. Monrás, E. Roig, FJ Pérez-Villa, CA Mestres, F. Oppenheimer, D. Paredes y a la Sra. C. Lanaspá del **Hospital Clínic de Barcelona.**

## **9.- 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.