

Trasplante hepático en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

A. Rafecas^a, G. Ruff^b, J. Figueras^a, J. Fabregat^a, E. Ramos^a, X. Xiol^a, J. Torras^a, L. Lladó^a y T. Serrano^c

^aUnidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

^bServicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

Hasta hace unos pocos años la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se consideraba una contraindicación para el trasplante de órgano sólido, debido a la incapacidad de controlar la replicación vírica en pacientes que recibieran tratamiento inmunodepresor para evitar el rechazo del injerto¹, con el riesgo potencial de progresión de la infección por el VIH, aparición de infecciones oportunistas y desarrollo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). El pronóstico de los pacientes infectados por el VIH cambió radicalmente a partir del año 1996 con el uso generalizado de los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA), que han disminuido de forma significativa la mortalidad y las infecciones oportunistas^{2,3}. Sin embargo, la infección concomitante por los virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC), previamente poco relevante en estos pacientes, asumió de manera progresiva una mayor importancia. La incidencia de coinfección varía de unas áreas a otras, pero en España más de un 60% de los pacientes infectados por el VIH lo están también por el VHC, lo que representa entre 60.000 y 80.000 personas, y entre 5.000 y 10.000 están coinfectados por el VIH y VHB (el 5-10% de los infectados por el VIH)⁴. La evolución de los pacientes coinfectados por el VIH y el VHB o VHC está determinada por una progresión rápida hacia la cirrosis hepática, con descompensaciones y desarrollo de enfermedad hepática terminal, que es causa de muerte en un porcentaje cercano al 30% en una cohorte de pacientes de nuestro medio⁵. Por ello, dado que actualmente la replicación del VIH está bien controlada y que la incidencia de infecciones oportunistas ha disminuido, debería cambiar el planteamiento terapéutico de los pacientes infectados por el VIH con enfermedades hepáticas, renales o cardíacas terminales.

Es evidente que el trasplante de órganos sólidos, riñón e hígado, ha logrado unos resultados que hace unos años

eran difíciles de esperar: alrededor del 80% de supervivencia a los 3 años tanto en trasplante hepático como renal en el registro del año 2002 de la UNOS (United Network for Organ Sharing)⁶. En España, según datos de la Organización Nacional de Trasplantes, de los trasplantes hepáticos realizados entre 1991 y 2002 la supervivencia actuarial a los 3 años era del 61% para los trasplantes practicados por fallo hepático agudo, del 69% para el hepatocarcinoma y entre el 75 y el 81% para las cirrosis, las enfermedades metabólicas y las colestásicas sin cáncer. Estos excelentes resultados, aparte de consolidar el trasplante hepático, han significado un aumento progresivo de la demanda y entrada de pacientes en lista de espera, que ha pasado de 743 en 1993 a 2.000 en el año 2003, incrementándose el número de trasplantes de 496 a 1.037.

TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA ERA PRE-TARGA

Antes de la aparición del TARGA, la evolución de los pacientes infectados por el VIH que recibían trasplante hepático era en general decepcionante por la progresión de la infección y el desarrollo del sida. Había 2 situaciones diferentes: *a*) la de los pacientes con infección por el VIH ya conocida, en los que se consideró la realización del trasplante hepático con o sin inmunodepresión exógena⁷, dada su situación de inmunodepresión basal, y *b*) la de los pacientes a los que se les transmitió la infección por medio del injerto o de transfusiones sanguíneas. Excepto en estos últimos, en los que algunos pocos casos tuvieron una evolución favorable, la mayoría desarrollaba rápidamente infecciones oportunistas y fallecía en un intervalo corto de tiempo⁸⁻¹⁰.

TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA ERA TARGA. EXPERIENCIA INTERNACIONAL

La consolidación del TARGA representó que diversos grupos de trasplante hepático y renal iniciaran programas específicos en Estados Unidos, Inglaterra y Francia. Los resultados iniciales en algunos casos fueron desalentadores,

Correspondencia: Dr. A. Rafecas.

Unitat de Trasplantament Hepàtic. Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: arafecas@csu.scs.es

especialmente en el trasplante hepático en los pacientes coinfectados por el VHC¹¹. En uno de los estudios, de los 23 trasplantes hepáticos en pacientes infectados por el VIH, reunidos por 4 grupos americanos y uno inglés, 7 fallecieron –todos ellos presentaban infección por el VHC–, con una media de supervivencia de 15 meses (extremos: 1-49), y la mortalidad estuvo relacionada con la intolerancia al TARGA¹². Por otra parte, en un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos que recogía 10 casos de trasplante hepático y 13 renales hubo 2 fallecimientos (uno del grupo hepático y otro del renal), con una media de seguimiento de 307 días¹³. Progresivamente se han ido publicando cada vez mejores resultados a corto y medio plazo. En ocasiones se trata de casos esporádicos en pacientes con hemofilia, con donante cadáver o con donante vivo^{14,15}. En Francia se inició un programa de trasplante hepático en pacientes coinfectados por el VIH y VHC, apoyado por la Agencia Francesa de Investigación sobre el sida. Hasta diciembre de 2002 habían entrado en el programa 11 casos, con una media de seguimiento de 18 meses, 3 pacientes habían fallecido a los 4, 11 y 19 meses postrasplante, respectivamente, y 7 de los supervivientes tenían una buena calidad de vida. Se utilizó no sólo el donante cadáver sino también el trasplante dominó y el de donante vivo^{16,17}.

Los datos iniciales de un estudio multicéntrico norteamericano sobre trasplante hepático y renal en estos pacientes demuestran una supervivencia al año similar a la de los pacientes no infectados por el VIH. Los criterios de inclusión son, desde el punto de vista de la enfermedad hepática y renal, los mismos que en los pacientes sin infección por el VIH y, por lo que respecta a la infección por el VIH, se establecen los siguientes: recuento de CD4 mayor de 200 células/ μ l para el trasplante renal y de 100 células/ μ l para el trasplante hepático; carga vírica indetectable en el momento del trasplante; no haber padecido infecciones oportunistas y buena tolerancia al tratamiento antirretroviral con excepción de los pacientes con hepatopatía, que deben interrumpir el tratamiento por hepatotoxicidad, pero siempre que pueda predecirse una completa respuesta virológica postrasplante. Las contraindicaciones incluyen el estar diagnosticado de sida, historia de cáncer, excepto el carcinoma basocelular tratado o el carcinoma *in situ* de la región anogenital y la positividad del VHC en los candidatos a trasplante renal con criterios de cirrosis en la biopsia hepática^{18,19}.

Hay 2 trabajos recientes que recogen la experiencia de los grupos pioneros en trasplante hepático en los pacientes infectados por el VIH. En el primero²⁰ se expone la experiencia de las Universidades de Miami y Pittsburgh en 16 pacientes, 11 coinfectados por el VHC, 3 por el VHB y 2 con fallo hepático agudo, con una supervivencia actuarial a los 2 años del 80%, igual a la esperada en los no infectados por el VIH según los datos de la UNOS. La recidiva del VHC, diagnosticada clínica e histológicamente, fue del 90%. En el otro se recoge la experiencia de 24 pacientes entre 5 grupos, con mayor seguimiento y similar supervivencia a la de los pacientes sin infección por el VIH. La supervivencia a los 12 y 36 meses es, respectivamente, del 87,1 y el 72,8% en los VIH positivos y del 86,6 y el 77,9% en los negativos²¹. Finalmente, la experiencia de la

Universidad de California, con 9 trasplantes hepáticos, 14 renales y uno combinado hepatorrenal, es asimismo esperanzadora, pues con un seguimiento medio de 480 días la supervivencia es del 90% en los trasplantados hepáticos y del 93% en los renales. Sin embargo, se describe un índice alto de rechazo renal (73%)²².

TRASPLANTE HEPÁTICO EN LA ERA TARGA. EXPERIENCIA NACIONAL

A principios de 1999, en España, el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y la Organización Nacional de Trasplantes impulsaron un estudio piloto de casos para realizar trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH con enfermedad hepática terminal. Con ello se cambió la normativa sobre trasplante hepático y la infección por el VIH dejó de considerarse una contraindicación absoluta para el trasplante hepático. El protocolo inicial, basado en los datos preliminares de la bibliografía y los conocimientos de la evolución de la infección por el VIH en la era TARGA, contemplaba como criterios de inclusión desde el punto de vista de la enfermedad hepática los mismos que en los pacientes sin infección por el VIH. En cuanto a criterios virológicos, se exigía ausencia de sida, una cifra de CD4 nunca inferior a 200 células/ μ l, una carga vírica indetectable y una cifra de CD4 en el momento del trasplante superior a 350 células/ μ l. Por lo que respecta a la drogadicción, se requería que el paciente tuviera una abstinencia de alcohol y de drogas de al menos 6 meses y 2 años, respectivamente, no precisando programa de deshabituación. El estudio incluía también la introducción del tratamiento con interferón y ribavirina cuando se produjera la recidiva del VHC.

Progresivamente se introdujo una serie de modificaciones. Por ejemplo, se consideró que la carga vírica indetectable no era imprescindible para evaluar al paciente (con frecuencia se ha de interrumpir el tratamiento antirretroviral durante un episodio de descompensación de la cirrosis o ante una hemorragia digestiva), pero sí cuando entrase en lista de espera y en el momento del trasplante; lo más importante era que tuviera opciones terapéuticas válidas, evitando la aparición de resistencias. Por otra parte, puesto que los pacientes con cirrosis hepática presentan con frecuencia leucopenia y, por tanto, linfopenia, se decidió incluir a pacientes con cifras de CD4 entre 100-200 células/ μ l, siempre que el porcentaje fuera superior al 20%, y el estar en programa de deshabituación con metadona dejó de considerarse una contraindicación absoluta²³.

En enero de 2002 se realizó en el Hospital de Bellvitge el primer trasplante hepático en un paciente infectado por el VIH en nuestro país²⁴. Desde entonces hasta la fecha nuestro grupo ha realizado 4 trasplantes en pacientes coinfectados por el VHC, con inmunodepresión basada en basiliximab (anticuerpo antirreceptor de la interleucina 2) y ciclosporina, sin esteroides. Con un seguimiento medio de 18 meses (extremos: 10-26), los 4 pacientes están vivos, si bien 3 de ellos han presentado recidiva de la infección por el VHC y están siendo tratados con interferón y ribavirina, con buena calidad de vida²⁵. Progresivamente

te diversos grupos de trasplante hepático –7 de los 22 grupos nacionales con programa de trasplante hepático en adultos– han ido realizando trasplantes en este grupo de pacientes hasta alcanzar recientemente la cifra de 26 pacientes trasplantados, 15 en el año 2003²⁷. A diferencia de las series americanas, el 81% de los pacientes eran drogadictos, con un solo caso de hemofilia, el 81% de las cirrosis eran como consecuencia de la infección por el VHC y el 50% de las pautas de TARGA estaban basadas en efavirenz. Las pautas de inmunodepresión han sido las propias de cada grupo y siempre las mismas que las de los pacientes no infectados por el VIH. La media en lista de espera ha sido de 4 meses y la mortalidad postrasplante, con un seguimiento medio de 8 meses (extremos: 1-28), es de 2 pacientes (8%), uno por disfunción del injerto a los 3 meses y otro a los 14 meses por recidiva de la hepatitis C (tabla I).

Es evidente que es pronto para sacar conclusiones y que el estudio de casos continuará, pero estos datos demuestran que existe la necesidad de trasplante en este grupo de pacientes y que una buena parte de los grupos de trasplante hepático, integrados por cirujanos y hepatólogos, han asumido la demanda y puesto en marcha, junto con los especialistas en enfermedades infecciosas que tratan a estos pacientes, el estudio piloto de casos, modificando el protocolo al tiempo que avanzan los conocimientos acerca de la evolución de los pacientes trasplantados en otros países. Esto permitirá aportar a la comunidad científica internacional una valiosa experiencia en este campo.

Los problemas relacionados con el trasplante en este grupo de pacientes y no claramente definidos ni solucionados son: las necesidades reales de trasplante y la mortalidad en lista de espera, el riesgo de infección del personal sanitario, especialmente el quirúrgico, involucrado en su tratamiento, las interacciones medicamentosas entre los fármacos antirretrovirales y los inmunodepresores, la incidencia de rechazo agudo y su influencia en la evolución del injerto a medio y largo plazo, el tratamiento de la infección por el VHB o el VHC y, finalmente, el aspecto ético de la gestión de las listas de espera.

En primer lugar, las necesidades reales de trasplante hepático entre los pacientes infectados en nuestro país no están perfectamente definidas, aunque si se calcula que entre 8 y 10.000 pacientes infectados por el VIH tienen cirrosis hepática y alrededor de unos 3.000 tienen un grado de hepatopatía avanzada (Child-Pugh B y C) podemos hacernos una idea aproximada. En Italia se instauró el proyecto HOST (HIV Organ Sharing and Transplantation), que pretende evaluar diversos aspectos relacionados con el trasplante de órganos sólidos en los pacientes infectados por el VIH. Según los resultados preliminares por lo que se refiere al trasplante hepático, la coinfección por el VHC representó el 90%; de los 135 pacientes evaluados, solamente el 52,6% reunía los criterios de la UNOS para entrar en lista de espera; tras las exclusiones generales, tan sólo quedaban 27 pacientes (20%), y aplicando los criterios inmunológicos de la infección por el VIH de mejor pronóstico (número de CD4 superior a 350 células/ μ l y la carga vírica indetectable) serían finalmente

TABLA I. Características de los 26 casos de trasplante hepático realizados en España (enero de 2002-mayo de 2004)

Sexo	18 varones (69%)
Edad (años)*	39 (29-51)
Drogadicción	21 (81%)
Vía sexual	4 (15%)
Hemofilia	1 (4%)
Cirrosis por el VHC	21 (81%)
Child-Pugh B-C	24 (92%)
Hepatocarcinoma	2 (8%)
CD4 (células/ μ l)*	257 (110-800)
Carga viral < 200 copias/ml	25 (96%)
Tiempo en lista de espera (meses)	4 (1-12)
Donante cadáver/vivo	24/2
Seguimiento (meses)*	8 (1-28)
Mortalidad	2 (8%), a los 3 y 14 meses
Rechazo agudo	11 (42%)
Infecciones oportunistas	1 (4%) CMV
Inmunodepresión	
Basada en tacrolimus	18 (69%)
Basada en ciclosporina	8 (31%)
Sin esteroides	4 (15,5%)
Cambios de inmunodepresión	8 (31%)
Reinicio del TARGA (días postrasplante)*	7 (3-30)
Toxicidad del TARGA-suspensión	3 (12%)
Cambios en el TARGA	5 (19%)
Reinfección por el VHC	18 casos diagnosticados
Tratamiento con interferón pegilado + ribavirina	7 casos (39% de los diagnosticados)

VHC: virus de la hepatitis C; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; CMV: citomegalovirus.

*Mediana (extremos).

aceptados en lista tan sólo 5 pacientes²⁸. Aspecto importante a tener en cuenta es que las posibilidades de llegar a recibir un trasplante hepático son menores en esta población, ya que el índice de mortalidad en lista de espera es considerablemente mayor que el de la población no infectada por el VIH (puede superar el 50% dependiendo de la lista de espera de cada grupo y región).

El riesgo de infección para el personal sanitario directamente relacionado con el acto del trasplante –cirujanos y enfermeras–, aunque mínimo, no es nulo y, evidentemente, dependerá de diversos factores, de los cuales el más importante es la carga vírica del VIH, que debería ser indetectable, aunque algunos grupos de Estados Unidos no lo consideran imprescindible y aceptan pacientes con carga vírica detectable, siempre que tengan una buena opción terapéutica posterior al trasplante. En caso de inoculación accidental es recomendable la profilaxis postexposición, con el mismo tratamiento antirretroviral que recibe o recibirá el paciente para reducir al mínimo el riesgo de infección²⁹.

Las interacciones entre el tratamiento antirretroviral y los fármacos inmunodepresores, especialmente los anticalcineurínicos, ciclosporina y tacrolimus, son bien conocidas³⁰. Son especialmente importantes con los inhibidores de las proteasas, menos con los no análogos de nucleósidos y poco valorables con los análogos de nucleósidos y de los nucleótidos¹⁶. Los inhibidores de las proteasas, al actuar fundamentalmente como inhibidores enzimáticos del citocromo P-450, aumentan las concentraciones de los anticalcineurínicos, por lo que será necesario monitorizar cuidadosamente las concentraciones de los fármacos y, si el paciente recibe inhibidores de las proteasas, reducir las dosis para evitar toxicidad³¹.

La incidencia de rechazo en los pacientes infectados por el VIH es superior a la de los no infectados¹⁸⁻²¹. En nuestro medio alcanza cifras superiores al 40%²⁷, aunque no parece influir en la supervivencia a corto y medio plazo del injerto. No existe una explicación clara, pero probablemente influye la dificultad de encontrar las concentraciones adecuadas de los fármacos inmunodepresores que eviten el rechazo y no produzcan toxicidad. Además, es difícil sacar conclusiones del análisis de la bibliografía, ya que las pautas de inmunodepresión son diferentes en cada hospital y hay pocos casos en cada centro. En nuestra experiencia inicial, el hecho de no recibir esteroides no ha significado un problema y sólo ha habido un caso de rechazo agudo²⁵. La coinfección por el VHB se trata generalmente con lamivudina, aunque existe el riesgo de resistencia, ya que este fármaco se utiliza también en el tratamiento del VIH. En caso de resistencia se trata con adefovir o con tenofovir, análogos de los nucleótidos. Hay que señalar que en el período posttrasplante los mejores resultados se han obtenido con la profilaxis combinada de inmunoglobulina contra el antígeno de superficie del VHB y lamivudina o adefovir¹⁶. El problema más preocupante es la coinfección por el VHC, que en nuestro medio representa el 90% de los pacientes transplantados. La experiencia en el trasplante hepático en pacientes con cirrosis por el VHC demuestra que la recidiva de la infección por el VHC es universal, pero hay una gran variabilidad en su evolución, con enfermos que presentan cirrosis hepática durante el primer año posttrasplante y otros en los que no hay evidencia de progresión de las lesiones histológicas tras 5 años³²⁻³⁴. Hay factores que pueden influir en una peor evolución, como el genotipo 1, respecto a los genotipos 2 y 3, o incluso la infección por citomegalovirus³⁵. En pacientes coinfectados por el VIH y el VHC no transplantados, el tratamiento con interferón pegilado alfa-2a junto con ribavirina ha demostrado ser superior al interferón y reducir significativamente la fibrosis hepática en los pacientes con respuesta virológica sostenida³⁶. Hay que señalar que el riesgo de toxicidad con la asociación ribavirina-análogos de los nucleosidos es alto. Estudios recientes confirman estos datos y recomiendan el tratamiento con interferón pegilado más ribavirina, aunque señalan que la respuesta es inferior a la de los pacientes sin infección por el VIH, debido en parte a una mayor incidencia de efectos adversos, cercana al 25% –cuando en los pacientes sin infección es inferior al 15%–, lo que ocasiona más interrupciones del tratamiento. Otros factores que contribuyen a una peor respuesta son el grado de esteatosis causada por el alcohol o por los análogos de los nucleosidos y un mayor grado de fibrosis hepática en la mayoría de los pacientes coinfectados por ambos virus³⁷⁻³⁹. En el período posttrasplante hay experiencias favorables^{40,41}, pero no suficientes, con el tratamiento anti-VHC en pacientes con trasplante hepático coinfectados por el VIH. Nuestra experiencia inicial demuestra buena respuesta virológica, pero falta saber cuál será la evolución histológica y sobre todo la evolución clínica.

Finalmente, los aspectos éticos suscitan más de una controversia, especialmente motivadas por la escasez de órganos, a pesar de ser España el país con el más alto índice

de donación por 1.000.000 de habitantes, ya que aumentan las demandas y la cifra de trasplantes hepáticos se mantiene desde hace 3 años en unos mil por año, si bien ha aumentado un 50% en 10 años. La mortalidad global en lista de espera está por debajo del 10% (del 8,6% en el año 2003), y la mediana de días de espera para adultos, en trasplante electivo, es de 145 para el grupo B, 107 para el grupo 0, 88 para el grupo A y 35 en el grupo sanguíneo AB –datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) de la memoria del año 2003–. Es importante considerar estas cifras al valorar a un paciente como candidato a trasplante hepático para conocer las posibilidades de supervivencia en lista. No sólo en España, sino también en Norteamérica y en Europa, no todos los grupos de trasplante son favorables a incluir a los pacientes infectados por el VIH en la lista de espera; se basan para ello en los criterios de beneficio colectivo sobre individual y en que el trasplante de órganos debe ofrecerse al que tenga más probabilidades de supervivencia y no necesariamente al que lo necesita más. Por el momento, aunque los datos preliminares en estos pacientes son esperanzadores, no han sido capaces de convencer a todos los grupos. Sin embargo, pensamos, al igual que otros grupos⁴²⁻⁴⁵, que es ético ofrecer el trasplante hepático a los pacientes infectados por el VIH que reúnan una serie de condiciones que los hagan susceptibles de alcanzar unas cifras de supervivencia similares a las de los no infectados.

AGRADECIMIENTOS

A los Dres. J.M. Miró, A. Rimola y A. Moreno, del Hospital Clínic de Barcelona; V. Vargas, C. Margarit y A. Pahissa, del Hospital Vall d'Hebron de Barcelona; R. Bárcena, E. de Vicente y J. Fortún, del Hospital Ramón y Cajal de Madrid; A. Valdivieso, M. Montejó y J. Ortiz de Urbina, del Hospital de Cruces de Vizcaya; R. Bañares, P. Miralles y M. Salcedo, del Hospital Gregorio Marañón de Madrid; J.M. Cisneros, A. Bernardos y J. Serrano, del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, en representación de los grupos españoles de trasplante hepático que han aportado su experiencia en el trasplante hepático en pacientes infectados por el VIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fishman JA, Rubin RH. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: obstacles and opportunities. *Transplant Proc* 2001;33:1310-4.
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Lovelles MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-60.
3. Detels R, Tarwater P, Phair JP, Margolick J, Riddler SA, Muñoz A. Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis. *AIDS* 2001;15:347-55.
4. Soriano V, Miró JM, García-Samaniego J, Torre-Cisneros J, Núñez M, Del Romero J, et al. Consensus conference on chronic viral hepatitis and HIV infection: updated Spanish recommendations. *J Viral Hepat* 2004;11:2-17.
5. Milinkovic A. Trends in mortality and causes of death in HIV-infected persons receiving highly active antiretroviral therapy [resumen TuPeC4758]. Proceedings of 14th International AIDS Conference; 2002, July 7-12; Barcelona.
6. University Renal Research and Education Association/United Network for Organ Sharing (UNOS). 2002 Annual report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: transplant data 1992-2001. Rockville: Department of Health and Human Servi-

- ces/Health Resources and Services Administration/Office of Special Programs/Department of Transplantation. UNOS, 2003.
7. Vanhems P, Bresson-Hadni S, Vuitton DA, Miquet JP, Gillet M. Long-term survival without immunosuppression in HIV-positive liver-graft recipient. *Lancet* 1991;337:126.
 8. Tzakis AG, Cooper MH, Dummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl TE. Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 1990;49:354-8.
 9. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH Jr. Human immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991;13:537-47.
 10. Schwarz A, Offermann G, Keller F, et al. The effect of cyclosporine on the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection transmitted by transplantation – data on four cases and review of the literature. *Transplantation* 1993;55:95-103.
 11. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, Srinivasan P, Muijesan P, Wendon J, et al. Liver transplantation in adults coinfecte with HIV. *Transplantation* 2001;72:1684-8.
 12. Ragni M, Neff G, Heaton N, Roland M, Stock P, et al. Antiretroviral therapy and mortality among HIV-positive liver transplant recipients [resumen 125]. Proceedings of 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002, February 24-28; Seattle.
 13. Roland M, Stock P, Carlson L, Ragni M, Rohal S, Keller M, et al. Liver and kidney transplantation in HIV-infected patients: a preliminary multi-site experience [resumen 655]. Proceedings of 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2002, February 24-28; Seattle.
 14. Ragni MV, Dodson SF, Hunt SC, Bontempo FA, Fung JJ. Liver transplantation in a hemophilia patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 1999;93:1113-5.
 15. Sugawara Y, Ohkubo T, Makuchi M, Kimura S, Morisawa Y, Tachikawa N, et al. Living-donor liver transplantation in an HIV-positive patient with hemophilia. *Transplantation* 2002;74:1655-6.
 16. Samuel D, Duclos-Vallés JC, Teicher E, Vittecoq D. Liver transplantation in patients with HIV infection. *J Hepatol* 2003;39:3-6.
 17. Teicher E, Vittecoq D, Duclos-Vallés JC, Azulay D, Castaing D, Bismuth H, et al. Liver transplantation in HIV-HCV co-infected patients [resumen 828]. Proceedings of 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004, February 8-11; San Francisco.
 18. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003;75:425-9.
 19. Stock PG, Roland ME, Carlson L, Freise CEK, Roberts JP, Hirose R, et al. Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* 2003;76:370-5.
 20. 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 Transplant* 2003;9:239-47.
 21. 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.
 22. Roland M, Carlson L, Terrault N, Freise C, Hirose R, Rogers R, et al. Patient and graft outcomes following solid organ transplantation [resumen]. Proceedings of 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004, February 8-11; San Francisco.
 23. Liu LU, Schiano TD, Lau N, O'Rourke M, Min AD, Sigal SH, et al. Survival and risk of recidivism in methadone-dependent patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2003;3:1273-7.
 24. Rafecas A, Ruffi G, Fabregat J, Xiol X. Trasplante hepático en un paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2002;119:596.
 25. Rafecas A, Ruffi G, Xiol X, Fabregat J, Sabaté A, Torras J, et al. Liver transplantation in HIV-infected patients [resumen 762]. Proceedings of 11th Congress of the European Society for Organ Transplantation; 2003, September 20-24; Venice.
 26. Ruffi G, Barcena R, Vargas V, Valdivieso A, Miró JM, Salcedo M, et al. Orthotopic liver transplantation in 15 HIV-1-infected recipients: evaluation of Spanish experience in the HAART era (2002-2003) [resumen 827]. Proceedings of 11 Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004, February 8-11; San Francisco.
 27. Miró JM, Ruffi G, Barcena R, Vargas V, Valdivieso A, Rimola A, et al. Trasplante hepático (TH) en pacientes infectados por el VIH: análisis de 26 casos trasplantados en España en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) (2002-2004) [resumen 509]. Actas del 11.^o Congreso de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2004, mayo 16-19; Bilbao.
 28. Costigliola P, Tumietto F, Zagnoli A, Chiodo F. Need for liver transplant in HIV-positive patients: first results of a specific survey in Italy, Project HOST. *AIDS* 2003;17:2119-21.
 29. Goldberg D, Johnston J, Cameron S, Fletcher C, Stewart M, McMenamin J, et al. Risk of HIV transmission from patients to surgeons in the era of post-exposure prophylaxis. *J Hosp Infect* 2004;44:99-105.
 30. Jain AK, Venkataraman 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 Transplant* 2002;8:841-5.
 31. Vennarecci G, Ettorre GM, Antonini M, Maritti M, Moricca P, D'Offizi G, et al. Acute liver toxicity of antiretroviral therapy (HAART) after liver transplantation in a patient with HIV-HCV coinfection and associated hepatocarcinoma (HCC). *Tumori* 2003;89(4 Suppl):159-61.
 32. Berenguer M. Outcome of posttransplantation hepatitis C virus disease. Is it the host, the virus, or how we modify the host and/or the virus? *Liver Transplant* 2002;8:889-91.
 33. Chan SE, Rosen H. Outcome and management of hepatitis C in liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2003;37:807-12.
 34. Berenguer M, Rayón JM, Prieto M, Aguilera V, Nicolás D, Ortiz V, et al. Are post-transplantation protocol liver biopsies useful in the long-term? *Liver Transplant* 2001;7:790-6.
 35. Chopra KB, Demetris AJ, Blakolmer K, Dvorchik I, Laskus T, Wang LF, et al. Progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2003;76:1487-91.
 36. Camma C, Di Bona D, Schepis F, Heathcote EJ, Zeuzem S, Pockros PJ, et al. Effect of peginterferon alfa-2a on liver histology in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data. *Hepatology* 2004;39:333-42.
 37. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Mauss S, Cacoub P, Cargnel A, et al. Care of patients with hepatitis C and HIV co-infection. *AIDS* 2004;18:1-12.
 38. Moreno L, Quereda C, Moreno A, Pérez-Elías MJ, Antela A, Casado JL, et al. Pegylated interferon α 2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS* 2004;18:67-73.
 39. Torriani FJ, Rockstroh J, Rodríguez-Torres M, Lissen E, González J, Lazzarin A, et al. Final results of APRICOT: a randomized, partially blinded, international trial evaluating peginterferon-alfa-2a + ribavirin vs interferon-alfa-2a + ribavirin in the treatment of HCV in HIV/HCV co-infection [resumen 112]. Proceedings of 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2004, February, 8-11; San Francisco.
 40. Ross AS, Bhan AK, Pascual M, Thiim M, Cosimi B, Chung RT. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the treatment of post-liver transplant recurrent hepatitis C. *Clin Transplant* 2004;18:166-73.
 41. Mazzaferro V, Tagger A, Schiavo M, Regalia E, Pulvirenti A, Riberio ML, et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc* 2001;33:1355-7.
 42. Kuo PC, Stock PG. Transplantation in the HIV+ patient. *Am J Transplant* 2001;1:13-7.
 43. Fishman JA. Transplantation for patients infected with human immunodeficiency virus. No longer experimental but not yet routine. *J Infect Dis* 2003;188:1405-11.
 44. Roland M, Lo B, Braff J, Stock PG. Key clinical, ethical, and policy issues in the evaluation of the safety and effectiveness of solid organ transplantation in HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 2003;163:1773-8.
 45. Roland ME, Havlir DV. Responding to organ failure in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2003;348:2279-81.