

Primer trasplante hepático en paciente con infección por VIH en Colombia: reporte de caso y revisión de la literatura

First Liver Transplant in an HIV Patient in Colombia: Case Report and Literature Review

Juan Ignacio Marín¹, Sara Puerta Calderón², Sandra Catalina Ramírez², Octavio Muñoz¹, Oscar Santos¹, Germán Osorio Sandoval³, Carlos Guzmán¹, Álvaro Mena¹, Sergio Hoyos¹, Juan Carlos Restrepo¹

¹ Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Pablo Tobón Uribe, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).

² Estudiante de pregrado, Facultad de Medicina U.PB., Medellín (Colombia).

³ Departamento de Patología, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).

Fecha recibido: 04-01-17
Fecha aceptado: 28-07-17

Resumen

El tratamiento antirretroviral y el manejo adecuados convirtieron a la infección por VIH en una enfermedad crónica con buena sobrevida a largo plazo. Actualmente, más de la mitad de las muertes en estos pacientes se debe a causas no relacionadas con el VIH, y la enfermedad hepática terminal de diversas etiologías es la segunda causa de muerte en estos pacientes, por lo que el trasplante de hígado se ha convertido en una opción de tratamiento para pacientes seleccionados que tengan buen control de la infección por VIH, con una sobrevida postrasplante similar a otras indicaciones. En este reporte, presentamos el caso del primer paciente en Colombia trasplantado de hígado con infección por VIH, con coinfección por virus B, cirrosis hepática y hepatocarcinoma en el Hospital Pablo Tobón Uribe en el año 2010.

Palabras clave

Infección por VIH, trasplante de hígado, cirrosis, hepatocarcinoma.

Abstract

Appropriate antiretroviral treatment and management has transformed HIV into a chronic disease with good long-term survival rates. Currently more than half of the deaths of these patients are due to non-HIV-related causes among which terminal liver disease resulting from various etiologies is the second most frequent cause of death. Consequently, liver transplantation has become a treatment option for selected patients whose HIV infections have been controlled. Post-transplant survival rates are similar to those of other liver transplant patients. This report presents the first liver transplant in Colombia of an HIV infected patient. This patient had a coinfection with Hepatitis B virus as well as cirrhosis of the liver and hepatocellular carcinoma. The procedure was performed in the Hospital Pablo Tobón Uribe in 2010.

Keywords

HIV, liver transplantation, cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha cobrado importancia como un problema de salud pública. Según estadísticas de la Organización Mundial de la Salud, a diciembre de 2015, cerca de 40 millones de personas conviven con la infección (1). La mejoría en la sobrevida gracias

a la terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART, por sus siglas en inglés) ha llevado a que cada vez más pacientes con infección por VIH sean propensos a sufrir enfermedades crónicas, entre ellas, insuficiencia hepática avanzada con la necesidad de un trasplante de hígado para casos seleccionados, y que, actualmente, muestran una sobrevida similar a otras indicaciones de trasplante (2, 3).

Antes de implementarse la HAART, la infección por VIH se consideraba una contraindicación absoluta para el trasplante hepático en la mayoría de los centros por los malos resultados que se obtenían, con sobrevividas de apenas el 45% al año y donde la principal causa de muerte era el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), asociado con infecciones oportunistas y neoplasias por la inmunosupresión que recibía el receptor del trasplante (3, 4).

Desde 1996, cuando se introdujo la terapia HAART, cambió el panorama de la historia natural de los pacientes infectados por VIH, ya que esta restablecía la función inmunitaria y mejoraba la eficacia del trasplante hepático, con lo cual dejaba de ser una contraindicación para el procedimiento. Sin embargo, en muchos países, sigue sin considerarse esta alternativa para el manejo de estos pacientes (5). Existe temor por las interacciones medicamentosas que pueden conducir a la pérdida de control del VIH y la carga adicional de inmunosupresores que puede aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad. La terapia HAART ha prolongado significativamente la supervivencia de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana y se han dejado a un lado las infecciones oportunistas y las neoplasias causadas por el SIDA como las principales causas de morbimortalidad. Así, la enfermedad hepática relacionada con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), la hepatotoxicidad, el consumo de alcohol se convierten en una carga importante de enfermedad en estos pacientes (2, 6, 7). Particularmente, la infección crónica por los virus B y C tiene una historia natural que se ve acelerada por la coinfección por VIH, y desarrollarán más temprano afecciones como cirrosis o hepatocarcinoma que en los pacientes sin coinfección (7, 8).

Los pacientes con coinfección por VHC y VIH representan un reto adicional por las tasas de recurrencia de la infección y porque los malos resultados postrasplante seguían considerándose una contraindicación para el trasplante. Sin embargo, con el advenimiento de los antivirales de acción directa contra el VHC, el panorama cambió, y existen opciones de tratamiento pre y postrasplante que igualarán la sobrevivida postrasplante de los coinfectados por VHC y VIH con la de las demás indicaciones de trasplante. Asimismo, la profilaxis de reinfección por virus B y el manejo con antivirales nuevos de alta barrera de resistencia —como entecavir y tenofovir— garantizan un pronóstico para el órgano en los pacientes que se trasplantan con infección crónica por el virus B.

En este reporte, queremos mostrar la experiencia del primer paciente con infección por VIH trasplantado de hígado en el año 2010 en el Hospital Pablo Tobón Uribe y en Colombia. También pretendemos comentar su evolución postrasplante y realizar una revisión de la literatura.

CASO CLÍNICO

Paciente de 41 años de sexo masculino con historia de coinfección por VIH y VHB desde 1996. Infecciones oportunistas previas: TBC pulmonar en 2003 tratada y herpes zoster en 2008. Se inició terapia antirretroviral en 2008 con lamivudina/zidovudina + efavirenz. El paciente fue evaluado por Hepatología en enero de 2009 por la coinfección por VHB y se le detectó cirrosis hepática Child A, secundaria a infección crónica por virus B, con carga viral por PCR en tiempo real (COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HBV-Test [ROCHE]) de 43 855 324 UI/mL, Ag HBe negativo, con anticuerpos anti-HBe negativos. Sospecha de resistencia del virus B a la lamivudina.

Al momento de la evaluación, la situación de la infección por VIH era: CD4: 440; carga viral por PCR para VIH: negativa. El hecho de tener la carga viral para VIH negativa permitió el inicio del manejo con entecavir a 1 mg/día contra la infección por el virus B. El paciente continuó en seguimiento por Hepatología y, 8 meses después de iniciar el entecavir, asiste a consulta con carga viral por PCR en tiempo real para VHB (COBAS Taqman [Roche]) de 5380 UI/mL y una ecografía abdominal superior que reporta una lesión focal nodular sólida en lóbulo hepático derecho de 32 x 19 x 28 mm. Se realiza RMN simple y contrastada de abdomen que muestra un hígado cirrótico con lesión en el segmento VI, de 37 mm, que cumple con los criterios de carcinoma hepatocelular (**Figura 1**), con alfa-fetoproteína de 11 ng/mL.

Se presentó el caso en el *staff* de trasplante de hígado: paciente con control virológico e inmunológico de la infección por VIH, sin infecciones oportunistas actuales y con indicación de trasplante por cirrosis hepática Child A con foco de hepatocarcinoma. Se realizó el protocolo de trasplante sin encontrar contraindicaciones para la intervención. El paciente se ingresó en lista de espera y, el 23 de marzo de 2010, se llevó a trasplante de hígado con donante cadavérico, sin complicaciones durante el intraoperatorio, anastomosis vasculares usuales y coledococostomía. Los hallazgos del explante confirman el diagnóstico de hepatocarcinoma moderadamente diferenciado, con patrón trabecular y sólido (**Figura 2**). La evolución postrasplante fue muy buena, y el paciente fue dado de alta al sexto día postoperatorio. La única complicación postrasplante fue una infección del sitio operatorio por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, por la cual reingresó y se manejó con clindamicina. El esquema de inmunosupresión utilizado fue el siguiente: esteroide + ciclosporina + azatioprina. La prevención de reinfección por el virus B fue la siguiente: esquema de inmunoglobulina antihepatitis B intramuscular durante una semana; luego, en forma mensual hasta 2 años postrasplante, momento en el que

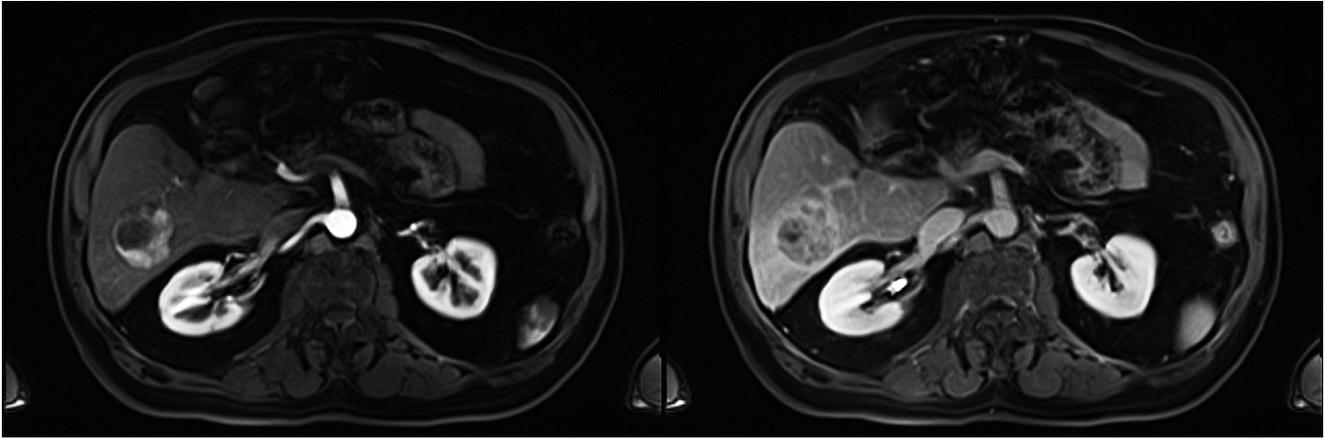


Figura 1. RMN contrastada con gadolinio. Muestra una lesión de 3,7 cm en el lóbulo hepático derecho, que cumple con los criterios de hepatocarcinoma. Realce en fase arterial y lavado en fase portal.

el paciente se vacunó con un esquema de doble dosis y logró una concentración adecuada de anticuerpos anti-HBs. Además, recibe entecavir de manera indefinida. Al momento de la publicación, el paciente ha completado más de 7 años de sobrevida, se ha reintegrado a su vida normal y recibe manejo para el trasplante de hígado con ciclosporina de 100 mg cada 12 horas, azatioprina de 50 mg cada 24 horas y entecavir de 1 mg cada 24 horas.

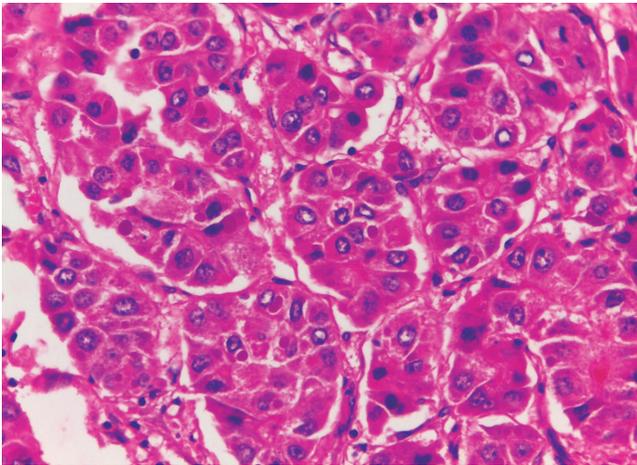


Figura 2. Proliferación neoplásica de hepatocitos moderadamente diferenciados con citoplasma eosinófilo y nucleos ovales. Hepatocarcinoma con patrón trabecular y sólido. Grado II, clasificación de Edmonston.

DISCUSIÓN

El tratamiento y el seguimiento de los pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) cambió en el mundo desde 1996, después de la introducción de la terapia antiviral altamente efectiva (HAART), la cual dismi-

nuyó el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y las muertes relacionadas directamente con la infección (9). Tal fue el éxito de la terapia antirretroviral que, en la actualidad, más del 50% de las muertes en pacientes VIH-positivos que reciben HAART no están directamente relacionadas con la infección por VIH o SIDA (9, 10, 11). Sin embargo, existe un aumento de la mortalidad por otras causas al compararla con la población general. El aumento de la morbilidad no relacionada con el SIDA, en comparación con la población general, parece ser multifactorial: la infección por VIH conduce a un estado de disregulación inmunitaria e inflamación, mientras que la terapia HAART predispone a la dislipidemia y la diabetes (12).

El estudio D.A.D recopiló datos sobre los efectos adversos de medicamentos contra el VIH y demostró que la enfermedad hepática es la segunda causa más común de muerte no relacionada con el SIDA (13). Teniendo en cuenta las rutas de transmisión similares, la coinfección por los virus de la hepatitis B (VHB) y la hepatitis C (VHC) es común (14). Anterior a esto, existía una alta tasa de mortalidad, de presunto origen infeccioso secundario a la inmunosupresión propia de la enfermedad que permitía la colonización y patogenia de diferentes microorganismos oportunistas. Actualmente, el pronóstico de estos pacientes ya no está determinado por la infección por el VIH, sino por las enfermedades coexistentes, entre las que se encuentra el daño hepático. La enfermedad hepática se relaciona en un 7,1% como causa de muerte en pacientes con VIH y alteraciones hepáticas, de las cuales la hepatitis corresponde al 55,8%. Su etiología más frecuente se debe a la coinfección por otros virus, como el virus de la hepatitis B o C, con una prevalencia del 10% y el 30%, respectivamente, y dependiendo de la población estudiada. Otras patologías

hepáticas entre las personas VIH-positivas incluyen hepatotoxicidad, hepatopatía por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por sus siglas en inglés) y carcinoma hepatocelular (HCC, por sus siglas en inglés).

Las manifestaciones del daño hepático en pacientes con VIH son similares a las de los pacientes que son VIH-negativos, pero presentan estos eventos de manera más temprana, y la tasa de supervivencia se reduce notablemente después del primer episodio de descompensación (15). En los pacientes VIH-positivos con cirrosis compensada, una mayor tasa de mortalidad se asocia con la edad mayor de 50 años, MELD mayor de 11 y un control deficiente de la enfermedad por VIH (16). Además, las indicaciones para trasplante de hígado son iguales a las de los demás pacientes. Al inicio de los 90, se cuestionó esta terapia por los pobres resultados iniciales, pero series posteriores demostraron una sobrevida postrasplante en estos pacientes similar a cualquier otra indicación de la intervención (15, 16) y, en este momento, en la mayoría de los centros del mundo, se considera el trasplante de hígado una terapia estándar para pacientes con infección por VIH que tengan indicación para la intervención y que cumplan con criterios de control inmunológico y virológico de la infección.

Presentamos en este reporte el primer caso de trasplante hepático en un paciente con infección por VIH realizado en Colombia, con diagnóstico de cirrosis hepática asociada con coinfección por VHB y un foco de carcinoma hepatocelular, que fue llevado a trasplante en marzo de 2010 con una tasa adecuada de supervivencia del paciente y del injerto. A la fecha, el paciente tiene un buen control inmunológico y virológico del VIH y no presenta evidencia de recurrencia del hepatocarcinoma.

REFERENCIAS

1. Mindikoglu AL, Regev A, Magder LS. Impact of human immunodeficiency virus on survival after liver transplantation: analysis of United Network for Organ Sharing database. *Transplantation*. 2008;85(3):359-68. Doi: <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181605fda>
2. Roland MS, Carlson L. Liver and kidney transplantation in HIV-infected patients: a preliminary multi-site experience. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 24-28, 2002; Seattle, Washington. Abstract 655.
3. Sugawara Y, Tamura S, Kokudo N. Liver transplantation in HCV/HIV positive patients. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2011;3(2):21-8. Doi: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v3.i2.21>
4. Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, et al. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: an update. *Kidney Int*. 2004;66(2):532-41. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00772.x>
5. Cooper C, Kanters S, Klein M, et al. Liver transplant outcomes in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis with synthetic cohort. *AIDS*. 2011;25(6):777-86. Doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328344febb>
6. Roland ME, Stock PG. Liver transplantation in HIV-infected recipients. *Semin Liver Dis*. 2006;26(3):273-84. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-2006-947297>
7. Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Solid organ transplantation in HIV: multi-site study investigation. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl*. 2012;18(6):716-26. Doi: <https://doi.org/10.1002/lt.23411>
8. Joshi D, O'Grady J, Taylor C, et al. Liver transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *Liver Transpl*. 2011;17(8):881-90. Doi: <https://doi.org/10.1002/lt.22329>
9. Mocroft A, Brettle R, Kirk O, et al. Changes in the cause of death among HIV positive subjects across Europe: results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2002;16:1663-71. Doi: <https://doi.org/10.1097/00002030-200208160-00012>
10. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1632-41. Doi: <https://doi.org/10.1001/archinte.166.15.1632>
11. Salmon-Ceron D, Lewden C, Morlat P, et al. Liver disease as a major cause of death among HIV infected patients: role of hepatitis C and B viruses and alcohol. *J Hepatol*. 2005;42:799-805. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.01.022>
12. Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5:e203. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050203>
13. Smith CJ, Ryom L, Weber R, et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D: A: D): a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2014;384:241-8. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60604-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60604-8)
14. Joshi D, O'Grady J, Dieterich D, et al. Increasing burden of liver disease in patients with HIV infection. *Lancet*. 2011;377:1198-209. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62001-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62001-6)
15. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41:779-89. Doi: <https://doi.org/10.1002/hep.20626>
16. Rosenthal E, Pialoux G, Bernard N, et al. Liver-related mortality in human-immunodeficiency-virus-infected patients between 1995 and 2003 in the French GERMIVIC Joint Study Group Network. *J Viral Hepat*. 2007;14:183-8. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2006.00791.x>