

Martínez-Ulloa Torres, Jorge\*,\*\*\* Domínguez Bolio, Tanya\*\*  
 Torres Erazo, Darwin\*\* Aguilar Torres, Fernando\*\*  
 Baas Cruz, Juan Pablo\* Gutiérrez Torres, Paulo\*  
 Gamboa García, René\*\*

## Comportamiento de linfocitos CD4 en paciente portador de VIH durante el primer año postrasplante renal

## CD4 lymphocyte values in a patient with HIV during the first year after kidney transplantation

Fecha de aceptación: fecha 2019

### Resumen

Existe una relación importante entre el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el desarrollo de enfermedad renal terminal. Durante mucho tiempo se consideró la seropositividad como una contraindicación para el trasplante. Gracias al tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) y a la mejor compresión de la inmunosupresión, se ha permitido el acceso al trasplante a esta población. Éste es el reporte del tercer caso realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social en México.

**CASO CLÍNICO.** Se trata de un paciente de 31 años de edad, infectado con VIH, sin comorbilidades y con criterios para trasplante renal de donante vivo relacionado. Inmunosupresión de inducción con basiliximab y mantenimiento con inhibidor de calcineurina, antimetabolito y esteroides. Se describe cambio de terapia TARGA antes y después de la cirugía, así como comportamiento de los linfocitos CD4 y la carga viral durante un año tres meses de seguimiento. Sin eventos de rechazo agudo, ni infecciones oportunistas, cursa con buena función renal postrasplante.

**CONCLUSIÓN.** El trasplante renal puede ser una opción segura y viable para un sector de pacientes infectados con VIH, asociado a un beneficio de sobrevida significativo en comparación con permanencia con diálisis.

**Palabras clave:** *virus de inmunodeficiencia humana, insuficiencia renal crónica, diálisis, trasplante renal.*

### Abstract

There is an important relationship between human immunodeficiency virus (HIV) and the development of end-stage kidney disease. For a long time, seropositivity was considered a contraindication for transplantation. Access to transplantation in HIV patients has been allowed thanks to highly active antiretroviral treatment (TARAA) and better compression of immunosuppression. This is the report of the third case made within the Mexican Institute of Social Security in Mexico.

**CLINICAL CASE.** A 31-year-old male HIV infected without comorbidities and with criteria for a related living donor kidney transplant. He received immunosuppression of induction with basiliximab and maintenance with calcineurin inhibitor, antimetabolite and steroids. A change in HAART therapy before and after surgery is described, as well as behavior of CD4 lymphocytes and viral load during a fifteen-month follow-up. He has no events of acute rejection or opportunistic infections, with good post-transplant kidney function.

**CONCLUSION.** Kidney transplantation may be a safe and viable option for a sector of patients infected with HIV, associated with a significant survival benefit compared to remaining on dialysis.

**Keywords:** *human immunodeficiency virus, chronic kidney failure, dialysis, kidney transplant.*

\*Centro Estatal de Trasplantes de Yucatán

\*\*UMAE CMN Ignacio García Téllez, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán

\*\*\*Unidad de Infectología y Vigilancia Epidemiológica, HRAEPEY, Mérida, Yucatán

Correspondencia: Dr. Jorge Martínez-Ulloa Torres  
 CMN UMAE Ignacio García Téllez.

Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida Yucatán.

Dirección electrónica: jorge.ulloa@ssy.gob.mx

## Introducción

La relación entre enfermedad renal y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en individuos portadores del virus, está bien descrita desde hace varios años.<sup>1</sup> Esta asociación incluye nefropatía asociada al VIH, glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante, enfermedad renal mediada por inmunocomplejos y enfermedad renal de etiología multifactorial, así como daño renal resultante de la exposición prolongada a la terapia antirretroviral o secundaria a infecciones oportunistas.<sup>2</sup>

Por lo anterior, se estima que cerca de 20% de los pacientes con infección por VIH presentan enfermedad renal crónica, y probablemente esta incidencia aumente con los años.<sup>3</sup>

El trasplante renal se tiene como la mejor opción terapéutica para la insuficiencia renal crónica,<sup>4</sup> sin embargo, durante mucho tiempo se consideró que la infección por VIH era una contraindicación absoluta para realizar un trasplante renal,<sup>5</sup> debido al supuesto de la severa inmunosupresión a la que estarían sometidos estos pacientes. No obstante, esta suposición ha demostrado que no es correcta. El avance, el entendimiento y el mejor perfil de seguridad de los inmunosupresores utilizados hoy en día permiten mantener un balance en los niveles séricos óptimos para prevenir el rechazo y, por otro lado, evitar infecciones oportunistas. Asimismo, gracias al control de la réplica viral con el tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA), se ha mejorado de forma notable la respuesta clínica e inmunológica, restaurando casi en su totalidad el sistema inmune.<sup>6</sup>

En el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) se han reportado tres casos exitosos de pacientes trasplantados de riñón en estas condiciones. El primero en el Hospital de Especialidades No. 25 de Monterrey, Nuevo León; el segundo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI; y el presente caso clínico en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Ignacio García Téllez en Mérida, Yucatán, del cual analizamos el comportamiento inmunológico con base en los linfocitos CD4 durante el primer año después del trasplante.

## Presentación del caso

Paciente masculino de 31 años de edad, serorreactivo a VIH, quien inició terapia antirretroviral seis años después de la primoinfección. Acudió al Servicio de Nefrología con datos clínicos de enfermedad renal crónica estadio IV K/DOQI (Cr 4.5 mg/dl), carga viral del VIH en 220 223 cop/mL y recuento de linfocitos CD4 en 76 cel/uL. Se descartó coinfección por VHC y no se documentaron otras comorbilidades. También contaba con el reporte histopatológico de la causa de la nefropatía.

Se comenzó terapia de sustitución renal con hemodiálisis tres años después de seguimiento por el Servicio de Nefrología.

La valoración psiquiátrica determinó que tenía una buena red de apoyo familiar, por lo que concluyó el protocolo de trasplante renal de donante vivo relacionado (hermana) y fue sometido quirúrgicamente en mayo de 2018. Durante el procedimiento quirúrgico se encontraba con carga viral de VIH indetectable y una cuenta de CD4 en 208 cels/uL, buen apego farmacológico al TARAA ajustado a la función renal (abacavir + emtricitabina + lopinavir/ritonavir) y sin datos de infección o enfermedad oportunista. No obstante, se mantuvo la profilaxis con trimetoprim sulfametoxazol cada 24 horas, así como isoniazida 100 mg al día. Debido al estatus de citomegalovirus pretrasplante, donador seropositivo y receptor seropositivo, se le indicó manejo profiláctico con valganciclovir 900 mg cada 24 horas a partir del día +2 durante seis meses.

Injerto con vasos renales únicos obtenido mediante nefrectomía izquierda laparoscópica, isquemia fría tres minutos, isquemia caliente 46 minutos. Reperfusión del injerto con diuresis inmediata. Primeras 24 horas de fase poliúrica con 36 320 mL, con descenso de creatinina (Cr.) de 10.6 mg/dL a 2.9 mg/dL. Se le dio de alta al séptimo día después del trasplante con Cr 1.1 mg/dL.

Con respecto a la inmunosupresión, inducción con basiliximab 20 mg días cero y cuatro, y 1 gr de metilprednisolona i.v. en el transquirúrgico. Inmunosupresión de mantenimiento con ácido micofenólico 2 gr cada 24 horas a partir del día -1, ciclosporina 130 mg cada 12 horas a partir del día +2 y prednisona 30 mg cada 24 horas la primera semana, con esquema de reducción escalonada hasta alcanzar 5 mg cada 24 horas al mes del trasplante.

Con el fin de limitar cualquier tipo de toxicidad renal, el TARAA fue suspendido por dos semanas a partir del día cero luego del trasplante, y se reinició el tratamiento a base de abacavir + emtricitabina y raltegravir en dosis estándar y sin ajuste de la función renal. La curva de comportamiento de los linfocitos y el progreso de descenso de la carga viral se detalla en la figura 1.

Seis meses después del trasplante continuaba sin réplica viral, con recuperación de linfocitos CD4 en 300 cel/uL. En la última medición al año y tres meses luego del trasplante persistía sin replica viral con linfocitos CD4 en 321 cel/uL (cuadro 1).

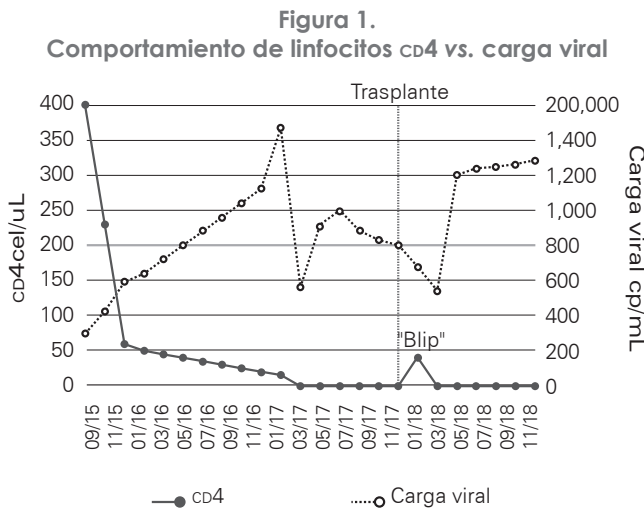
Durante un año tres meses de seguimiento no hubo eventos de rechazo agudo. Al mes del trasplante el ultrasonido Doppler fue normal. Gammagrama renal a los dos meses con filtrado glomerular 76 mL/min.

La función renal es estable, con elevación temporal de azoados Cr 1.8 mg/dL asociada a niveles de ciclosporina altos en 222 ng/mL, se redujo la dosis de inhibidor de calcineurina, que mejora la función renal, a Cr 1.3 mg/dL en la última medición (cuadro 2 y figura 2).

**Cuadro 1.**  
Histórico de comportamiento de indicadores bioquímicos de paciente seropositivo

Fecha	CD4A	%CD4	CD4/CD8	CVB
<b>2015</b>				
21.09	76	n/d	0.24	220 223
23.10	abc 1 c/12hrs + ftc 1 c/3 días + lpv/rtv 2 c/12 h			
03.12	106	n/d	0.56	946
<b>2016</b>				
17.02	148	n/d	0.53	140
<b>2017</b>				
08.04	367	38%	0.64	58
11.07	141	40%	0.68	Indetectable
31.08	228	46%	0.94	Indetectable
<b>2018</b>				
26.04	208	34%	1.1	Indetectable
22.05	Fecha de trasplante renal			
11.06	Niveles séricos de ciclosporina: 222.27 ng/mL			
13.06	abc 1 c/12h + ftc 1 c/3 días + ral			
03.07	169	29%	0.96	113 (Blip)
23.08	136	29%	0.96	Indetectable
10.09	Niveles séricos de ciclosporina: 57.59 ng/mL			
07.11	300	27%	0.74	Indetectable
<b>2019</b>				
9.07	321	22%	0.8	Indetectable

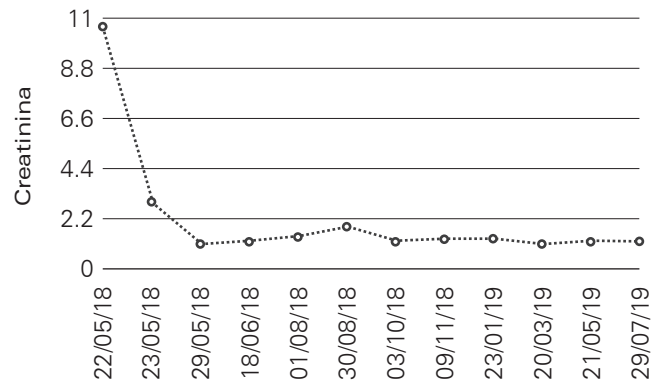
Nota. cv: carga viral; a: cel/uL; b: cp/mL; abc: abacavir; ftc: emtricitabina; lpv/rtv: lopinavir/ritonavir; ral: raltegravir. Linfocitos cd4 cel/uL, porcentaje y relación cd4/cd8 vs. carga viral ng/mL pre y postrasplante renal.



**Cuadro 2.**  
Creatinina antes y después del trasplante

Fecha	Creatinina mg/dL
22.05.2018	10.6
<b>Trasplante renal</b>	
23.05.2018	2.9
29.05.2018	1.1
18.06.2018	1.2
01.08.2018	1.4
30.08.2018	1.8
03.10.2018	1.2
09.11.2017	1.3
23.01.2019	1.3
20.03.2019	1.1
21.05.2019	1.2
29.07.2019	1.2

**Figura 2.**  
Creatinina antes y después del trasplante



## Discusión

El trasplante renal es reconocido mundialmente como la terapia de elección para la falla renal crónica terminal en población seronegativa para VIH,<sup>7</sup> no obstante, aún existen mitos y temores relacionados con la aplicación de esta estrategia en personas portadoras de infección por VIH, por lo que es necesario reconsiderar la postura ante el trasplante en este grupo de pacientes. Con base en la experiencia, son cuatro las recomendaciones que se sugieren para considerar a los candidatos a la intervención quirúrgica:<sup>8,9</sup>

1. Linfocitos cd4 mayor de 200 cel/mm<sup>3</sup> y/o falta de enfermedades definitorias de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
2. deficiencia adquirida (SIDA)
3. Carga viral indetectable
4. Buen apego al tratamiento antirretroviral  
Buena red de apoyo familiar

Aún no se ha establecido el mejor régimen inductor en receptores de trasplante renal infectados por VIH. En el caso estudiado se utilizó basiliximab,<sup>10</sup> ya que la timoglobulina se ha asociado a un mayor riesgo de infecciones bacterianas graves en pacientes seronegativos, por esta razón existe cierta reserva de su uso en población serorreactiva a VIH.<sup>11</sup> Sin embargo sí se recomienda la inducción de manera rutinaria, pues se ha reportado una mayor incidencia de episodios de rechazo agudo,<sup>12,13</sup> probablemente relacionado con la inflamación crónica<sup>14</sup> presente en esta población, así como a las interacciones farmacológicas entre los inhibidores de la calcineurina (CNI) y los inhibidores de la proteasa (IP) que pueden conducir a una exposición subterapéutica a los agentes inmunosupresores.<sup>15</sup>

La mayoría de los centros que hacen trasplante en receptores infectados por VIH administran terapia de inmunosupresión triple como régimen de mantenimiento, que incluye un inhibidor de la calcineurina, un antimetabolito y prednisona. En el caso que presentamos, la elevación en los niveles séricos de ciclosporina pudo estar asociado a la interacción farmacológica con la terapia antirretroviral,<sup>16</sup> lo que obligó a disminuir la dosis de ciclosporina recomendada para mantener niveles séricos adecuados y evitar nefrotoxicidad; lo anterior relacionado con la competencia metabólica enzimática del citocromo P450.

El micofenolato de mofetilo (MMF) puede aumentar los niveles intracelulares de abacavir,<sup>17</sup> lo que incrementa el riesgo de nefrotoxicidad. Sin embargo, el MMF también ha

demostrado que tiene un efecto benéfico inhibitor en la replicación del virus.<sup>18</sup>

Todo paciente con trasplante renal infectado con VIH debe recibir la misma rutina de monitoreo posterior al trasplante, así como medición regular de carga viral, recuento de CD4 y niveles de inhibidor de calcineurina.

En el caso reportado, los linfocitos CD4 tuvieron un descenso preocupante durante los primeros 45 días después del trasplante, tardando hasta seis meses en recuperar niveles por arriba de 200 cel/uL. El "blip" observado a los 45 días estuvo asociado a la suspensión de la TARAA pero no tuvo traducción clínicamente significativa, aunque tardó tres meses en negativizar la réplica viral. No se reportaron eventos de rechazo agudo ni infecciones oportunistas durante el periodo de seguimiento, por lo que el desarrollo de la función renal fue bueno en el periodo de estudio.

Los receptores de trasplante renal infectados por VIH requieren profilaxis contra infecciones oportunistas, como *Pneumocystis*, *Citomegalovirus* (CMV) e infecciones fúngicas. La profilaxis antimicrobiana también se recomienda para tuberculosis.

## Conclusiones

El trasplante renal parece ser una opción segura y viable, aceptado como terapia estándar para un sector de pacientes infectados con VIH y enfermedad renal en etapa terminal.

## Referencias

- Wyatt, Christina M., "Kidney disease and VIH infection", *Top Antivir Med*, 2017, 25 (1): 13-16.
- Swanepoel, C.R. *et al.*, "Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference", *Kidney Int*, 2018, 93 (3): 545-559.
- Szckech, L., "Renal associated with human immunodeficiency virus infections: epidemiology, clinical course and managements", *Clin Infect Dis*, 2001, 33: 115-119.
- Abecassis, Michael *et al.*, "Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQI™) Conference", *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3 (2): 471-480.
- Spital, A. *et al.*, "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 (9): 1187.
- Gulick, R.M. *et al.*, "Treatment with indinavir, zidovudine, and lamivudine in adults with human immunodeficiency virus infection and prior antiretroviral therapy", *N Engl J Med*, 1997, 337 (11): 734.
- Locke, J.E. *et al.*, "Survival benefit of kidney transplantation in HIV-infected patients", *Ann Surg*, 2017, 265 (3): 604-608.
- Bhagani, S. *et al.*, "Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease", *HIV Med*, 2006, 7: 133-139.
- Suárez, J.F. *et al.*, "Pre-transplant CD4 count influences immune reconstitution and risk of infectious complications in human immunodeficiency virus-infected kidney allograft recipients", *Am J Transplant*, 2016, 16: 2463-2472.
- Rodrigo, E. *et al.*, "Heterogeneity of induction therapy in Spain: changing patterns according to year, centre, indications and results", *NDT Plus*, 2010, 3 (Suppl. 2): ii9.
- Carter, J.T. *et al.*, "Thymoglobulin-associated CD4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients", *Am J Transplant*, 2006, 6 (4): 753-760.
- Rollins, Brett *et al.*, "Higher rates of rejection in HIV-infected kidney transplant recipients on ritonavir-boosted protease inhibitors-three-year follow up", *Transplantation*, 2018, 102: S91.
- Roland, M.E., Barin, B., Carlson, L. *et al.*, "HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1 and 3-year outcomes", *Am J Transplant*, 2008, 8: 355-365.
- Deeks, Steven G. *et al.*, "Systemic effects of inflammation on health during chronic HIV infection", *Immunity*, 2013, 39 (4): 633-645.
- Sawinski, Deirdre *et al.*, "Kidney transplantation in HIV-infected individuals", *UpToDate*, 2019.
- Izzedine, H. *et al.*, "Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: an update", *Kidney Int*, 2004, 66: 532-541.
- Hossain, M.M. *et al.*, "Dose proportional inhibition of HIV-1 replication by mycophenolic acid and synergistic inhibition in combination with abacavir, didanosine, and tenofovir", *Antiviral Res*, 2002, 55: 41-52.
- Chapuis, A.G. *et al.*, "Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo", *Nat Med*, 2000, 6: 762-768.