



Caso clínico

Trasplante renal en paciente con infección del virus de inmunodeficiencia humana. Reporte de un caso

Lucino Bahena-Carrera,* Juan Manuel Martínez-Íñiguez,†
 Edgar Enrique Ramos-Díaz,§ Jesús Alfredo Gómez-Vázquez,||
 Enrique Jiménez-Chavarría,§ Marco Antonio Loera-Torres,§
 Ricardo Mendiola Fernández,|| Carlos Miguel Muñoz-Arce,§
 Sergio Hernández-Díaz,‡ Héctor Faustino Noyola-Villalobos§

* Gabinete de Nefrotransplante.

† Servicio de Infectología.

§ Servicio de Cirugía de trasplante.

|| Servicio de Nefrología.

Hospital Central Militar.

RESUMEN

Introducción: Con la aparición de los antirretrovirales aumentó considerablemente la sobrevida de los pacientes portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) seropositivos con consiguiente incremento de los factores de riesgo de desarrollar nefropatía crónica. Existen reportes de casos de trasplantes renales desde 1980 en la era preantirretroviral con resultados poco óptimos que mejoraron sustancialmente a partir de 1996.

Caso clínico: Masculino de 31 años de edad con diagnóstico de enfermedad renal crónica de etiología no determinada en 2013 y de VIH en 2014. El caso para trasplante fue aceptado a finales de 2018, previamente fue sustituido el efavirenz por raltegravir. Los estudios preoperatorios fueron: hemoglobina 8.7 g/dL, leucocitos $6,870 \times 10^3/\mu\text{L}$, creatinina 12.7 mg/dL, urea 171.2 mg/dL, carga viral indetectable y cuenta de CD4 611/mm³. Tiempo de isquemia caliente de 40 minutos, tiempo de isquemia fría 15 minutos. Se indujo con anti-CD-25, tacrolimus, ácido micofenólico y esteroide, fue egresado el octavo día con creatinina de 1 mg/dL, Hb 8.78 g/dL, leucocitos $6,870 \times 10^3/\mu\text{L}$, niveles de tacrolimus 6.1 ng/mL. La tasa de filtración glomerular a dos meses posttrasplante es de 103 mL/min/1.73 m²SC y ha evolucionado sin complicaciones quirúrgicas, médicas o infecciosas.

Palabras clave: Trasplante renal, virus de inmunodeficiencia humana, antirretrovirales, tacrolimus, carga viral.

ABSTRACT

Introduction: With the appearance of antiretrovirals to improve the survival of patients with human immunodeficiency virus (HIV) seropositive with consequent increase in risk factors to develop chronic kidney disease. There are reports of cases of kidney transplants since 1980 in the pre-antiretroviral era with sub-optimal results that have improved since 1996.

Clinical case: A 31-year-old male with a diagnosis of chronic kidney disease of etiology not determined in 2013 and HIV in 2014. The case for transplantation was accepted the end of 2018, efavirenz was previously substituted for raltegravir. The preoperative studies were: hemoglobin 8.7 g/dL, leukocytes $6,870 \times 10^3/\mu\text{L}$, creatinine 12.7 mg/dL, urea 171.2 mg/dL, undetectable viral load and CD4 count 611/mm³. Warm ischemia time of 40 minutes, cold ischemia time 15 minutes. The immunosuppression induction with CD-25, tacrolimus, mycophenolic acid and steroid, the patient was discharged on the eighth day with creatinine of 1 mg/dL, Hb 8.78 g/dL, leukocytes $6,870 \times 10^3/\mu\text{L}$, tacrolimus levels 6.1 ng/mL. The glomerular filtration rate at two months post-transplant is 103 mL/min/1.73 m² and his follow-up without surgical, medical or infectious complications.

Key words: Kidney transplant, human immunodeficiency virus, antiretroviral, tacrolimus, viral load.

INTRODUCCIÓN

Aunque el trasplante renal es el tratamiento dentro de las terapias de reemplazo renal con más costo-efectividad que mejora la calidad de vida y disminuye la mortalidad en los enfermos renales,¹ la infección por VIH tradicionalmente había sido una contraindicación absoluta para el trasplante debido a la elevada mortalidad inicial de estos pacientes y a la creencia de que el tratamiento inmunosupresor aumentaría la expresión de infecciones oportunistas y empeoramiento de la infección por VIH. A partir de 1996, cuando aparecen los medicamentos antirretrovirales llamados TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad) que logran mantener la carga viral estable e indetectable, la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes aumentó mejorando su pronóstico. Según datos de CENSIDA, en México hasta finales de 2018 la incidencia de infección por VIH era del dos por cada 100,000 habitantes y con una tasa de mortalidad de 3.8 por el mismo número de habitantes.³ Existe un estudio en 1,431 trasplantados VIH positivos que demostró que al trasplantar a estos pacientes se reducía 79% la mortalidad a cinco años, en comparación con los que permanecían en diálisis, motivo por el cual ya varios centros han optado por iniciar trasplante a estos pacientes.²

CASO CLÍNICO¹⁻⁴

Receptor: masculino mexicano de 31 años de edad, peso 67 kg, talla 1.7 m, con índice de masa corporal (IMC) 23.18 kg/m², de grupo sanguíneo O+ y diagnóstico de enfermedad renal crónica G5 KDIGO de etiología no determinada a finales de 2013 por el Servicio de Nefrología del Hospital Central Militar, que inició diálisis peritoneal continua ambulatoria el mismo año mediante la colocación de catéter percutáneo cola de cochino. Fue diagnosticado con infección de virus de inmunodeficiencia humana a inicios de 2014 en los estudios del protocolo de trasplante renal remitiéndolo al Servicio de Infectología, que determinó carga viral positiva de 47,900 copias, cuenta de linfocitos T CD4 317/mm³ iniciando tratamiento antiviral con efavirenz 600 mg/día, lamivudina 75 mg/día y abacavir 300 mg c/12 horas presentando carga viral indetectable por primera vez a finales de 2014 con cuenta de linfocitos T CD4 > 500/mm³ de manera persistente desde ese mismo año hasta 2018 (últimas dos evaluaciones de infectología en julio de 2018 con carga viral indetectable y CD4 de 742/mm³ y en noviembre de 2018 con CD4 de 611/mm³ y carga viral indetectable); siempre

presentó buena adherencia al tratamiento médico sin tener ninguna complicación relacionada a la diálisis peritoneal, manteniéndose con una prescripción de una bolsa al 2.5% + una bolsa al 1.5% nocturna y cavidad húmeda diurna con 1 L de icodextrina mediante *home choice* con una ultrafiltración total 1,200 mL/día promedio. Durante la evolución de su historia nefrológica recibió tres hemotransfusiones.

A mediados de 2018 fue aprobado por los comités de bioética y de trasplante del Hospital Central Militar el protocolo de trasplante renal en pacientes con infección crónica por el virus de inmunodeficiencia humana, motivo por el que fue retomado el protocolo del paciente, completado, aprobándose el caso clínico ante el comité interno de trasplante y de bioética. El paciente cumplió las recomendaciones, criterios de inclusión y exclusión de las guías de la *British HIV Association* para el trasplante renal de estos pacientes.⁵

El donador fue la esposa, mujer de 32 años de edad, isogrupo sanguíneo con peso de 56 kg, talla 1.5 m e IMC de 24.9 kg/m² y con los siguientes estudios de laboratorio del protocolo de trasplante renal: Hb 14.6 g/dL, leucocitos 4,440 × 10³/μL, glucosa 102 mg/dL, creatinina 0.5 mg/dL, urea 21.4 mg/dL, albúmina 4.1 g/dL, ácido úrico 8 mg/dL, colesterol 190 mg/dL, triglicéridos 114 mg/dL, sodio 139 mmol/L, potasio 3.7 mmol/L, calcio 9.6 mg/dL, fósforo 3.3 mmol/L, CaU/CrU 0.07, CaU/CrU post-2 gramos orales de calcio 0.125, CMV IgG+, CMV IgM-, VEB IgG+, VEB IgM-, VHC neg, AgsVHB neg, VDRL neg, VIH neg; mastografía BIRADS 1, USG renal riñón derecho 9.9 × 4 × 3.8 cm, riñón izquierdo 9.7 × 4 × 4 cm con imagen redonda ecogénica de 2.6 mm en el grupo calicial medio del riñón derecho, sin hidronefrosis, imagen que no fue identificada en la uro-TC. El tipaje HLA: A02, A24, B39, B51, DR β1 08, DRβ1 08, DQβ1 04, DQβ1 04.

Los estudios del protocolo de receptor: paratohormona intacta 1566 pg/mL, CMV IgG+, CMV IgM-, VEB IgG+, VEB IgM-, VHC neg, AgsVHB neg, VDRL neg, dentro del perfil TORCH varicela IgG+, toxoplasma IgG negativo, resto negativo. Ecocardiograma con FEVI 59%, septum interventricular de 14 mm; PSAP 46 mmHg y cardiopatía en fase hipertrófica, la cistouretrografía miccional con capacidad vesical total de 200 mL, sin datos de reflujo vesicoureteral ni orina residual; inmunológicos con PRA (panel reactivo de anticuerpos) del 0% en clase I y clase II, tipaje HLA de baja resolución A68, A32, B35, B49, DRβ1 01, DRβ1 08, DQβ1 04, DQβ1 05, prueba cruzada por citometría de flujo (XM CF) compatible en clase I e incompatible en clase II, HLAmM (*mismatch*) 2A/2B/0DR con el receptor.

Debido a la interacción de algunos antirretrovirales con los inhibidores de calcineurina, tres semanas previas a la fecha de trasplante fue suspendido el efavirenz y sustituido por raltegravir 400 mg c/12 horas, un inhibidor de integrasa dentro del triple esquema antiviral. Dentro de los estudios paraclinicos un día previo: hemoglobina 8.7 g/dL, leucocitos $6870 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $1,580 \times 10^3/\mu\text{L}$, glucosa 105 mg/dL, creatinina 12.7 mg/dL, urea 171.2 mg/dL, sodio 134 mmol/L, potasio 4.6 mmol/L, calcio 7.7 mg/dL. El trasplante fue realizado el 04/12/18 con inducción intraoperatoria de 20 mg de basiliximab, no hubo complicaciones en el acto quirúrgico, con un tiempo de isquemia caliente de 40 min y tiempo de isquemia fría de 15 min (*Figura 1*). Se inició inmunosupresión con tacrolimus XL a dosis de 0.15 mg/kg/dosis, ácido micofenólico 720 mg c/12 horas y esteroide intravenoso 200 mg el día +1 postrasplante, posteriormente se inició tapering del esteroide hasta iniciar 20 mg vía oral c/24 horas en el día +5 postrasplante; en el día +4 fue aplicada la segunda dosis de 20 mg intravenosa de basiliximab. Recibió dos días de ceftriaxona profiláctica a dosis de 1 g intravenoso c/12 horas. El paciente fue egresado en el día +8 sin complicaciones con hemoglobina 8.8 g/dL, leucocitos de $9,000 \times 10^3/\mu\text{L}$, creatinina 1 mg/dL, urea 35 mg/dL, nivel de tacrolimus (FK) de 6.1 ng/mL y el hemocultivo negativo. La carga viral postrasplante fue reportada indetectable el 24/12/18.

Al mes del trasplante se redujo el ácido micofenólico a 360 mg vía oral cada 12 horas. El protocolo interno de trasplante indica disminuir el esteroide a 15 mg c/24 horas en el día +61. Se ha mantenido con profi-

laxis contra *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima/sulfametoazol diariamente y contra citomegalovirus con valganciclovir a dosis de 450 mg vía oral cada 12 horas, medicamentos que se iniciaron desde el día +5 postrasplante, manteniéndose sin ninguna complicación médica o infecciosa al día +60 con los siguientes estudios de laboratorio: hemoglobina 16 g/dL, leucocitos $8,660 \times 10^3/\mu\text{L}$, linfocitos $3,090 \times 10^3/\mu\text{L}$, glucosa 82 mg/dL, creatinina 1.0 mg/dL, urea 38.5 mg/dL, albúmina 4.2 g/dL, ácido úrico 8 mg/dL, colesterol 259 mg/dL, triglicéridos 117 mg/dL, sodio 140 mmol/L, potasio 4.3 mmol/L, calcio 10.1 mg/dL, nivel de FK de 9.4 ng/mL y proteinuria de 0 mg/dL en el examen general de orina (*Cuadro 1*).

El catéter de diálisis peritoneal fue retirado el 03/01/19 sin complicaciones y el esquema actual de antirretrovirales por infectología es: abacavir 600 mg/día + lamivudina 300 mg/día + raltegravir 400 mg/día.

DISCUSIÓN

Un estudio publicado en *The New England Journal of Medicine* en 2010 con 150 pacientes trasplantados renales VIH positivos en EUA demostró que la sobrevida a tres años de estos pacientes postrasplantados y de los injertos era la misma que la de los pacientes del registro nacional de pacientes trasplantados sin VIH. Específicamente, la supervivencia del paciente y del injerto en el primer año fue del 95 y 90% en el primer año y del 88 y 74% en el tercer año, respectivamente.⁶

Existen dos corrientes para trasplantar a este tipo de pacientes de donantes VIH negativos, la primera utiliza sólo donantes cadávericos para receptores positivos y la segunda utiliza inclusive donantes vivos en receptores VIH positivos, esta última tiene implicaciones éticas de que un injerto sano puede desarrollar alguna patología dentro del espectro relacionado con la infección renal por VIH denominada HIVAN (*HIV associated nephropathy*);^{7,8} nuestro centro utilizó un donante vivo con la seguridad de que la mayor recidiva de glomerulopatía relacionada a VIH se presenta en receptores africanos con alteraciones del gen APOL1.

Al analizar la tasa de filtración glomerular del injerto trasplantado, Vicari publicó en 2016 una cohorte retrospectiva brasileña con 59 pacientes trasplantados renales con VIH de donantes cadávericos o vivos comparados con 106 receptores trasplantados VIH negativos encontrando que la función del injerto medido por CKD-EPI fue de $60.9 \pm 30.0 \text{ mL/min}$ y $61.2 \pm 26.8 \text{ mL/min}$ al año ($p = 0.957$), respectivamente.⁹ Respecto a las complicaciones, en el grupo VIH positivo hubo más



Figura 1. Injerto reperfundido.

Cuadro 1. Evolución bioquímica.

Parámetro	Dic. 3, 18	Dic. 5, 18	Dic. 6, 18	Dic. 7, 18	Dic. 10, 18	Dic. 17, 18	Dic. 24, 18	Ene. 7, 19	Ene. 21, 19	Feb. 2, 19
Hemoglobina (g/dL)	8.7	8.1	7.4	8.1	7.9	9.3	11	13.2	14.1	16
Leucocitos (cel/mm ³)	6,870	6,150	5,630	6,540	5,360	13,320	9,920	5,780	4,970	8,660
Linfocitos (cel/mm ³)	1,580	570	470	880	1,370	3,680	3,520	930	580	3,090
Urea (mg/dL)	171.2	190.5	55.6	32	36.4	32.1	42.8	64.2	36.4	38.5
Creatinina (mg/dL)	12.7	7.8	2.6	1.3	1.4	1.1	1.1	0.9	1.1	1.0
Glucosa (mg/dL)	125	112	116	105	94	88	107	120	84	82
Proteinuria EGO (mg/dL)	—	15	15	15	15	0	0	0	0	0
Tacrolimus (ng/mL)	—	—	—	5.7	6.1	9.9	12.3	16.4	10.2	9.4

incidencia de *delayed graft function* (DGF) ($p = 0.044$); más rechazos agudos (RA): 49.1 versus 31.1% ($p = 0.036$); más infecciones bacterianas 1.9 ± 1.9 versus 1.12 ± 1.4 ($p = 0.018$) y menos replicación viral por CMV en el grupo VIH positivo (36.8 versus 15.1%, $p = 0.005$); nuestro caso a dos meses postrasplante tiene un CKD-EPI de 103 mL/min y no ha presentado procesos infecciosos.

En relación al esquema antiviral postrasplante utilizado, Cristelli MP et al. publicaron en 2017 un estudio que compara las diferencias regionales del manejo con 54 pacientes transplantados VIH positivos (39 de Brasil y 15 de España); la cohorte brasileña tuvo más rechazo sin significancia estadística (33 versus 13%, $p = 0.187$) y la sobrevida del paciente a tres años fue de 91.3 y 100% ($p = 0.663$). Asimismo, el tratamiento antiviral a base de raltegravir que impide la interacción con los inhibidores de calcineurina fue el más prevalente en España (80 versus 3%; $p < 0.001$). Los pacientes de ambos países permanecieron estables en las cuentas de CD4+, en la carga viral indetectable y no presentaron infecciones oportunistas.¹⁰ El paciente transplantado de nuestro hospital fue *switchead* semanas antes de un inhibidor análogo de nucleósido de la transcriptasa inversa a un inhibidor de la integrasa para evitar interacciones con el inhibidor de calcineurina, logrando niveles de FK postrasplante bastante regulares y predecibles como en los pacientes que no utilizan antirretrovirales sin eventos de toxicidad ni rechazo.

A pesar de lo publicado por Locke JE et al. en 2016, en donde predicen los factores de riesgo de pérdida del injerto en los receptores transplantados renales VIH positivos comparando una cohorte de 526 receptores de injerto renal VIH positivos contra 82,236 VIH negativos del registro científico de receptores de trasplante de 2001-2013 en los EUA, donde encuentran que la pérdida del injerto asociada a la infección

VIH fue mitigada al impedir más de 3 HLAmM entre donante-receptor, nuestro receptor tiene 4 HLAmM y ha evolucionado sin rechazo.¹¹

Nuestro caso clínico cumple la recomendación publicada en el *Journal of the American Society of Nephrology* por Locke JE et al., en la que demuestran que el trasplante renal HIV negativo y HIV monoinfectado tiene similar sobrevida del injerto y del paciente, mientras que los pacientes coinfectados con VIH/VHC tienen peores resultados.¹²

Finalmente, a pesar de la escasa experiencia a nivel nacional (representada por el IMSS, el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán» (INNSZ) y ahora el Hospital Central Militar) de trasplantes en este tipo de pacientes, Locke JE et al. demostraron en 499 receptores VIH positivos del registro de trasplante renal estadounidense que el resultado entre los centros con experiencia mayor de cinco trasplantes fue similar al de aquellos centros con menor volumen transplantado.¹³

CONCLUSIÓN

Ante el aumento de la prevalencia de la enfermedad renal crónica en pacientes VIH seropositivos y con la suficiente evidencia positiva, se debe promover por parte de los equipos de trasplante de los diferentes centros hospitalarios del país la sustitución de la función renal mediante esta técnica en receptores VIH positivos, a fin de disminuir la inequidad del acceso al trasplante en esta población.

REFERENCIAS

1. Axelrod DA, Schnitzler MA, Xiao H et al. An economic assessment of contemporary kidney transplant practice. Am J Transplant. 2018; 18: 1168-1176.

2. Locke JE, Gustafson S, Mehta S et al. Survival benefit of kidney transplantation in HIV-infected patients. Ann Surg. 2017; 265 (3): 604-608.
3. Trullás JC, Miró JM, Barril G et al. Trasplante renal en pacientes infectados por el VIH. Enferm Infect Microbiol Clin. 2005; 23 (6): 363-374.
4. Registro Nacional de Casos de SIDA. [Internet]. 2018. Available in https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/415154/RN_D_a_mudial_sida2018.pdf.
5. Bhagani S, Sweny PI. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. HIV Med. 2006; 7: 133-139.
6. Stock PG, Barin B, Murphy B et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. N Engl J Med. 2010; 363: 2004-2014.
7. Cohen SD, Kopp JB, Kimmel PL. Kidney diseases associated with human immunodeficiency virus infection. New Engl J Med. 2017; 377 (24): 2363-2374.
8. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. Nat Rev Nephrol. 2015; 11: 150-160.
9. Vicari AR, Spuldaro F, Sandes-Freitas TV et al. Renal transplantation in human immunodeficiency virus-infected recipients: a case-control study from the Brazilian experience. Transpl Infect Dis. 2016; 18 (5): 730-740. doi: 10.1111/tid.12592.
10. Cristelli MP, Cofán F, Tedesco-Silva H et al. Regional differences in the management and outcome of kidney transplantation in patients with human immunodeficiency virus infection: a 3-year retrospective cohort study. Transpl Infect Dis. 2017; 19 (4). doi: 10.1111/tid.12724.
11. Locke JE, Shelton BA, Reed RD et al. Identification of optimal donor-recipient combinations among human immunodeficiency virus (HIV)-positive kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2016; 16: 2377-2383.
12. Locke JE, Mehta S, Reed RD et al. A national study of outcomes among HIV-infected kidney transplant recipients. J Am Soc Nephrol. 2015; 26: 2222-2229.
13. Locke JE, Reed RD, Mehta SG. Center-level experience and kidney transplant outcomes in HIV-infected recipients. Am J Transplant. 2015; 15: 2096-2104.

Correspondencia:

Dr. Lucino Bahena Carrera

Hospital Central Militar
Boulevard Manuel Ávila Camacho s/n,
esquina General Juan Cabral
Col. Lomas de Sotelo
Alcaldía Miguel Hidalgo, 11200,
Ciudad de México.
Cel: 5582330080
E-mail: bahena.nefro@gmail.com