

Artículo Original

Trasplante renal en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Santiago-González Marta ¹; Gómez-Dos-Santos Victoria*²; Álvarez-Nadal Marta ³; Galeano-Álvarez Cristina ⁴; Jiménez-Álvaro Sara ⁵; Elías-Triviño Sandra ⁶; García-Vallejo María ⁷; Mínguez-Ojeda César ⁸; Fernández-Lucas Milagros ⁹; Burgos-Revilla Francisco Javier ¹⁰.

¹ Servicio de Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal; ORCID id 0000-0003-4767-8129

² Servicio de Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal; ORCID id 0000-0003-2968-148X

³ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal; ORCID id 0000-0002-2247-1845

⁴ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal; ORCID id 0000-0003-2785-8886

⁵ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal

⁶ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal; ORCID id 0000-0001-7768-033X

⁷ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal

⁸ Servicio de Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal

⁹ Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal; ORCID id 0000-0002-8019-313.

¹⁰ Servicio de Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal

* Autor correspondencia: vgomezd69@gmail.com; ORCID id 0000-0003-2968-148X

Recibido: 07/02/2020; Aceptado: 04/11/2020; Publicado: 30/11/2020

Resumen: Introducción. El pronóstico de la infección por VIH ha mejorado tras introducir el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), no contraindicando actualmente el trasplante renal (TR). La nefropatía asociada al VIH (HIVAN) es la principal causa de enfermedad crónica terminal (ERCT) en pacientes VIH a nivel mundial. Los criterios de inclusión para TR de pacientes VIH son multidisciplinarios: no infecciones oportunistas; CD4>200; carga viral indetectable. **Material y métodos.** Revisión de historias clínicas de 14 pacientes infectados por VIH receptores de un primer aloinjerto renal (2001-2019), seleccionados según recomendaciones de las guías españolas y americanas. La inmunosupresión se realizó según la práctica habitual en nuestro país. TARGA se inició inmediatamente tras TR. **Resultados.** La principal causa de ERCT fue la glomerulonefritis (N=6; 42,9%) seguida de HIVAN (N=4; 28,6%). El 71,4% (N=10) se encontraban en hemodiálisis previo al TR y sólo 1 paciente se trasplantó en situación de prediálisis. Desde el punto de vista inmuno-viroológico, la mediana de CD4 fue 458 células/ μ L y todos los pacientes presentaban carga viral indetectable. El 92,9% (N=13) recibía TARGA preTR. 2 pacientes precisaron trasplante precoz y fueron eliminados del análisis posterior. Con una mediana de seguimiento de 61,0 meses, el 58,3% (7/12) de los pacientes presentó una función retrasada del injerto y el 33,3% (4/12) rechazo agudo. La mediana de creatinina a los 3 meses y en la última fecha de seguimiento fue 1,3 mg/dL (RIC 0,8) y 2,1 (RIC 7,1) respectivamente. La supervivencia del injerto y del paciente a 1 y 3 años fue de 75,0% y 100%; y 67,0% y 89,0%, respectivamente. **Conclusión.** El TR es una alternativa terapéutica segura y efectiva en pacientes seleccionados con VIH.

Palabras clave: VIH, trasplante renal, TARGA.

Abstract: Introduction. The prognosis of HIV infection has improved with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART), being no longer a contraindication to transplantation (KT). HIV-associated nephropathy (HIVAN) is the most common cause of end-stage renal disease (ESRD) among HIV-infected patients worldwide. The consensus criteria for the selection of HIV patients for transplantation are multidisciplinary: no opportunistic infections; CD4 count >200; undetectable viral load. **Material and methods.** Review of the clinical charts of 14 HIV-infected, recipients of a primary renal allograft (2001-2019). Inclusion criteria met the American and Spanish guideline recommendations. Immunosuppressive protocol followed routine practice in our country. HAART was started during immediate post-KT. **Results.** The main ESRD etiology was glomerulonephritis

(6; 42.9%) followed by HIVAN (4; 28.6%). Regarding renal substitutive treatment prior to KT, the majority were on hemodialysis (10; 71.4%). In one patient KT was pre-emptive. Median CD4 count was 458 cells/ μ L and all patients presented undetectable viral load. 13 (92.9%) were on HAART prior to KT. Two patients underwent early transplantectomy, the remaining patients were followed for a median of 61.0 months (3.7 to 106.2 months). Delayed graft function and acute rejection rate were 58.3% (7/12) and 33.3% (4/12) respectively. Median creatinine levels at 3 months and at the last follow-up were 1.3 mg/dL (IQR 0.8) and 2.1 mg/dL (IQR 7.1) respectively. Graft and patient survival at 1 and 3 years were respectively 75.0% and 100%; and 67.0% and 89%. Conclusions. KT can be safe and effective in selected HIV-infected patients

Key words: HIV, Kidney transplantation, HAART.

1. Introducción

Las actualizaciones más recientes estiman que actualmente 37,9 millones de personas presentan infección por VIH, aproximadamente el 80% en países en vías de desarrollo (la mayoría en África sub-sahariana) [1]. La prevalencia en Europa en población adulta (15-49 años) se estima en 0,4% en 2018 según la oficina regional de Europa de la Organización Mundial de la Salud (OMS), mientras que la prevalencia global es del 0,8% [2]. El modo de transmisión más frecuente es el contacto sexual (más frecuente en el caso de hombres que mantienen relaciones homosexuales entre hombres, seguido de relaciones heterosexuales), seguido del uso de drogas vía intravenosa [3, 4]. La infección por VIH sigue siendo un problema de salud pública de gran importancia a nivel mundial con evidencia de una transmisión mantenida a fecha actual. En 2018 aproximadamente 1,7 millones de nuevos casos de infección por VIH fueron diagnosticados, lo cual representa 5000 nuevas infecciones diarias, y un tercio de las mismas se dieron en adolescentes y jóvenes, con mayor porcentaje en varones [5]. Igualmente, 770000 personas murieron por SIDA en 2018, con una alta prevalencia de presentaciones tardías. Se puede por lo tanto afirmar que la pandemia del SIDA se está reduciendo pero no tan rápidamente como se esperaba [1].

Los pacientes con infección por VIH pueden sufrir enfermedad renal de múltiples etiologías. La incidencia de nefropatía asociada al VIH (HIVAN), la enfermedad renal clásica en pacientes con VIH, se ha visto reducida con la normalización del uso de la terapia antirretroviral. Actualmente se estima que el riesgo de HIVAN se ha visto reducido en un 60% [6]. Sin embargo, otras enfermedades causantes de insuficiencia renal han aumentado su prevalencia de forma simultánea [7]. El espectro de patologías en pacientes con infección por VIH es amplio, e incluye lesiones directamente relacionadas con la expresión de genes del VIH a nivel intrarrenal, y otras lesiones relacionadas con comorbilidad, secundarias a medicación, disregulación inmune y co-infecciones. La biopsia renal puede ser de utilidad para el diagnóstico diferencial de las mismas. Las causas de enfermedad renal crónica más frecuentes en los pacientes con VIH son HIVAN, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (sin otra causa subyacente) y otras podocitopatías, enfermedad glomerular asociada a activación del complemento, nefritis túbulo-intersticial y enfermedades vasculares (como microangiopatía trombótica, aunque su incidencia se ha visto disminuida desde la introducción de la terapia antirretroviral) [8].

La terapia antirretroviral de alta eficacia (TARGA) se introdujo inicialmente en 1996, y desde entonces ha permitido a los pacientes con infección por VIH mantener una carga viral suprimida a largo plazo. Igualmente ha reducido la mortalidad por infecciones oportunistas, aumentando la expectativa de vida en estos pacientes [5]. Dado sus resultados favorables, las guías de tratamiento del VIH recomiendan inicio inmediato de TARGA en todos los pacientes VIH positivos. Al controlar el estado inmuno-virológico, es posible reducir la incidencia de insuficiencia renal aguda (IRA) y enfermedades renales relacionadas con VIH [9]. Dada la mayor esperanza de vida en pacientes con infección por VIH, las complicaciones a largo plazo de dicha infección también han aumentado, incluyendo la enfermedad renal crónica terminal (ERCT).

La infección por VIH inicialmente se consideró una contraindicación absoluta para el trasplante renal (TR) por el riesgo de progresión del VIH y de infecciones oportunistas por el uso de tratamiento inmunosupresor. En 2010 se publicaron los resultados de un estudio no randomizado que incluyó 150 pacientes con VIH receptores de TR, con un seguimiento de 3 años. Se demostraron unos excelentes resultados a corto plazo con estabilidad de la infección por VIH y escasas complicaciones asociadas a la misma [9]. Desde entonces, los resultados del TR en pacientes con VIH han resultado comparables a aquellos de receptores no infectados por VIH, con una mayor supervivencia comparada con el mantenimiento en diálisis [10]. Igualmente se ha evidenciado una supervivencia del paciente y del injerto a medio plazo similar a la de los pacientes sin infección por VIH, siendo los principales problemas de la población trasplantada con infección por VIH las interacciones entre TARGA e inmunosupresores, el manejo de la co-infección por VHC y el riesgo cardiovascular tras el TR [11]. Por lo tanto el TR se ha propuesto como una alternativa de terapia renal sustitutiva factible y efectiva [5, 12, 13].

Varias sociedades científicas han desarrollado guías y consensos sobre el TR. Las últimas guías de la Sociedad Americana de Trasplante y Enfermedades Infecciosas, publicada en 2019, sugiere los siguientes criterios para TR en pacientes con infección por VIH [13]:

- Cumplimiento de los criterios de inclusión específicos de cada centro.
- Recuento de CD4 > 200 células/ μ L en los tres meses previos al trasplante.
- Carga viral indetectable durante tratamiento antirretroviral.
- Cumplimiento documentado de régimen de tratamiento antirretroviral estable.
- Ausencia de infección oportunista activa y de malignidad.
- Ausencia de malnutrición severa o deterioro crónico.
- Seguimiento apropiado con personal experimentado en el manejo del VIH.
- Acceso a monitorización de medicación inmunosupresora.

En cuanto al tipo de donante, se dispone de escasa evidencia en lo referido a la evolución del TR de donante vivo excepto en experiencia en EEUU [9].

El objetivo de este estudio es analizar los resultados y características clínicas de los pacientes con infección por VIH receptores de TR en un hospital terciario en España.

2. Material y Métodos

Se realizó una revisión de las historias clínicas de 14 pacientes con infección por VIH receptores de un primer aloinjerto renal entre enero de 2001 y junio de 2019.

Los criterios de inclusión se realizaron según las recomendaciones de las guías americanas y españolas, incluyendo mantenimiento de TARGA, carga viral plasmática indetectable de RNA de VIH-1, y recuento absoluto de CD4 mayor o igual a 200 células/ μ L (resumidos en Tabla I). Únicamente uno de los 14 pacientes no se encontraba en tratamiento antirretroviral previo al TR (el paciente presentaba una categoría C1, definida como presencia de procesos definitorios de SIDA y CD4 > 500 células/ μ L, y fue trasplantado en 2001, previo al inicio de la recomendación de tratamiento con TARGA en todos los pacientes con diagnóstico de infección por VIH).

Tabla I Criterios consensuados para inclusión en lista de espera de trasplante de pacientes con infección por VIH [17]

Criterios de selección	
Criterio clínico	Ausencia de condiciones incluidas en categoría C (definitorias de SIDA), excepto: tuberculosis, candidiasis esofágica, neumonía por <i>P. jirovecii</i> .
Criterio virológico	Carga viral indetectable (<50 copias/ μ L)
Criterio inmunológico	Recuento de CD4>200 células/ μ L
Criterios sociales y psiquiátricos	Adherencia a TARGA. Abstinencia de sustancias de abusos de 2 años.

El protocolo de inmunosupresión consistió en tacrolimus, micofenolato de mofetilo y esteroides según la práctica habitual en nuestro centro. En 6 de los 14 pacientes se empleó basiliximab (anticuerpo monoclonal anti IL-2) como inducción en los días 0 y 4 post TR. Las dosis de tacrolimus se ajustaron para mantener niveles sanguíneos de entre 8 y 10 ng/mL durante los tres primeros meses. La dosis de micofenolato de mofetilo fue de 1000 mg 2 veces al día. Se empleó metilprednisolona (250 mg intravenosos en el día 0), seguido de 125 mg en el día 1, y a partir del 2º día 20 mg/24h con descenso progresivo hasta la dosis de mantenimiento de 5 mg al mes y medio de trasplante. El tratamiento antirretroviral se inició en el periodo postTR inmediato. Los pacientes recibieron trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis para *Pneumocystis jirovecii*. El seguimiento fue realizado por un equipo multidisciplinar especializado en trasplante renal. Dicho seguimiento incluyó mediciones seriadas de creatinina sérica y filtrado glomerular, función hepática, hemograma, y monitorización entre diaria y semanal para mantener los niveles diana de inmunosupresión. Todos los pacientes con TARGA previo al TR mantuvieron su tratamiento. El seguimiento del estatus de VIH incluyó medición de copias plasmáticas de RNA de VIH-1 y recuento de linfocitos CD4.

3. Resultados

3.1. Características de donantes y receptores.

Se identificaron catorce pacientes receptores de trasplante renal con infección por VIH entre enero de 2001 y junio 2019. En la Tabla II aparecen resumidas las características de los donantes y receptores.

Tabla II Características de donantes y receptores de TR en pacientes con infección por VIH

	Mediana/N
Edad receptor (años):	
• En el momento del TR (Md, RIC)	49 (14,3)
• Al diagnóstico de VIH (Md, RIC)	27,8 (24,4)
Receptor varón/mujer (N, %)	12/2 (85,7/14,3)
Raza caucásica (N, %)	13 (92,9)
Etiología de ERCT (N, %):	
• Glomerulonefritis	6 (42,9)
• HIVAN	4 (28,6)
• Microangiopatía trombótica	2 (14,3)
• Nefritis intersticial	2 (14,3)
Tiempo en diálisis (meses) (Md, RIC)	53,3 (191,9)
Tipo de diálisis (N, %):	
• Hemodiálisis	10 (71,4)
• Peritoneal	3 (21,4)
• No diálisis	1 (7,1)
Transmisión VIH (N, %):	
• Drogas intravenosas	9 (64,3)
• Sexual	4 (28,6)
• Transfusión sanguínea	1 (7,1)
Estadio VIH (N, %):	
• A2	2 (14,3)
• A3	2 (14,3)
• B3	1 (7,1)
• C1	1 (7,1)
• C2	1 (7,1)
• C3	7 (50)
Tiempo de evolución de VIH en el momento del TR (años) (Md, RIC)	16,5 (23,4)
Co-infección (N, %):	
• VHB	0 (0)
• VHC	10 (71,4)
Tratamiento VIH (N, %)	13 (92,9)
CD4 pre TR (células/μL) (Md, RIC)	458 (823)
Carga viral	<1.6 log
Tipo de donante (N, %):	
• Estándar	12 (85,7)
• Criterio expandido ¹	2 (14,3)
• Vivo	0 (0)
Edad del donante (Md, RIC)	53 (45,5)
Donante varón/mujer (N, %)	12/2 (85,7/14,3)

¹ Uno de los 14 pacientes no recibió TARGA como se observa en la propia tabla, pero mantuvo igualmente carga viral indetectable por lo que se trata de un controlador de élite.

² Donante de criterio expandido: edad >60 años ó edad comprendida entre 50-59 años, y al menos dos de los siguientes factores: presencia de hipertensión arterial, creatinina sérica >1,5 mg/dL o muerte por accidente cerebrovascular de origen isquémico [28].

3.2. Resultados y complicaciones del trasplante.

Dos pacientes precisaron trasplantectomía precoz en los días 4 y 7 post TR, secundario a trombosis venosa y necrosis cortical respectivamente. El segundo paciente presentaba un riesgo quirúrgico muy elevado por aterosclerosis extensa con bajo flujo a nivel del injerto en el momento de la cirugía. Excluyendo las pérdidas precoces, el resto de los pacientes tuvieron un seguimiento con una mediana de 61,0 meses (RIC 79,8). La tasa de función retrasada del injerto (FRI) fue de 58,3%, y de rechazo agudo 33,3% (4/12); con biopsia confirmatoria todos los casos. Todos los pacientes con rechazo agudo (RA) fueron tratados con bolos de corticoides intravenosos (un total de 7 bolos de 250 mg de metilprednisolona iv), con respuesta del rechazo y por tanto mejorando la función renal. La mediana de creatinina a los 3 meses del TR y al final del seguimiento fue de 1,3 mg/dL (RIC 0,8) y 2,1 mg/dL (RIC 7,1).

Todos los pacientes con TARGA previa al TR la mantuvieron después del mismo, aunque 8 (66,7%, /12) presentaron interacciones entre TARGA e inmunosupresión, requiriendo modificación de TARGA. Dichas modificaciones se encuentran resumidas en la Tabla III.

Tabla III Modificaciones en TARGA postTR por interacciones con inmunosupresión

TARGA preTR	N	TARGA postTR	N
Inhibidores de la proteasa	6	Raltegravir (inhibidor de la integrasa) + lamivudina (inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido)	3
		Lamivudina (inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido) + maraviroc (inhibidor de la fusión)	2
		Raltegravir (inhibidor de la integrasa)	1
Efavirenz (inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido)	2	Raltegravir (inhibidor de la integrasa)	1
		Raltegravir (inhibidor de la integrasa) + lamivudina (inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido)	1

Ningún paciente desarrolló infecciones oportunistas tras el TR. Sin embargo, 2 pacientes (2/12) desarrollaron enfermedades malignas post-TR. En uno de los casos se diagnosticó un linfoma de células B de alto grado en relación con infección por virus de Epstein-Barr (EBV), 81,0 meses tras el TR en un paciente cuya carga viral previa al trasplante era indetectable sin TARGA (controlador de élite). Unos meses tras el TR, la carga viral era detectable con un nivel menor de 100.000 copias, con CD4 > 500 células/ μ L. El paciente se mantuvo asintomático, por lo que, en ese momento, no se inició tratamiento antirretroviral. En el momento del diagnóstico del linfoma el paciente tenía una cifra de CD4 de 509. A pesar de iniciar tratamiento específico, TARGA y sustituir anticalcineurínicos por everolimus el paciente falleció. En otro caso, a los 28,0 meses del trasplante renal se diagnosticó una neoplasia maligna de esófago, manteniendo niveles de CD4 en torno a 500 células/ μ L y carga viral indetectable. El paciente falleció por una neumonía necrotizante en el contexto de una evolución tórpida de su enfermedad de base.

8 de los 12 pacientes (66,7%) presentaban co-infección por VHC (además de los 2 pacientes excluidos del seguimiento por precisar trasplantectomía precoz, ambos co-infectados). En la Tabla IV se expone el tratamiento recibido por los pacientes para dicha co-infección.

Tabla IV Tratamiento de co-infección por VHC

Pacientes coinfectados	Tratamiento	Fecha	RVS
1	No		
2	No		
3	Interferón + ribavirina Posteriormente sofosbuvir + simeprevir	2011 2014	Sí
4	Interferón + ribavirina Antivirales de acción directa (no especificados en historia)	2005 2015	Sí
5	Sofosbuvir + daclatasvir		Sí
6	Simeprevir + daclatasvir Zepatier + ribavirina Sofosbuvir + velpatasvir	2015 2016 2018	Sí
7*			
8*			
9 ¹	No (hepatitis aguda C en 1986)		
10 ^{1*}			

*La transición de la historia clínica en papel a HCE no ha permitido el acceso completo a los datos

¹Pacientes sometidos a trasplantectomía precoz

De los 8 pacientes con co-infección por VHC, 2 presentaron función inmediata del injerto y 6 FRI. De los 4 pacientes no co-infectados por VHC (33,3%), 3 presentaron función inmediata del injerto y 1 FRI. Respecto a la tasa de RA, no se dio ningún caso en el grupo de pacientes no-coinfectados por VHC, y fue del 33,3% (4/12) en el grupo de pacientes con co-infección (es decir, todos los casos de RA se dieron en pacientes con VHC).

La supervivencia del injerto a 1 y 3 años del TR fue del 75,0% y 66,7% respectivamente, con una mediana de supervivencia de 64,7 meses (20,0-109,5). La supervivencia del paciente a 1 y 3 años del TR fue de 100,0% y 89,0% respectivamente.

4. Discusión

La infección por VIH sigue siendo un importante problema para la salud pública a nivel mundial, con una transmisión mantenida a día de hoy. En Europa la incidencia es de 20 nuevos casos por 100.000 habitantes/año [14], y en España la tasa de incidencia se estima en 7,3 nuevos casos por 100.000 habitantes/año en 2017, en descenso en comparación con los 13,0 nuevos casos por 100.000 habitantes/año que se diagnosticaron en 2008 [3]. A nivel de España, el mecanismo de transmisión más frecuente es en hombres que tienen sexo con hombres (54,3%), seguido de la transmisión heterosexual (28,2%) y del uso de drogas intravenosas (3,1%) [3]. En nuestra serie la infección de VIH se transmite mayoritariamente por el uso de drogas por vía intravenosa (64,3%), siendo la transmisión sexual el segundo mecanismo más frecuente (28,6%). El porcentaje de co-infección por VHC en nuestra serie es de 71,4%. Cabría considerar en los datos de nuestra serie que la mediana de tiempo de evolución de la infección de VIH en el momento del TR es de 16,5 años (RIC 23,4), habiendo contraído los pacientes la infección en un momento temporal (finales de la década de 1990) en el que el principal mecanismo de transmisión era el uso de drogas por vía intravenosa y no el sexual [4]. Este mecanismo de transmisión también podría ser un factor que explicase la elevada tasa de co-infección por VHC en nuestra serie. Igualmente, en nuestra serie hay un porcentaje elevado de

pacientes con categoría C (9 casos, de los cuales 7 pacientes son C3), sin embargo, en el momento del TR ninguno de los pacientes tiene una cifra de CD4 inferior a 200 células/ μ L ni enfermedades oportunistas activas. Dado que la categoría de VIH se establece en el momento del diagnóstico representando la peor situación inmunológica del paciente, y no se ve modificada posteriormente, a pesar de la mejoría de cifras de linfocitos o de la clínica, no se ha tenido en cuenta como contraindicación para el TR.

Con la introducción del TARGA para el tratamiento de la infección por VIH ha disminuido de forma importante la mortalidad de dicha infección, aumentando la esperanza de vida de los pacientes, y con ello resultando en un aumento de la incidencia de complicaciones a largo plazo de la enfermedad, incluyendo la ERCT. Se estima una prevalencia de entre 0,5-1,5% de pacientes con infección por VIH en la población sometida a hemodiálisis por ERCT en Estados Unidos y Europa, siendo HIVAN la principal causa de ERCT en estos pacientes [15]. En España, la principal causa de ERC en pacientes con infección por VIH son las glomerulonefritis (42%), siendo la prevalencia de HIVAN menor. En nuestra serie la causa principal de ERCT también son las glomerulonefritis (6 pacientes, 42,9%), similar a la casuística a nivel nacional. El método para terapia renal sustitutiva más frecuentemente empleado en España es la hemodiálisis (78,9%) [25].

En nuestro país se describe una tasa de co-infección por VHC del 53,1% [16]. Los pacientes con co-infección por VHC constituyen un grupo de especial alto riesgo para el TR, con peor resultado (mayor porcentaje de pérdida del injerto a corto y medio plazo) en comparación con aquellos pacientes únicamente infectados por VIH [15]. Igualmente se trata de pacientes con mayor mortalidad en diálisis [17]. En estudios realizados en España, los resultados de pacientes con co-infección por VHC también han resultado peores [18, 19]. Las causas para esta peor evolución del TR pueden ser múltiples. En primer lugar, los pacientes con co-infección presentan tiempos más prolongados en diálisis y mayor tiempo de evolución de la infección por VIH, así como una evolución del VHC más agresiva. La inmunosupresión tras el TR podría exacerbar la infección por VHC y la interacción entre los inmunosupresores y el tratamiento antirretroviral podría empeorar la hepatotoxicidad de estos últimos. Sin embargo, la progresiva introducción de los nuevos antivirales de acción directa en el tratamiento del VHC, que consiguen tasas de respuesta viral sostenida muy elevadas, pueden cambiar el paradigma de tratamiento del VHC en los próximos años y por lo tanto, la evolución de los pacientes con co-infección. A pesar de lo anterior, el TR presenta mejores tasas de supervivencia para los pacientes VHC que su mantenimiento en diálisis. Los pacientes con co-infección por VHC deben ser detalladamente evaluados y mantener un seguimiento estrecho tras el TR [18, 19]. En lo que respecta al momento de su tratamiento, estudios recientes todavía no han determinado si resulta más indicado el tratamiento de la infección por VHC con antivirales de acción directa antes o después del TR. El tratamiento pre TR favorecería la supervivencia en lista de espera al disminuir la progresión de la enfermedad hepática, además de evitar el problema de la interacción con la inmunosupresión; sin embargo, el tratamiento tras el TR permitirá disminuir el tiempo en lista de espera de pacientes dispuestos a aceptar un injerto VHC positivo [15]. En lo referido al uso de injertos procedentes de donantes VHC positivos, en receptores con VHC se obtienen los mismos resultados en cuanto a respuesta viral sostenida independientemente de la serología del donante tras tratamiento antiviral. En cuanto a los receptores VHC negativos, en España existe un programa de TR con donantes anti-VHC+ en receptores seronegativos que ha llevado a cabo 19 trasplantes, con buenos resultados virológicos [29]. En nuestro centro se ha iniciado el tratamiento pre-TR, bien en diálisis y si es posible en la etapa de ERC avanzada, antes incluso de precisar tratamiento renal sustitutorio para disminuir el riesgo de transmisión en las salas de diálisis y evitar la necesidad de aislamiento de los pacientes. Al tratarse de tratamientos no muy prolongados en el tiempo, no condiciona un retraso importante para la inclusión en lista de espera de TR en estos pacientes, pudiendo realizarse el tratamiento de manera simultánea al estudio previo al TR.

La mayoría de los estudios previos demuestran una alta incidencia de RA, hasta 31-41% [9, 20]. En nuestra serie la tasa de RA fue de 33,3%, similar a observaciones previas en series españolas. La causa de esta complicación no está completamente clara. Hay distintas hipótesis, como la dis-regulación del sistema inmunitario ocasionada por la propia infección por VIH o un tratamiento

inmunosupresor insuficiente, generalmente debido a interacciones entre inmunosupresores y TARGA que ocasionan niveles infraterapéuticos de inmunosupresión. En lo que respecta a la elección de la inmunosupresión, se han descrito tasas de RA superiores al 50% en aquellos pacientes con infección por HIV tratados con ciclosporina, que se reducen hasta el 20% en los pacientes que mantenían inmunosupresión con tacrolimus [26], considerándose, por lo tanto, este último el inhibidor de calcineurina de elección en TR [17]. En datos de otros estudios, se ha evidenciado una baja incidencia de RA en pacientes tratados con inducción con antiCD25 (inhibidor de IL-2) [9]. En series de Estados Unidos, 83,0% de los pacientes recibieron terapia de inducción, y concretamente con anti-CD25 en el 51,0% de los mismos [9]. En este mismo sentido, en series europeas, todos los pacientes recibieron terapia de inducción, utilizándose anti-CD25 en el 97,3% de los pacientes [21]. Por último, en estudios españoles se utilizó terapia de inducción solo en el 35,0% de los receptores, siendo la forma más frecuente la utilización de anti-CD25 en el 85,7% [18]. En nuestra serie, se empleó el anti-CD25 basiliximab en 42,9% de los pacientes como terapia de inducción. Hay que considerar, sin embargo, que los anticuerpos que generan depleción linfocitaria pueden también asociarse a incrementos en la carga viral, con desarrollo de síndromes linfoproliferativos (siendo mayor el riesgo con el uso de anticuerpos policlonales, como la timoglobulina, que con los monoclonales como el basiliximab, que genera una menor depleción linfocitaria).

La frecuencia de FRI alcanzó hasta el 60,0%, en la literatura [9, 18, 20]. Un análisis retrospectivo realizado sobre la base de datos de United Network for Organ Sharing (UNOS) evidenció que los pacientes con infección por VIH desarrollaban FRI con mayor frecuencia que aquellos VIH negativos y, a su vez, la supervivencia del injerto fue menor en aquellos pacientes que sufrieron FRI. Estos resultados no pueden atribuirse únicamente al uso de injertos procedentes de donantes conocidos como marginales, ya que en nuestra serie el 85,7% de los órganos procedían de donantes estándar en muerte encefálica. Probablemente haya otros factores que influyan en los resultados, como la toxicidad renal directa del TARGA. Igualmente, los efectos nefrotóxicos de los inhibidores de la calcineurina pueden verse exacerbados por el uso de fármacos antirretrovirales, especialmente los inhibidores de la proteasa. En nuestra serie, al tratarse de un análisis histórico, el manejo de anticalcineurínicos ha variado en el tiempo, con niveles diana de tacrolimus actualmente en torno a 10 ng/mL. El metabolismo hepático de los inhibidores de la calcineurina, inhibidores de la proteasa e inhibidores de la transcriptasa no análogos de nucleósidos se realiza a través del sistema enzimático del citocromo P450. Las interacciones farmacológicas entre inhibidores de la proteasa y el tacrolimus pueden llevar a niveles plasmáticos muy elevados del inmunosupresor. Para mantener unos niveles adecuados, se realizaron reducciones importantes de la dosis y aumento del intervalo entre dosis. El uso de pautas de TARGA basadas en inhibidores de la integrasa puede ser de utilidad a la hora de conseguir niveles terapéuticos de inhibidores de la calcineurina y así reducir la frecuencia de RA [9, 17, 22]. En nuestra serie 66,7% de los pacientes presentaron interacción entre TARGA e inmunosupresores, requiriendo modificar el tratamiento antirretroviral. En la Tabla V se presenta un resumen de las interacciones potenciales entre TARGA y tratamiento inmunosupresor [30].

Tabla V Interacciones entre TARGA e inmunosupresores

	Inhibidores de calcineurina	Inhibidores de mTOR	Corticoides
Inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos	No interacción	No interacción	No interacción
Inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	Disminuye concentración de inhibidor de la calcineurina	Disminuye concentración de inhibidor de mTOR	Disminuye concentración de corticoide
Inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir	Aumenta concentración de inhibidor de la calcineurina	Aumenta concentración de inhibidor de mTOR	Aumenta concentración de corticoide
Inhibidores de la integrasa	No interacción	No interacción	No interacción
Antagonistas de CCR5	No interacción	No interacción	No interacción
Inhibidores de la fusión	No interacción	No interacción	No interacción

La supervivencia del injerto en series españolas es ligeramente menor a la descrita en estudios en Estados Unidos y Europa; 73,7% versus 90,4% y 98%, respectivamente [9, 11, 18, 21]. Las diferencias podrían deberse a factores que afectan negativamente a la evolución tras el TR: tiempo prolongado previo en diálisis, mayor riesgo de hepato y nefrotoxicidad por fármacos, y una mayor frecuencia de co-infección por VHC, que afecta a la tasa de RA y la función del injerto a largo plazo. En nuestra serie, la mediana de seguimiento fue de 61 meses, con una supervivencia del injerto a 1 y 3 años del TR del 75,0% y 66,7% respectivamente.

En nuestra serie no hemos observado un desarrollo significativo de infecciones asociadas a VIH, al igual que en estudios previos realizados en Estados Unidos y Europa. El recuento de CD4 se ha mantenido estable y la carga viral del VIH indetectable excepto en el caso del paciente que desarrolló un linfoma B de alto grado en relación con EBV [9, 18, 19, 21, 22]. A día de hoy las guías recogen la indicación de inicio de TARGA en todos los pacientes diagnosticados de infección por VIH, con especial insistencia en aquellos con co-infección por VHC o VHB [27].

En una encuesta realizada en las unidades de diálisis de España se evidenció que el 22,5% de los pacientes en terapia renal sustitutiva cumplían criterios para TR [23]. Sin embargo, el acceso de los pacientes con infección por VIH al TR no llega a ser tan amplio. Actualmente la infección por VIH no se considera una contraindicación para el trasplante. Por lo tanto, los pacientes con infección por VIH en diálisis deben ser evaluados de cara a recibir TR con la misma prioridad que aquellos pacientes sin infección por VIH [17-19, 23]. A pesar de la evidencia disponible, los pacientes con infección por VIH siguen teniendo un menor acceso a lista de espera para TR (HR 0,68; IC 95% 0,50-0,91) y al propio TR (HR 0,79; IC 95% 0,53-0,92), como se ha visto en una serie francesa publicada en 2019 que recoge datos de pacientes que inician diálisis entre 2006 y 2010, con seguimiento hasta diciembre de 2015 [24].

5. Conclusiones

En conclusión, el TR es una alternativa terapéutica segura y efectiva en pacientes con infección por VIH en casos seleccionados. Por lo tanto, los pacientes VIH positivos en diálisis deben ser evaluados de cara al TR con la misma prioridad que aquellos VIH negativos. A pesar de que la supervivencia del injerto parece comparable a la de los pacientes sin infección por VIH a medio plazo, los pacientes con co-infección por VCH presentan un especial alto riesgo para el TR, situación que probablemente cambiará con la progresiva introducción de los nuevos antivirales de acción directa para el VHC.

Agradecimientos: no se ha recibido ninguna financiación específica para la realización de este estudio.

Contribución de los autores: El diseño del estudio fue realizado por Victoria Gómez, Cristina Galeano, Milagros Fernández y Javier Burgos. La revisión bibliográfica fue realizada por Victoria Gómez, Marta Álvarez, Marta Santiago, Sara Jiménez, Sandra Elías y Cristina Galeano. La recogida de datos la realizaron los autores Marta Santiago, César Mínguez, María García y Victoria Gómez. El análisis de los datos fue realizado por Victoria Gómez. Marta Santiago y Marta Álvarez escribieron el artículo.

Conflictos de Intereses: los autores no declaran conflicto de intereses.

Abreviaturas

Las siguientes abreviaturas son usadas en este manuscrito:

AR: Rechazo agudo (acute rejection).
 DGF: Delayed graft function.
 EBV: Virus de Epstein-Barr.
 ESRD: End-stage renal disease.
 ERCT: Enfermedad renal crónica terminal.
 FRI: Función retrasada del injerto.
 HAART: Highly active antiretroviral therapy.
 HIVAN: Human immunodeficiency virus associated nephropaty.
 IRA: Insuficiencia renal aguda.
 KT: Kidney trasplantation.
 RA: Rechazo agudo.
 SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
 TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad.
 TR: Trasplante renal.
 VHB: Virus de la hepatitis B.
 VHC: Virus de la hepatitis C.
 VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

Referencias Bibliográficas

1. de Mendoza C. UNAIDS Update Global HIV Numbers. *AIDS Rev.* 2019;21(3):170–1.
2. World Health Organization (WHO). Global health Observatory data repository. Prevalence of HIV among adults aged 15-49 estimates by WHO region. Geneva: WHO. [Accessed 28 Mar 2019]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.22500WHOREG?lang=en>.
3. Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2017: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - D.G. de Salud Pública, Calidad e Innovación / Centro Nacional de Epidemiología- ISCIII. Madrid; Nov 2018.
4. Patiño-Galindo JA, Torres-Puente M, Alba-Bracho, M, et al. The molecular epidemiology of HIV-1 in the Comunidad Valenciana (Spain): analysis of transmission clusters. *Nature Scientific Reports*, 2017; 7: 11584.

5. Gómez V, Fernández A, Galeano C, Oliva J, Diez V, Bueno C, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: experience at a tertiary hospital in Spain and review of the literature. *Transplant Proc.* 2013 Apr;45(3):1255–9.
6. Naicker S, Rahmanian S, Kopp JB. HIV and chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2015;83(7 Suppl 1):32–
7. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, 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):545–59.
8. Rosenberg AZ, Naicker S, Winkler CA, Kopp JB. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol.* 2015 Mar;11(3):150–60.
9. Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med.* 2010 Nov 18;363(21):2004–14.
10. Wright AJ, Gill JS. Kidney Transplantation in HIV-Infected Recipients: Encouraging Outcomes, but Registry Data Are No Longer Enough. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Sep;26(9):2070–1.
11. Trullas JC, Cofan F, Tuset M, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney International (2011)* 79, 825–842
12. Baisi A, Nava F, Baisi B, Rubbiani E, Guaraldi G, Di Benedetto F, et al. Kidney Transplantation in HIV-Infected Recipients: Therapeutic Strategy and Outcomes in Monocentric Experience. *Transplant Proc.* 2016 Mar;48(2):333–6.
13. Blumberg EA, Rogers CC, American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13499.
14. European Centre for Diseases Prevention and Control (EU body or agency) and World Health Organization. HIV/AIDS Surveillance in Europe 2018. Published 21st February 2019. Available at: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/240c1dda-3653-11e9-8d04-01aa75ed71a1/language-en>
15. Boyle SM, Lee DH, Wyatt CM. HIV in the dialysis population: current issues and future directions. *Seminars in Dialysis.* 2017;30:430–437
16. Saracho R, Martín Escobar E, Comas Farnés J, et al. Evolución clínica de los enfermos renales crónicos en tratamiento sustitutivo con infección por VIH. *Nefrología* 2015 ;35(5):457–464
17. Panel de Expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH. *Nefrología*, 2014, vol. 34, num. Suplemento 2, p. 1-81
18. Mazuecos A, Fernández A, Andres A, et al. HIV infection and renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(4): 1401–1407.
19. Mazuecos A, Rodriguez Benot A, Moreno A, et al. Renal replacement therapy in patients with HIV infection in a European region: outcomes following renal transplantation. *Transplant Proc.* 2012;44(7):2053–2056.
20. Mazuecos A, Fernandez A, Zarraga S, et al. High incidence of delayed graft function in HIV-infected kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2013 Sep;26(9):893-902.
21. Touzot M, Pillebout E, Matignon M, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: the Paris experience. *Am J Transplant.* 2012;10(10):2263–2269.
22. Kumar M, Sierka R, Damask A, et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int.* 2005;67(4):1622–1629.
23. Barril G, Trullás JC, Gonzalez-Parra E, et al. Prevalence of HIV-1-infection in dialysis units in Spain and potential candidates for renal transplantation: results of a Spanish survey. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(6):335–339
24. Tourret J, Guiget M, et al. Access to the waiting list and to kidney transplantation for people living with HIV: A national registry study. *Am J Transplant.* 2019;00:1–11
25. Eduardo Martín Escobar, Registro Español de Enfermos Renales (REER). The Spanish Renal Registry: 2013 report and evolution from 2007 to 2013. *Nefrología* 2016; 36(2):97–120
26. Kumar M, Sierka R, Damask A, et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int.* 2005;67(4):1622–1629.
27. Panel de expertos de GeSIDA/Plan nacional sobre el SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la

- inmunodeficiencia humana (actualización enero 2019). Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2019/02/Guia_Tar_Gesida_Ene_2019.pdf
28. E. Melilli, O. Bestard, J.M. Cruzado et al. Trasplante de riñones con criterios expandidos: manejo y resultados a largo plazo. *Nefrologia Sup Ext* 2011;2(5):98-104
 29. Grupo de Consenso para la valoración de donantes virus C. Documento de consenso para la valoración de donantes con serología positiva para el virus de la hepatitis C. Abril 2019. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/Documento%20Consenso%20Valoraci%C3%B3n%20Donantes%20Virus%20C_ABRIL2019.pdf
 30. K. O. Degnan, E. A. Blumberg. Human Immunodeficiency Virus in Kidney Trasplantation. *Seminars in Nephrology*, Vol 36, No 5, September 2016, pp 405–416.



© 2020 por los autores; Esta obra está sujeta a la licencia de Reconocimiento 4.0 Internacional de Creative Commons. Para ver una copia de esta licencia, visite <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.