



# Trasplante renal en pacientes con infección VIH en España

A. Mazuecos\*, J. Pascual\*\*, E. Gómez\*\*\*, E. Sola\*\*\*\*, F. Cofán\*\*\*\*\*, F. López\*, C. E. Puig-Hooper\*\*, J. M. Baltar\*\*\*, M. González-Molina\*\*\*\*, F. Oppenheimer\*\*\*\*\*, R. Marcén\*\* y M. Rivero\*

\*Servicio de Nefrología. Hospital Puerta del Mar. Cádiz. \*\*Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. \*\*\*Servicio de Nefrología. Hospital Central de Asturias. Oviedo. \*\*\*\*Servicio de Nefrología. Hospital Carlos Haya. Málaga. \*\*\*\*\*Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona.

## RESUMEN

*El pronóstico de la infección VIH ha mejorado de forma espectacular con el empleo de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Esto ha llevado a considerar el trasplante de órgano sólido como una alternativa terapéutica en estos pacientes. La experiencia en Estados Unidos ha puesto de manifiesto que la supervivencia a medio plazo del trasplante renal es similar a la observada en pacientes no infectados. En Europa se han comunicado sólo casos aislados. El objetivo de este estudio ha sido analizar la evolución de los pacientes con infección VIH que han recibido trasplante renal en nuestro país en la era TARGA. Desde el año 2001 se han realizado en España 10 trasplantes renales. Seis de ellos presentan coinfección por el virus de la hepatitis C. Los criterios de selección incluían carga viral del VIH indetectable y recuento de linfocitos CD4 > 200 cél/μL. Un paciente sufrió precozmente trombosis de la vena renal realizándose trasplantectomía. Los restantes receptores mantienen el injerto renal funcionando con creatinina plasmática de  $1,5 \pm 0,5$  mg/dl, tras  $11 \pm 15,6$  (3-46) meses de seguimiento. Cuatro pacientes desarrollaron rechazo agudo con buena respuesta al tratamiento. No hemos observado progresión de la infección VIH manteniéndose la carga viral controlada y la cifra de linfocitos CD4 superior a 200 cél/μL. En los 4 casos tratados con inhibidores de la proteasa se produjo una marcada interacción con tacrolimus que obligó a disminuir la dosis del inmunosupresor y/o modificar el TARGA. Nuestros resultados muestran que el trasplante renal puede ser un tratamiento eficaz y seguro en pacientes con infección VIH adecuadamente seleccionados. Como en otras series, hemos observado una alta tasa de rechazo agudo cuyas causas no son aún conocidas.*

Palabras clave: **Trasplante renal. Infección VIH. Tratamiento antirretroviral. Inmunosupresión.**

## RENAL TRANSPLANTATION IN HIV-INFECTED PATIENTS IN SPAIN

### SUMMARY

*HIV infection has experienced dramatic improvement in morbidity and mortality with the highly active antiretroviral therapy (HAART). This prompted a reeva-*

---

**Correspondencia:** Dra. Auxiliadora Mazuecos  
Servicio de Nefrología  
Hospital Puerta del Mar  
Avda. Ana de Viya, 21  
11009 Cádiz  
E-mail: mauxiliadora.mazuecos.sspa@juntadeandalucia.es  
auxmazuecos@terra.es

*luation of organ-solid transplantation as a treatment option for HIV-infected patients. Some trials in the United States have shown that one- and 2-year graft and patient survival is comparable to HIV-negative transplant population. In Europe the experience is still scarce. The aim of this study is to analyse the outcome and the clinical characteristics of HIV-infected patients who received kidney transplantation in Spain in the HAART era. Ten patients were transplanted in our country since 2001. Only one patient was black. The main cause of end-stage renal disease reported was glomerulonephritis. Six of the recipients were coinfecting by hepatitis C virus. Inclusion criteria included undetectable HIV viral load and CD4 counts greater than 200/ $\mu$ L. Immunosuppression consisted of steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil, with antibody induction in 4 cases. The median and mean follow-up was 11 and 16.3 $\pm$ 15.6 (3-46) months, respectively. One recipient lost his graft because of early renal venous thrombosis. The remaining patients are functioning graft with mean serum creatinina level of 1.5  $\pm$  0.5 mg/dl. Biopsy-proven acute rejection was diagnosed in 4 recipients and was reversed in all cases with antirejection treatment. The plasma HIV RNA levels have remained controlled and CD4 counts have been stable in excess of 200 cell/ $\mu$ L. None of patients have developed AIDS complications. Recipients receiving protease inhibitor-based HAART regimens required significant dosing modification to maintain appropriate tacrolimus levels. Our results show that renal transplantation can be a safe and effective treatment in select HIV-infected patients. Like other series, the acute rejection rate was higher than in non-HIV recipients. The reasons of this rejection incidence remain unknown.*

**Key words: Renal transplantation. HIV infection. Antiretroviral therapy. Immunosuppression.**

## INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha sido considerada hasta hace pocos años una contraindicación absoluta para el trasplante de órgano sólido por el temor a que el tratamiento inmunosupresor pudiera acelerar la progresión de la enfermedad a SIDA. Por otro lado, la corta esperanza de vida que tenían estos pacientes unido a la escasez de órganos para trasplantar justificaban esta decisión<sup>1</sup>. La experiencia existente, sin embargo, era muy escasa. Correspondía a pacientes no diagnosticados en el momento del trasplante o que adquirían la infección tras el mismo. Además, los receptores no habían recibido tratamiento antirretroviral adecuado y algunos datos pretrasplante como el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral de VIH, esenciales para valorar el pronóstico a largo plazo de la infección, no se conocían. Los resultados del trasplante eran peores que en pacientes no infectados pero no del todo decepcionantes. Así, en un número significativo de casos la supervivencia post-trasplante ha sido prolongada<sup>2,3</sup>.

A partir de 1996, con el empleo de nuevos y potentes fármacos antirretrovirales (el llamado tratamiento antirretroviral de gran actividad o TARGA),

el pronóstico de la enfermedad mejora de forma espectacular<sup>4</sup>. Desde este momento, se observa un importante descenso de la morbi-mortalidad por infecciones oportunistas y por neoplasias asociadas a SIDA. Esta mejoría en la supervivencia a largo plazo ha determinado paralelamente un incremento en el número de muertes por enfermedad terminal de diversos órganos (sobre todo por hepatopatía)<sup>2-6</sup>.

El cambio en la historia natural de la infección VIH, en lo que se ha denominado era TARGA, ha llevado en los últimos años a reconsiderar el trasplante de órgano sólido como una alternativa terapéutica en estos enfermos<sup>2,3,5,6</sup>. Hasta el momento se han comunicado casos aislados o grupos reducidos de trasplante renal en pacientes infectados por el VIH<sup>3,7-9</sup>. Hace pocos meses un grupo americano publicó ya una serie más amplia, con 40 casos, con buenos resultados<sup>10</sup>. En Europa, sin embargo, la experiencia en trasplante renal sigue siendo muy escasa<sup>7,8</sup>.

Recientemente se han presentado los resultados en nuestro país en trasplante hepático<sup>11</sup>. El objetivo de este estudio es analizar las características y evolución de los pacientes con infección VIH que han recibido trasplante renal en España en la era TARGA. La evolución a muy corto plazo de uno de estos trasplantados ha sido previamente publicada<sup>7</sup>.

**PACIENTES Y MÉTODOS**

En mayo de 2001 la Sociedad Americana de Trasplante recoge en un documento de consenso una serie de criterios que debían cumplir los pacientes con infección VIH para acceder al trasplante<sup>12</sup>. En este año se realizan en España los primeros trasplantes renales de la era TARGA. Desde entonces 10 pacientes han sido trasplantados en nuestro país, en 5 centros hospitalarios: 3 en el Hospital Puerta del Mar (Cádiz), 3 en el Hospital Ramón y Cajal (Madrid), 2 en el Hospital Central de Asturias (Oviedo) y 1 en el Hospital Carlos Haya (Málaga) y en el Hospital Clínic (Barcelona). Los criterios de selección, además de los generales para el trasplante renal, incluyen los siguientes: recuento de linfocitos CD4 > 200 células/μL durante más de 6 meses, carga viral del VIH indetectable más de 3 meses pretrasplante, tratamiento antirretroviral (en caso de estar indicado) estable durante más de 3 meses, y no haber desarrollado complicaciones definitorias de SIDA. En los últimos meses, en consonancia con lo publicado por los grupos americanos de mayor experiencia y con lo recogido en los documentos de consenso que sobre el tema se han elaborado en España<sup>13,14</sup>, los criterios de inclusión se han ampliado a pacientes con historia de determinadas infecciones oportunistas.

Las características de los receptores aparecen recogidas en la tabla I. Todos cumplían los criterios de selección antes reseñados.

En 6 pacientes la etiología de la insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) no pudo establecerse con certeza. En 2 de estos 6 casos los datos clínicos y analíticos hicieron sospechar glomerulonefritis (GN) (probable GN rápidamente progresiva con anticuerpos antiMBG positivos y probable GN asociada a crioglobulinemia). Un tercer paciente de este grupo con IRCT de causa desconocida es de raza negra, originario de un país centroafricano, y llegó a nuestro país en anuria con IRCT ya establecida. El estudio inmunológico fue negativo y la ecografía mostraba riñones atróficos de pequeño tamaño. En este caso, aunque no era posible la biopsia ni existían datos clínicos suficientes, dado el grupo étnico del paciente, no puede descartarse la nefropatía asociada a VIH como causa de su IRCT.

La adicción a drogas por vía parenteral como factor de riesgo de transmisión de la infección estaba presente en 5 casos. En los pacientes con antecedentes de drogadicción se ha exigido una abstinencia prolongada para su inclusión en lista de espera. De modo similar a lo aconsejado para el trasplante hepático<sup>11</sup>, no se han excluido pacientes en programa de mantenimiento de metadona. Así, uno de

**Tabla I.** Características de los pacientes trasplantados

	n	Mediana	Media ± DE (rango)
Edad (años)		42	42,5 ± 8,2 (26-57)
Sexo varón/mujer	5/5		
Raza caucásica / negra	9/1		
Tº en diálisis (años)		6	7,6 ± 6,6 (1-22)
TRS con HD/con DP	9/1		
Etiología IRCT:			
Desconocida	6		
GNM IgA	1		
GNMP	1		
GFS	1		
Nefroangiosclerosis	1		
Tº Dº de VIH (años)		10,5	10,6 ± 6,9 (2-19)
Coinfección VHC	6		
Coinfección VHB	0		
Riesgos para VIH:			
ADVP	5		
Actividad sexual	3		
Transfusión y/o HD	2		
TARGA preTx:			
d4T + 3TC	1		
d4T + TDF + ABV	1		
d4T + 3TC + NFV	1		
AZT + dDI + NFV	1		
3TC + ABV + RTV	1		
d4T + 3TC + RTV+SQV	1		
d4T + 3TC + NVP	1		
d4T + 3TC + EFV	1		

DE: desviación estándar. Tº en diálisis: tiempo en diálisis hasta el trasplante. TRS: tratamiento renal sustitutivo. HD: hemodiálisis. DP: diálisis peritoneal. GNM IgA: glomerulonefritis mesangial Ig A. GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa. GFS: glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Tº Dº de VIH: tiempo desde el diagnóstico de la infección VIH hasta el trasplante. ADVP: adicción a drogas por vía parenteral. Tx: trasplante. d4T: estavudina. 3TC: lamivudina. TDF: tenofovir. ABV: abacavir. NFV: nefinavir. AZT: zidovudina. dDI: didanosina. RTV: ritonavir. SQV: saquinavir. NVP: nevirapina. EFV: efavirenz.

ellos realizaba tratamiento estable con este fármaco.

Todos los pacientes, salvo 2, recibían TARGA pretrasplante. Estos 2 pacientes no tenían indicación de TARGA por mantener carga viral indetectable y CD4 > 200 células/μL. Cuatro habían presentado con anterioridad infecciones oportunistas (3 casos de tuberculosis, una neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y un caso de candidiasis orofaríngea). Una paciente había sido tratada de displasia de cérvix y condilomas acuminados antes de ser incluida en lista de espera. No existían antecedentes de neoplasias en ningún receptor.

Seis pacientes presentaban coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC) con ARN-VHC positivo pretrasplante en 5 de ellos. En ninguno se realizó biopsia hepática, si bien todos mostraban ausencia de datos ecográficos sugerentes de hipertensión portal. Sólo en 2 casos se intentó tratamiento pretrasplante de la hepatopatía. En ambos se administró interferon pegilado y ribavirina que hubo de suspenderse

en los 2 por serios efectos adversos (anemia resistente a eritropoyetina, pancreatitis).

Por el nivel de anticuerpos citotóxicos ningún paciente era considerado como hiperinmunizado. El tratamiento inmunosupresor incluyó esteroides, tacrolimus y micofenolato mofetil en todos, con inducción además con timoglobulina en un caso y con anti-CD25 en otros 3 (siempre según la práctica habitual de los centros para pacientes sin infección VIH).

En todos los receptores tras el trasplante se realizó profilaxis frente a *Pneumocystis* con trimetoprin/sulfametoxazol. En 2 centros consideraron conveniente realizar profilaxis frente a infecciones micóticas con nistatina y/o fluconazol oral (en total 5 pacientes). La profilaxis para citomegalovirus se indicó según los protocolos locales para trasplantados no infectados por el VIH.

El seguimiento pre y post-trasplante y la evaluación para la inclusión en lista de espera han sido realizados conjuntamente por especialistas en infección VIH y nefrólogos especialistas en trasplante renal. La intervención de otros profesionales médicos (especialmente urólogos y / o psiquiatras) en la valoración pre y post-trasplante fue solicitada con criterios similares a los empleados en pacientes seronegativos.

Los resultados aparecen expresados como mediana y media  $\pm$  desviación estándar para variables cuantitativas, y como frecuencia absoluta y/o relativa para variables cualitativas.

## RESULTADOS

En la tabla II se resume la evolución post-trasplante. La mediana de seguimiento tras el trasplante renal es de  $11 \pm 15,6$  (3-46) meses. Todos los receptores recibieron injertos procedentes del pool general de donantes cadáver.

Un paciente sufrió precozmente trombosis de la vena renal realizándose trasplantectomía el 4º día post-trasplante. Se reinició tratamiento con hemodiálisis crónica sin nuevas complicaciones. Cuatro pacientes (40%) presentaron episodios de rechazo agudo, todos diagnosticados mediante biopsia. Fueron tratados con bolos de 6-metilprednisolona, con buena evolución en 3 de ellos. El 4º caso presentaba en la biopsia depósitos de C4d en capilares peritubulares. Tras no responder a esteroides, fue tratado con sesiones de plasmaféresis e incremento de la dosis de tacrolimus. En los días posteriores su función renal fue mejorando manteniendo actualmente, a los 3 meses del trasplante, creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>) de 2 mg/dl.

El valor medio de Cr<sub>s</sub> en la última revisión en consulta es de  $1,5 \pm 0,5$  mg/dl. Tres pacientes tienen

**Tabla II.** Evolución post-trasplante

	n	Mediana	Media $\pm$ DE (rango)
Tº postTx (meses)	11		$16,3 \pm 15,6$ (3-46)
Edad Donante (años)	46,5		$44,7 \pm 8,9$ (30-59)
Incompatibilidad HLA	4		$4 \pm 0,9$ (2-5)
Rechazo agudo:	4		
Borderline	1		
Ia	1		
IIa	2		
Cr <sub>s</sub> (mg/dl)	1,5		$1,5 \pm 0,5$ (0,9-2,6)
Proteinuria (mg/día)	120		$194 \pm 183$ (0-510)
Últimos CD4 (cél/ $\mu$ L)	500		$670 \pm 481$ (221-1.811)

Tº postTx: tiempo de seguimiento post-trasplante.

Cr<sub>s</sub>  $\geq 2$  mg/dl. Uno de ellos, con una evolución aún muy corta, es el descrito previamente que presentó un episodio de rechazo agudo corticorresistente. En otro receptor los investigadores no han realizado biopsia y piensan que factores dependientes del donante probablemente justifiquen el mayor nivel de Cr<sub>s</sub>. El 3º paciente que no alcanzó una función renal óptima post-trasplante ha sido diagnosticado mediante biopsia de nefropatía crónica grado I a los 2 años del trasplante. Hasta el momento no se ha sospechado en ningún caso desarrollo de glomerulonefritis o de nefropatía asociada al VIH en el injerto.

Una vez trasplantados, los pacientes continuaron con el TARGA que recibían previamente. En uno de los 2 receptores que no recibían tratamiento anti-retroviral, el equipo médico consideró conveniente iniciar TARGA tras el trasplante. En los 4 casos tratados con inhibidores de la proteasa (IP) se observó una marcada interacción con tacrolimus que obligó a descender de forma muy importante la dosis del inmunosupresor. En 3 de ellos la evolución post-trasplante hizo aconsejable cambiar los IP por inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN) (nevirapina o efavirenz) para prevenir efectos indeseables (fundamentalmente hepatotoxicidad o nuevos episodios de rechazo agudo).

Dos pacientes, con 13 y 46 meses de seguimiento post-trasplante, han presentado ocasionalmente bajos niveles de carga viral ( $< 10.000$  copias/ml) pero manteniendo CD4 elevados (600-1.100 células/ $\mu$ L). Uno de ellos no ha recibido nunca TARGA y el otro está en tratamiento con sólo 2 fármacos antirretrovirales. Dado el buen estado clínico y la estabilidad en los controles inmunológicos y virológicos, sus médicos no han considerado indicado iniciar o modificar el TARGA. Los restantes enfermos han mantenido carga viral indetectable y recuento de linfocitos CD4 también estable y superior a 200 células/ $\mu$ L.

Se han producido 3 casos de infección pulmonar bacteriana (por *Escherichia coli*, *Streptococcus pneumoniae* y germen no filiado) resueltos con tratamiento antibiótico. Otro paciente, con buena situación inmunológica en el momento del episodio, desarrolló herpes zóster también curado con tratamiento médico. Los 6 enfermos con coinfección VIH / VHC no han presentado hasta el momento deterioro de la función hepática ni complicaciones relacionadas con su hepatopatía.

## DISCUSIÓN

En los últimos 10 años la supervivencia de los pacientes con infección VIH ha mejorado de forma espectacular<sup>2-6</sup>. Esta misma evolución se ha observado en diálisis. Los resultados de un reciente análisis del registro americano (USRDS), realizado por Ahuja y cols., ponen de manifiesto que, a partir de 1997, se ha producido un marcado incremento en la supervivencia. Ello, probablemente, refleje el efecto beneficioso del TARGA también en esta población con IRCT<sup>15</sup>. En este escenario, por tanto, es lógico que en los últimos años de la pasada década se planteara que contraindicar el trasplante en estos pacientes por una pobre esperanza de vida no estaba ya justificado<sup>2,3,5,6</sup>. Otro de los aspectos controvertidos era el posible efecto deletéreo del tratamiento inmunosupresor en la evolución de la enfermedad. Sin embargo, conocemos que la activación del sistema inmune juega un papel fundamental en la patogénesis de esta infección por lo que los fármacos inmunosupresores podrían, incluso, tener una influencia positiva<sup>3</sup>. Así, existen evidencias que inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, micofenolato mofetil y rapamicina pueden tener propiedades antivirales al reducir células diana del virus, por efecto antiviral directo o por potenciar la acción de algunos fármacos antirretrovirales<sup>3,16</sup>.

Estos avances en el conocimiento de la infección VIH y la sustancial mejoría observada en su pronóstico han determinado un cambio de actitud frente al trasplante en la comunidad científica. A comienzos de esta década se comunican los primeros casos de trasplante de órgano sólido realizados en pacientes con infección VIH<sup>3</sup>. En el año 2001 la Sociedad Americana de Trasplante recoge de forma explícita en un documento de consenso unos criterios de selección que deben cumplir estos enfermos para acceder al trasplante<sup>12</sup>. Siguiendo estas directrices, en el 2002, en la Conferencia Mundial de SIDA, Roland y cols. presentaron la primera serie con un número importante de casos<sup>3,9</sup>. Incluía 26 trasplantes renales realizados en distintos hospitales de Estados

Unidos. Muy recientemente Kumar y cols. han publicado la experiencia en su centro con 40 trasplantes renales, con una media de seguimiento ya de 20 meses<sup>10</sup>. En ambas series los resultados son satisfactorios y similares a los obtenidos en pacientes no infectados por el VIH.

En Europa algunos grupos han sido también pioneros en el trasplante hepático<sup>17</sup>, sin embargo la experiencia comunicada en trasplante renal es casi inexistente<sup>7,8</sup>. El estudio que presentamos recoge la primera serie de trasplante renal en un país europeo. Los primeros trasplantes en España se realizaron en 2 centros en el año 2001 con criterios de selección similares a los de los grupos americanos y cuando aún no se conocían los resultados de los estudios antes citados. Sin embargo, la gran mayoría de trasplantes en nuestro país (8 casos) se han llevado a cabo a partir del 2004. En este año la Sociedad Española de Nefrología publica una guía clínica en la que el trasplante renal es considerado una opción de tratamiento para pacientes con infección VIH que cumplan unos determinados requisitos<sup>13</sup>. Es posible que esto haya animado a otros grupos a incluir en lista de espera y trasplantar a este tipo de pacientes. Por tanto, sólo podemos presentar resultados a corto y medio plazo. No obstante la evolución hasta ahora está siendo buena, en concordancia con lo comunicado en Estados Unidos. No hemos observado progresión de la infección VIH manteniéndose la carga viral controlada con el TARGA y el recuento de linfocitos CD4 estable. Como en otras series, en la nuestra los criterios de selección se han ido ampliando incluyendo pacientes con historia de determinadas infecciones oportunistas que posteriormente presentaron una adecuada reconstitución inmunológica. Los procesos infecciosos observados no difieren de los descritos en trasplantados no infectados por el VIH, respondiendo adecuadamente al tratamiento. Ningún paciente ha desarrollado eventos definitorios de SIDA.

Los receptores de trasplante renal en España presentan algunas características distintas a los de la población americana trasplantada que podrían, potencialmente, influir en la evolución del injerto. Frente al predominio en Estados Unidos de afroamericanos, con mayor predisposición al desarrollo de rechazo agudo, casi todos nuestros pacientes son de raza blanca. Por otro lado, es también conocido que la evolución clínica del espectro de enfermedades renales relacionadas con la infección VIH es diferente en estos 2 grupos étnicos<sup>18,19</sup>. La nefropatía asociada al VIH, causa principal de insuficiencia renal en pacientes de raza negra, se relaciona estrechamente con la evolución de la enfermedad por lo que parece improbable su recidiva en el injerto si la in-

fección VIH está adecuadamente controlada. En la patología prevalente en caucasianos, fundamentalmente GN como vemos en nuestros pacientes, la supresión viral y el empleo de antirretrovirales no se ha asociado con un efecto beneficioso sobre la función renal. Debe tenerse presente, por tanto, que ello, unido a la alta tasa de coinfección por el VHC, podría favorecer el desarrollo de glomerulopatías post-trasplante. No hemos observado, por el momento, complicaciones en este sentido.

Otro aspecto de gran relevancia es el de las frecuentes interacciones farmacológicas que pueden producirse entre los fármacos antirretrovirales y los inmunosupresores. Los IP y los ITINN emplean para su metabolismo el sistema enzimático del citocromo P450 siendo conocida su capacidad para actuar como inductores o inhibidores enzimáticos de numerosos fármacos. El empleo de IP con ciclosporina, tacrolimus o sirolimus condiciona una marcada interacción entre ellos, muy superior a la observada, por ejemplo, entre inmunosupresores y antibióticos, con importante elevación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos inmunosupresores<sup>20</sup>. Roland y cols. han realizado estudios farmacocinéticos de nelfinavir (un IP), nevirapina (un ITINN) y ciclosporina en sus pacientes trasplantados<sup>9</sup>. Los antirretrovirales se mantuvieron en rango terapéutico produciéndose un significativo incremento en los niveles de ciclosporina cuando se administraba con nelfinavir pero no con nevirapina. Efavirenz, otro ITINN, reduce los valores de los anticalcineurínicos<sup>14,20</sup>. Estas interacciones pueden, por tanto, dificultar el seguimiento post-trasplante siendo esencial una estrecha monitorización de los inmunosupresores para evitar serios efectos adversos. En nuestra experiencia, en 3 de los 4 pacientes que recibían IP la evolución posttrasplante hizo aconsejable modificar el TARGA. Uno de ellos tenía coinfección por VHC considerándose más seguro el empleo de un ITINN para evitar posible hepatotoxicidad añadida por tacrolimus. Los otros dos pacientes habían presentado episodios de rechazo agudo. Aunque no pudimos establecer con certeza una relación entre el desarrollo de rechazo y concentraciones subterapéuticas del inmunosupresor, se decidió finalmente cambiar el antirretroviral para conseguir unos niveles más estables de tacrolimus. En los enfermos en diálisis que vayan a ser incluidos en lista de espera no existe aún experiencia para aconsejar una determinada terapia antirretroviral<sup>9,14</sup>. Estos pacientes, además, pueden tener dificultades para conseguir un correcto tratamiento dada la necesidad de ajuste de dosis que requieren muchos antirretrovirales en situaciones de insuficiencia renal. Por ello, independientemente de las posibles difi-

cultades del seguimiento post-trasplante, debe optarse siempre por el TARGA que permita una adecuada supresión de la carga viral y que sea bien tolerado por el enfermo. En el caso de lograr un buen control de la infección VIH con pautas que no contengan IP u otros fármacos especialmente nefrotóxicos, sí debemos tener en cuenta que esta situación puede facilitar la dosificación de los inmunosupresores y probablemente disminuya el riesgo de potenciales efectos adversos post-trasplante.

En los dos grandes estudios americanos publicados hasta el momento se ha observado una inesperada alta incidencia de rechazo agudo. Roland y cols. han reportado una tasa de rechazo del 38% y Kumar y cols. del 22% que se eleva hasta el 29% en el análisis de biopsias de protocolo<sup>3,9,10</sup>. Varias hipótesis se han barajado para tratar de explicarlo. Podría reflejar que, en estos pacientes, la infección VIH, más que una destrucción del sistema inmune, lo que produce es una disregulación inmunológica que puede favorecer el desarrollo de rechazo<sup>3</sup>. Por otro lado, las interacciones farmacológicas, como hemos comentado, pueden condicionar niveles subterapéuticos de los fármacos inmunosupresores. En algunos casos, especialmente en los primeros trasplantes realizados, los médicos responsables optaron por administrar dosis menores de inmunosupresión ante la incertidumbre sobre el efecto que la misma podría tener en la evolución de la enfermedad<sup>9</sup>. El predominio de la raza negra en esta población ha sido también propuesto como argumento aunque, en nuestra experiencia, con una clara mayoría de pacientes caucasianos, los resultados han sido similares. Los pacientes trasplantados en España no presentaban tampoco especial riesgo inmunológico, según los parámetros aplicados a receptores no infectados por el VIH, y las pautas inmunosupresoras fueron las habituales. En cualquier caso, lo que sí parece evidente es que estos enfermos mantienen su capacidad para desencadenar una respuesta inmune frente al injerto y que el tratamiento inmunosupresor óptimo para ellos está, todavía, por establecer. Las distintas pautas empleadas hasta el momento han puesto de manifiesto que con todas es posible mantener un adecuado control de la infección VIH. Los pacientes, sin embargo, que precisaron tratamiento con timoglobulina presentaron un mayor descenso de los CD4 con una lenta recuperación posterior<sup>3</sup>. A la luz de la alta tasa de rechazo agudo y para evitar en lo posible la necesidad de estos tratamientos antirrechazo, los grupos con mayor experiencia están empleando terapias de inducción con anticuerpos, especialmente inhibidores del receptor de la interleuquina 2<sup>9,10,21</sup>. A pesar de todo, los resultados obtenidos son buenos con una supervivencia del in-

jerto similar a la de pacientes sin infección VIH y con niveles adecuados de función renal.

La prevalencia de la infección por VHC en la población infectada por el VIH es muy elevada<sup>3,14</sup>. Datos publicados sobre los pacientes en diálisis en Francia muestran una tasa de coinfección del 25%<sup>22</sup>. En nuestra serie el 60% de los receptores tienen serología positiva para VHC, coincidiendo con los resultados de la reciente encuesta comunicada por Barril y cols. sobre las características de los pacientes VIH que se dializan en nuestro país<sup>23</sup>. Conocemos que el tratamiento inmunosupresor puede empeorar la evolución de la hepatopatía al activar la replicación del VHC<sup>24</sup>. Sin embargo, otros estudios han puesto de manifiesto que los enfermos infectados por el VHC que se trasplantan tiene mejor supervivencia que aquellos que permanecen en diálisis<sup>25</sup>. La infección por VHC no es, por tanto, una contraindicación para el trasplante salvo en situaciones de enfermedad hepática avanzada<sup>1</sup>. La negativización del ARN VHC pretrasplante parece mejorar el curso posterior de la hepatopatía<sup>13</sup>. Por ello, y porque el tratamiento con interferón está contraindicado en trasplantados renales por el riesgo de desencadenar rechazo agudo, se aconseja tratar a los pacientes en lista de espera<sup>1,13</sup>. Sin embargo la eficacia de los actuales tratamientos es limitada y sus efectos secundarios, especialmente en enfermos con IRCT, considerables. Esto ha llevado a algunos grupos a recomendar, pero no exigir, para la inclusión en lista de espera el tratamiento frente a VHC en pacientes con coinfección VIH / VHC<sup>26</sup>. En nuestros enfermos, sólo en 2 casos se intentó terapia antiVHC sin éxito y con serios efectos adversos. Desconocemos si la evolución post-trasplante de estos pacientes coinfectados puede ser peor. La única experiencia con un número significativo de casos es la comunicada por Kumar y cols.<sup>27</sup>. En su serie realizan una comparación al año del trasplante entre 19 pacientes con infección sólo por VIH y otros 19 coinfectados sin encontrar diferencias en la supervivencia del paciente y del injerto. Los resultados en los trasplantados en España son también buenos, si bien es necesario un seguimiento más prolongado.

El número de trasplantes renales realizados hasta el momento en nuestro país es reducido a pesar de la alta tasa de trasplante existente. Esto, y la concentración de casos en pocos hospitales, parece reflejar que este tratamiento no se está aún indicando de forma rutinaria. Algunos trabajos, en diferentes países, han analizado la prevalencia de la infección en diálisis y el número de posibles candidatos a trasplante existentes. Los datos son variables según las zonas geográficas. El porcentaje de pacientes con IRCT en Estados Unidos se ha estabilizado en los úl-

timos años en torno al 1,4-1,5%<sup>28</sup>. En Francia, en un escenario más similar al nuestro, la prevalencia ha aumentado del 0,38% en 1997 al 0,67% en el 2002 como consecuencia de la mayor supervivencia de los pacientes y del aumento en el número de inmigrantes procedentes de África<sup>22</sup>. En España, en la encuesta recientemente publicada, la prevalencia calculada para el 2004 es del 1,5%<sup>23</sup>. Como comentan sus autores, este dato posiblemente esté sobrestimado y la cifra real sea también inferior al 1% dado que la mayoría de centros participantes fueron unidades hospitalarias donde se localiza la casi totalidad del tratamiento sustitutivo renal de este grupo de enfermos. Analizando el número de pacientes que podrían ser trasplantados, en Italia, con criterios de selección muy restrictivos, encuentran sólo 2 potenciales candidatos<sup>29</sup>. En España, en el estudio de Barril y cols., 9 casos cumplirían criterios para ser incluidos en lista de espera. Es posible que en nuestro país pueda también, además, estar produciéndose un aumento en la prevalencia como ha ocurrido en Francia. Por todo ello, y aunque el número de trasplantes posiblemente no pueda ser muy elevado, sí cabría esperar, quizá, que fuese mayor al actual si en todos los centros se aplicaran las directrices publicadas por diversas sociedades científicas<sup>12-14</sup>.

No existen todavía datos a largo plazo sobre el posible efecto que la inmunosupresión prolongada puede tener en estos pacientes. No obstante, la experiencia ya acumulada en Estados Unidos y la que aquí presentamos pone de manifiesto que el trasplante renal en pacientes con infección por el VIH, adecuadamente seleccionados, es un tratamiento seguro a corto y medio plazo proporcionando una supervivencia similar, al menos, a la de otros grupos de riesgo. La enfermedad ha permanecido controlada y ningún paciente ha desarrollado infecciones o neoplasias asociadas a SIDA. El manejo post-trasplante puede ser, en algunos aspectos, más complejo que en receptores no infectados. Por ello, es de gran relevancia, para el correcto seguimiento, la existencia de un equipo multidisciplinar que permita una adecuada evaluación de las complicaciones del trasplante, de la infección VIH y de las frecuentes interacciones farmacológicas. En España el número de injertos implantados es todavía muy escaso concentrándose toda la actividad en pocos centros. En el momento actual, sin embargo, pensamos que la seropositividad para el VIH no puede ser ya, *per se*, una contraindicación para acceder al trasplante renal y que estos pacientes, como otros de riesgo especial, deben ser evaluados para su posible inclusión en lista de espera.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de muchas personas que han facilitado la recogida de datos o intervenido en el seguimiento de los pacientes. Queremos expresar a todas ellas nuestro agradecimiento y especialmente a: A. L. Martín de Francisco y R. Alcázar, Sociedad Española de Nefrología; J. M. Campistol, Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic (Barcelona); J. M. Miró y A. Moreno, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic (Barcelona); A. Fernández, M. Fernández, J. L. Teruel y M. Rivera, Servicio de Nefrología, Hospital Ramón y Cajal (Madrid); F. J. Burgos, Servicio de Urología, Hospital Ramón y Cajal (Madrid); J. Fortún y A. Antela, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Ramón y Cajal (Madrid); J. Torre-Cisneros, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Reina Sofía (Córdoba); M. Ceballos y T. García, Servicio de Nefrología, Hospital Puerta del Mar (Cádiz); J. C. Escribano, J. A. Girón y A. Arizcorreta, Servicio de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Puerta del Mar (Cádiz); M. Romero, Servicio de Urología, Hospital Puerta del Mar (Cádiz).

## BIBLIOGRAFÍA

1. EBG Expert Group in Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation (part 1). Section 1: Evaluation, selection and preparation of the potential transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Supl. 7): 35-38S, 2000.
2. Gow PJ, Pillay D, Multimer D: Solid organ transplantation in patients with HIV infections. *Transplantation* 72: 177-181, 2001.
3. Roland ME, Stock PG: Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 75: 425-429, 2003.
4. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Peiss P, d'Arminio Monforte A y cols.: Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 362: 22-29, 2003.
5. Kuo PC. Reconsideration of HIV as a contraindication to transplantation. *Transplantation* 71: 1689, 2001.
6. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 347: 284-287, 2002.
7. Mazuecos A, Ceballos M, Romero M, Rivero M. Trasplante renal en un paciente con infección VIH conocida en el momento del trasplante. *Nefrología* XXII: 298-300, 2002.
8. Toso C, Berney T, Oberholzer J, Chave JP, Martin PY, Zeender E y cols.: Kidney-pancreas transplantation in a long-term progressor HIV-infected recipient. *Am J Transplant* 3: 631-633, 2003.
9. Stock PG, Roland ME, Carlson L, Freise CE, Roberts JP, Hirose R y cols.: Kidney and liver transplantation in human immunodeficiency virus-infected patients: a pilot safety and efficacy study. *Transplantation* 76: 370-375, 2003.
10. Kumar MSA, Sierka DR, Damask AM, Fyfe B, McAlack RF, Heifets M y cols.: Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int* 67: 1622-1629, 2005.
11. Miró JM, Montejo M, Rufi G, Bárcena R, Vargas V, Rimola A y cols.: Trasplante hepático en pacientes con infección por el VIH: una realidad en el año 2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 22: 529-538, 2004.
12. Steinman T, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN y cols.: Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 71: 1189-1204, 2001.
13. Barril G, González Parra E, Alcázar R, Arenas D, Campistol JM, Caramelo C y cols.: Guías sobre enfermedades víricas en hemodiálisis (HD). *Nefrología* XXIV (Supl. 2): 43-66, 2004.
14. Trullás JC, Miró JM, Barril G, Ros S, Burgos FJ, Moreno A y cols.: Trasplante renal en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 23: 363-374, 2005.
15. Ahuja TS, Grady J, Khan S. Changing trend in the survival of dialysis patients with human immunodeficiency virus in the United States. *J Am Soc Nephrol* 13: 1889-1893, 2002.
16. Roy J, Paquette JS, Fortin JF, Tremblay MJ. The immunosuppressant rapamycin represses human immunodeficiency virus type 1 replication. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 3447-3455, 2002.
17. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, Srinivasan P, Muiesan P, Wendon J y cols.: Liver transplantation in adults coinfecting with HIV. *Transplantation* 72: 1684-1688, 2001.
18. Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JF. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med* 139: 214-226, 2003.
19. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R y cols.: The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* 66: 1145-1152, 2004.
20. Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. Antiretroviral and immunosuppressive drug-drug interactions: an update. *Kidney Int* 66: 532-541, 2004.
21. Tan HP, Kaczorowski DJ, Basu A, Khan A, McCauley J, Marcos A y cols.: Living-related donor renal transplantation in HIV+ recipients using alemtuzumab preconditioning and steroid-free tacrolimus monotherapy: a single center preliminary experience. *Transplantation* 78: 1683-1688, 2004.
22. Vigneau C, Guiard-Schmid JB, Turret J, Flahault A, Rozenbaum W, Pialoux G y cols.: The clinical characteristics of HIV-infected patients receiving dialysis in France between 1997 and 2002. *Kidney Int* 67: 1509-1514, 2005.
23. Barril G, Trullás JC, González-Parra E, Moreno A, Bergada E, Jofre R y cols.: Prevalencia de la infección por el VIH en centros de diálisis en España y potenciales candidatos para trasplante renal: resultados de una encuesta española. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 23: 335-339, 2005.
24. Morales JM, Campistol JM, Andrés A, Rodicio JL. Hepatitis C virus and renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7: 177-183, 1998.
25. Pereira BJ, Natov SN, Bouthot BA, Murthy BV, Ruthazer R, Schmid CH y cols.: Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 53: 1374-1381, 1998.
26. Roland ME, Lo B, Braff J, Stock PG. Key clinical, ethical, and policy issues in the evaluation of the safety and effectiveness of solid organ transplantation in HIV-infected patients. *Arch Intern Med* 163: 1773-1778, 2003.
27. Kumar MSA, Sierka D, Damask AD, Fyfe B, George JS, Kumar A y cols.: Kidney transplantation in HIV positive patients coinfecting with hepatitis C virus (HCV). Safety and success at one year. *Am J Transplant* 3 (s5): 174, 2003.
28. Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 63: 1618-31, 2003.
29. Tumietto F, Costigliola P, Chiodo F, and for HOST Group. The need for transplantation of HIV-positive subjects in Italy: preliminary results of the HOST project. *Transplant Proc* 35: 1003-1004, 2003.