

TRASPLANTE CARDÍACO EN PACIENTE INFECTADO CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

PABLO MOURAS¹, LAURA BARCÁN², CÉSAR BELZITI³, RODOLFO PIZARRO³,
NOELIA MAÑEZ², RICARDO MARENCHINO¹

¹Servicio de Cirugía Cardiovascular, ²Sección Infectología, Servicio de Clínica Médica, ³Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Resumen Hasta la consolidación del tratamiento antirretroviral combinado, la infección por HIV constituía, debido a su mal pronóstico, una contraindicación para el trasplante de órganos sólidos. El tratamiento antirretroviral combinado prolongó la expectativa de vida de estos pacientes, pero también permitió la manifestación a largo plazo de enfermedades directa o indirectamente ligadas al HIV, como hepatopatías, nefropatías y enfermedades cardiovasculares. Se presenta un caso de miocardiopatía dilatada tratada con trasplante cardíaco en un paciente con diagnóstico reciente de infección HIV. A los 24 meses, el paciente presentó CD4 en aumento y carga viral no detectable, sin complicaciones ni signos de rechazo. En nuestro conocimiento, no existen antecedentes de trasplante cardíaco en pacientes con HIV en Sudamérica. A la luz de la buena evolución de este caso y los pocos comunicados en la bibliografía internacional, consideramos que el trasplante cardíaco es una opción terapéutica en pacientes HIV positivos adecuadamente seleccionados.

Palabras clave: trasplante cardíaco, HIV, insuficiencia cardíaca

Abstract *Heart transplantation in an HIV-infected patient.* Because of its own unfavourable evolution, HIV infection was until recently considered a contraindication for organ transplantation. The introduction of highly active antiretroviral therapy prolonged the life expectancy of these patients and allowed the manifestation of disorders directly or indirectly related to HIV infection, mainly liver, kidney and cardiovascular diseases. We present a case of cardiac transplantation due to dilated cardiomyopathy that was performed in a patient with a recently detected HIV infection. At 24 month follow-up, the patient is in very good health status, his CD4 are increasing and the viral load is undetectable. He did not present transplant rejection or any other complication. To our knowledge, there is no previous publication on heart transplantation in patients with HIV in South America. In view of the successful outcome of our case and of the few cases reported in the international literature, we consider that heart transplantation is a therapeutic option in correctly selected HIV patients.

Keywords: heart transplantation, HIV, heart failure

Hasta la consolidación del uso de tratamiento antirretroviral combinado, la infección por el HIV constituía una contraindicación para el trasplante de órganos sólidos, debido al mal pronóstico de la enfermedad de base. La introducción del tratamiento antirretroviral combinado¹ prolongó la expectativa de vida de estos pacientes y el Sida pasó de ser la cuarta causa de muerte en 2004, a ser la sexta en 2012 según datos de la OMS. Esta mayor supervivencia permitió la manifestación de otras enfermedades directa o indirectamente ligadas a la infección por HIV. Una de ellas es la insuficiencia cardíaca avanzada, por daño viral directo al miocardio u otros mecanismos. El trasplante cardíaco podría ser en la actualidad una opción para estos pacientes. La experiencia internacio-

nal con trasplante cardíaco en esta población es menor que la relacionada con trasplante renal o hepático, pero creciente en los últimos años².

Las indicaciones de trasplante cardíaco para personas infectadas por HIV son las mismas que para las no infectadas³. La causa más común de trasplante cardíaco en pacientes HIV positivos es la insuficiencia cardíaca por miocardiopatía dilatada⁴.

Se presenta un caso de trasplante cardíaco realizado en Argentina en un paciente con serología positiva para HIV.

Caso clínico

Varón de 26 años derivado a nuestro centro por insuficiencia cardíaca avanzada en contexto de miocardiopatía dilatada. Dos meses antes había sido internado en su ciudad de origen por insuficiencia cardíaca. En esa oportunidad se diagnosticó infección por HIV y se inició tratamiento antirretroviral combinado con atazanavir, ritonavir, tenofovir y emtricitabina.

Recibido: 12-I-2017

Aceptado: 11-VII-2017

Dirección postal: Laura Barcán, Hospital Italiano de Buenos Aires, Juan D. Perón 4190, 1181 Buenos Aires, Argentina
e-mail: laura.barcán@hospitalitaliano.org.ar

En nuestro hospital requirió inotrópicos y diuréticos endovenosos. El ecocardiograma y la resonancia magnética mostraron dilatación de las cuatro cavidades cardíacas y deterioro grave de la función sistólica biventricular asociado a derrame pericárdico. En la biopsia endomiocárdica no se registraron cambios específicos. En la evaluación hemodinámica se observó un gradiente transpulmonar de 10 mm Hg y una resistencia de 1.5 unidades Wood. Continuó dependiente de drogas inotrópicas. Se consideró la necesidad de incluirlo en lista de trasplante cardíaco.

Serología pre-trasplante: HBsAg negativo, HBsAc negativo, HBcore Ac positivo, HAV IgG+, HCV (ELISA) negativo, HTLV (ELISA) negativo, sarampión, varicela, CMV y EBV IgG positivos, Chagas IFI positivo, ELISA e inhibición de la hemaglutinación negativos, confirmados con una segunda muestra, VDRL + 8 dil., FTA-Abs positivo. Carga viral HIV 7800 copias (log 3.9), recuento de CD4: 74 cel/mm³ (17.3%), estudio de genotipificación de HIV: ausencia de mutaciones que confieran resistencias.

Se evidenciaron condilomas perianales y rectales por HPV que fueron tratados con imiquimod. Asimismo, se indicó tratamiento para sífilis latente tardía con penicilina benzatínica (se descartó neurosífilis por punción lumbar).

Luego de 30 días de tratamiento, los linfocitos CD4 eran de 102 cel/mm³ (12.8%) y la carga viral 1700 copias, log 3.3. A los 48 días de internación se incluyó en lista de trasplante cardíaco de urgencia dada la ineficacia del tratamiento para insuficiencia cardíaca.

En julio de 2015 se realizó el trasplante sin complicaciones intraoperatorias ni en el seguimiento intrahospitalario. Como esquema inmunosupresor recibió tacrolimus, prednisona y micofenolato sódico.

El tratamiento antirretroviral combinado se reinició cuatro días luego del trasplante con emtricitabina, tenofovir y efavirenz, en lugar de atazanavir / ritonavir, para evitar importantes interacciones farmacológicas entre inhibidores de calcineurina e inhibidores de proteasa. En el día 27 postrasplante presentó reactivación asintomática de citomegalovirus (CMV) con buena respuesta al tratamiento con valganciclovir.

A 24 meses postrasplante se encuentra asintomático, no presentó episodios de rechazo del órgano. Continúa con profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol trisemanal. El laboratorio evidencia: CD4 212 cel/mm³ (16.3%), y carga viral de HIV no detectable.

Discusión

Desde la introducción del tratamiento antirretroviral combinado en 1996¹, la supervivencia de los pacientes HIV se prolongó notablemente. Esto permitió la manifestación de enfermedades crónicas, ligadas o no al HIV, como las hepáticas, renales y cardiovasculares¹.

La afección cardíaca en pacientes con HIV se puede presentar como enfermedad pericárdica, miocárdica o endocárdica. La patogénesis de la miocardiopatía asociada al HIV es compleja, e incluye efectos directos del virus en el corazón, la respuesta inflamatoria del huésped y la presencia de autoanticuerpos⁵. La miocarditis en HIV/sida es común, pero la identificación de una causa específica puede ser difícil. La reconstitución del sistema inmune por el tratamiento antirretroviral combinado ha demostrado desencadenar respuestas autoinmunes (reconstitución inmune) que pueden contribuir a la disfunción miocárdica.

Otro punto a tener en cuenta es la presencia de trastornos metabólicos secundarios al uso del tratamiento antirretroviral combinado a largo plazo. Los inhibidores de la proteasa pueden causar hiperlipidemia, resistencia a la insulina, lipodistrofia e hiperglucemia. Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa elevan las lipoproteínas de baja densidad⁶ y el colesterol HDL. Los pacientes en tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la proteasa tienen un riesgo relativo de infarto de miocardio aumentado 26% por cada año de tratamiento. Se ha demostrado que los inhibidores de la proteasa se asocian con aumento en el espesor de la pared de la íntima de la carótida. Estos trastornos metabólicos se suman a los causados por las drogas inmunosupresoras como inhibidores de calcineurina y de mTOR.

En 2001, *The United Network for Organ Sharing* (UNOS) declaró que los pacientes asintomáticos HIV-positivos no necesariamente debían ser excluidos de los programas de trasplante de órganos sólidos. La mayor experiencia se ha desarrollado con los trasplante hepáticos y renales^{7,8}. Varios países del mundo han elaborado sus consensos y existen múltiples series de casos, siendo una de las más relevantes la de la Universidad de San Francisco, USA^{7,8}. En este estudio multicéntrico se analizó la evolución de 150 pacientes con infección HIV que recibieron trasplante renal entre 2003 y 2009. La supervivencia al año fue 90.4% y del injerto 90.4%, y a los 3 años 88.2% y 73.7% para el paciente y el injerto respectivamente. En el mismo estudio también se analizó la evolución de 124 trasplantes hepáticos, resultando en 46% de pérdida del injerto y 36.3% mortalidad a los 3.5 años⁹. Datos similares se describen en la serie española de 84 pacientes¹⁰.

El trasplante cardíaco es, en la actualidad, el tratamiento de elección para pacientes con insuficiencia cardíaca terminal sin otras opciones terapéuticas. La evidencia actual indica que el trasplante cardíaco es seguro en infectados por HIV seleccionados, siendo sus resultados similares a los observados en no infectados¹¹.

Recientemente se han comunicado 12 infectados por HIV que recibieron trasplante cardíaco, en la mayoría de los casos con buena supervivencia del injerto y del paciente, buen control de la infección por HIV y sin progresión a sida⁴.

Los candidatos deben cumplir con los siguientes criterios de inclusión de acuerdo a diferentes consensos^{4, 12}: respuesta al tratamiento antirretroviral combinado (carga viral no detectable, CD4 > 200 células/mm³), no tener antecedentes de infecciones oportunistas (criptosporidiosis, infecciones fúngicas resistentes, leucoencefalopatía focal progresiva). Las infecciones oportunistas previas que pueden ser tratadas eficazmente como la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* o tuberculosis no contraindican el trasplante.

En nuestro caso, la decisión de realizar el trasplante cardíaco se apoyó en la falta de respuesta al tratamiento de la insuficiencia cardíaca y en los índices de respuesta favorable al tratamiento antirretroviral (aumento de CD4 de 74 a 102 cel/mm³ y carga viral de 7 800 a 1 700 copias luego de 30 días de tratamiento).

Un factor crítico en el seguimiento de estos pacientes es el de las interacciones existentes entre los agentes antirretrovirales y los inmunosupresores. Los inhibidores de la proteasa (lopinavir, atazanavir, darunavir) y el cobicistat inhiben el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) lo que podría inducir un rápido y marcado aumento de los niveles plasmáticos de los inhibidores de calcineurina y m-TOR. En contraste, los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (nevirapina, efavirenz) inducen el citocromo P450 (CYP450), produciendo una disminución en las concentraciones de drogas metabolizadas por estas enzimas, aunque la relevancia de esta interacción es mucho menor que la de los inhibidores de la proteasa. Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (tenofovir, abacavir, lamivudina, emtricitabina), los inhibidores de la integrasa (raltegravir, dolutegravir) y el inhibidor CCR5 maraviroc no suelen presentar interacciones relevantes.

Cada vez hay más evidencia sobre la adecuación del régimen antirretroviral en el período post-trasplante y se ha propuesto al raltegravir asociado a dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa como drogas de elección por la ausencia de interacciones significativas con los inhibidores de calcineurina. El tratamiento inmunosupresor óptimo se desconoce. En la actualidad la mayoría de los centros utilizan los mismos regímenes que en los seronegativos.

A pesar de la experiencia favorable referida previamente, muchos de los principales centros de trasplante cardíaco no ofrecen esa opción terapéutica a infectados por el HIV. Se necesita más información para establecer

con precisión la seguridad a largo plazo y la eficacia para trasplantes cardíacos.

En conclusión, se presenta un caso de trasplante cardíaco con serología HIV positiva. Teniendo en cuenta este caso y los pocos comunicados en la bibliografía internacional, el trasplante cardíaco es una opción terapéutica a considerar en pacientes HIV positivos adecuadamente seleccionados.

Conflicto de intereses: Ninguno a declarar

Bibliografía

1. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus Infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-60.
2. Conte AH, Kittleson MM, Diliberio D, Hardy WD, Kobashigawa JA, Esmailian F. Successful orthotopic heart transplantation and immunosuppressive management in 2 human immunodeficiency virus-seropositive patients. *Tex Heart Inst J* 2016; 43: 69-74.
3. Mancini D, Lietz K. Selection of cardiac transplantation candidates in 2010. *Circulation* 2010; 122: 173-83.
4. Agüero F, Castel M, Cocchi S, et al. An update on heart transplantation in Human Immunodeficiency Virus-infected patients. *Am J Transpl* 2016; 16: 21-8.
5. Gopal M, Bhaskaran A, Khalife WI, Barbagelata A. Heart disease in patients with HIV/AIDS. An emerging clinical problem. *Curr Cardiol Rev* 2009; 5: 149-54.
6. Van Leth F, Phanuphak P, Stroes E, et al. Nevirapine and efavirenz elicit different changes in lipid profiles in antiretroviral-therapy naive patients infected with HIV-1. *PLoS Med* 2004; 1: e19-e19. [Erratum, *PLoS Med* 2004; 1: e73].
7. Roland ME, Barin B, Carlson L, et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant* 2008; 8: 355-65.
8. Stock PG, Barin B, Murphy B, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010; 363: 2004-14.
9. Roland M, Barin B, Huprikar S, et al. Survival in HIV-positive transplant recipients compared with transplant candidates and with HIV-negative controls. *AIDS* 2016; 30: 435-44.
10. Miró JM, Montejo M, Castells L, et al. Outcome of HCV/HIV-coinfected liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2012; 12: 1866-76.
11. Uriel N, Jorde UP, Cotarlan V, et al. Heart transplantation in human immunodeficiency virus-positive patients. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 667-9.
12. Barcán L, Gadano A, Casetti I, Villamil F; Grupo de Consenso de trasplante de Órganos Sólidos en Pacientes HIV Positivos. Actualización y recomendaciones. *Medicina (B Aires)* 2011; 71: 59-65.