

The background features a dark blue gradient with faint, light blue technical diagrams. On the left side, there is a large circular scale with numerical markings from 140 to 260 in increments of 10. Several circular diagrams with arrows and partial arcs are scattered across the background, suggesting a technical or scientific theme.

TRASPLANTE RENAL Y HIV

DRA. POMERANZ

MAYO 2018

- HIV es una enfermedad manejable por la TAR
- El trasplante renal es, al igual que en todo enfermo con ESRD, la terapia de reemplazo de elección
- Mejor sobrevida en Tx que en diálisis
- Desde 2013 acto HOPE:
 - Tx renal y/o hepático de donantes HIV + a receptores HIV +

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA

- CV indetectable
- > 200 CD4+
- TAR por al menos 6 meses
- Adherencia a TAR
- Enf oportunistas previamente tratadas
 - Salvo LMP, criptosporidiosis crónica, linfoma primario SNC, Kaposi visceral
 - Tiempo de espera post enf oportunista desconocido
- Equipo multidisciplinario: Cx, nefrólogo, infectólogo, farmacéutico, nutricionista, asistente social, enfermería
 - Importante rol de farmacia por interacciones medicamentosas entre TAR e IS

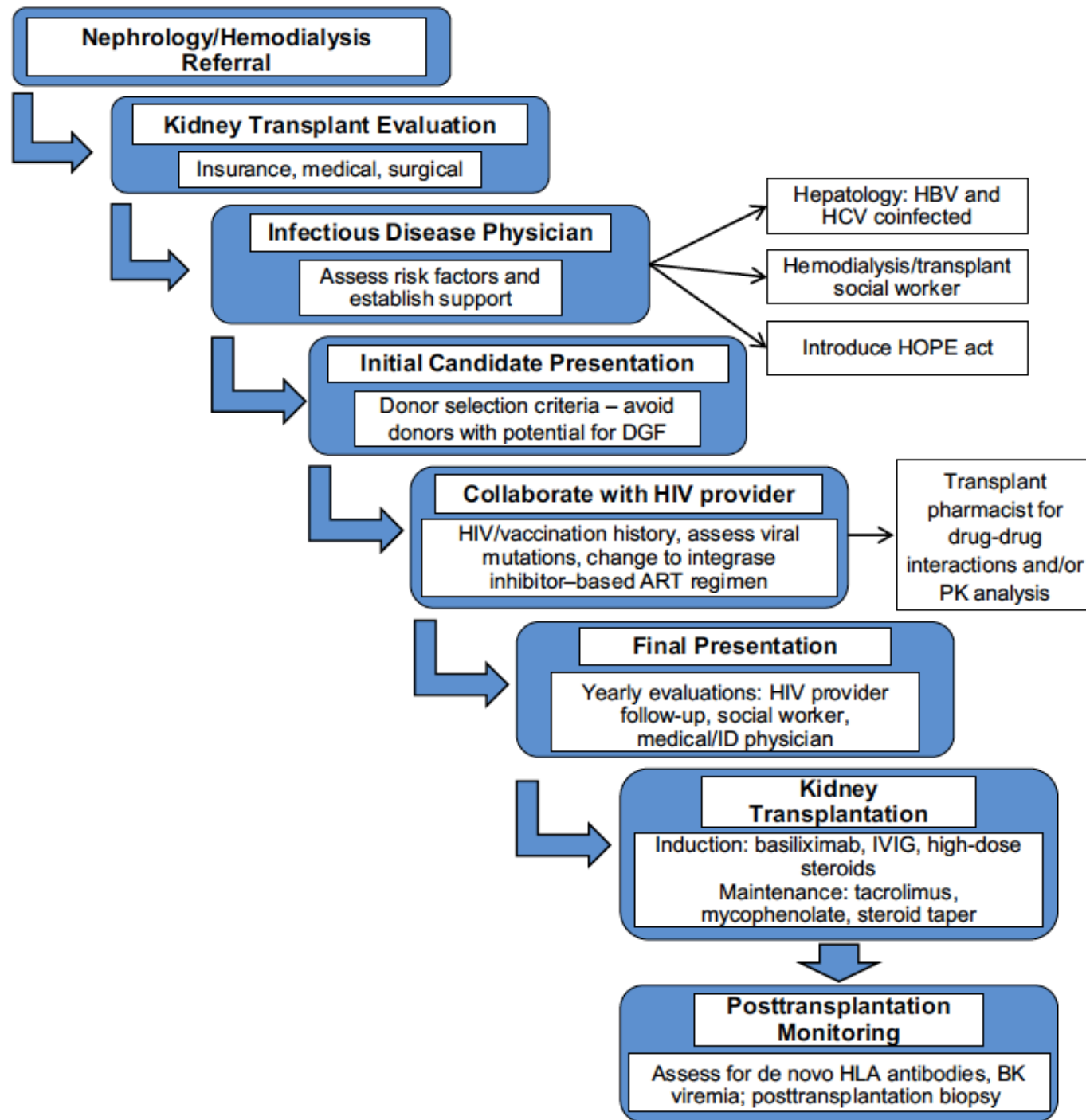


Figure 1. Hahnemann protocol for workup. Abbreviations: DGF, delayed graft function; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; HOPE, HIV Organ Policy Equity; ID, infectious disease; IVIG, intravenous immunoglobulin.

INMUNOSUPRESION

- La mayoría inducción con Basiliximab
 - Disminución de CD4+ con globulinas antitimocíticas
- La inducción ya sea con Basiliximab o glob antitimocíticas vs no inducción no aumentan riesgo de infección, < riesgo de pérdida del injerto, hospitalización y DGF
- Mantenimiento con CNI, sirolimus, micofenolato y dosis bajas prednisona
 - Ciclosporina y sirolimus efecto antiviral in vitro
- Los inhibidores de proteasa son potentes inhibidores del CYP3A
 - Disminuyen el pico de CNI pero aumentan mucho la duración de acción (similar a infusión IV continua)
 - Dosis bajas de CNI, a veces 1 vez por semana
- Belatacept:
 - No nefrotóxico ni interacción con TAR
 - Conversión o de novo sin resultados adversos

RESULTADOS

- Mayores tasas de rechazo agudo (17-66% en algunas series)
 - Celular, ABMR o mixtos
 - Menos sobrevida del injerto sobre todo si rechazo mixto
 - Además el fenotipo mixto se asocia a sobrevida media del injerto de 1.1 años
- Mayores tasas de DGF
 - Interacción entre inhibidores de proteasa y CNI con > nefrotoxicidad?

Kidney Transplantation in HIV-Positive Patients: A Single-Center, 16-Year Experience

Gregory E. Malat, Suzanne M. Boyle, Rahul M. Jindal, Stephen Guy, Gary Xiao, Meera N. Harhay, Dong H. Lee, Karthik M. Ranganna, Mysore S. Anil Kumar, and Alden M. Doyle

- Altas tasas de rechazo agudo con FK + MMF 1 g/día y prednisona
 - Desregulación inmune por el HIV?
 - Adición de IVIG periCx
 - No PF para evitar riesgo de infecciones oportunistas
 - Mejoría de tasa de rechazo agudo y retardo en aparición del mismo
- Pacientes de alto riesgo inmunológico (retrasplante, alto PRA) timoglobulina (dosis total 6mg/kg)

Renal Transplantation in HIV-Infected Patients: The Paris Experience

- Inducción con Basiliximab o timoglobulina Genzyme 1,5 mg/kg/d por 4 días (1 pac)
- Mantenimiento con esteroides, CIN y MMF
 - FK 10-15 por 3m, y luego 7-10
 - MMF 2 gramos
 - Esteroides: pulso de 500, luego 125, luego VO 20 mg luego 10 mg al mes 6 y luego 5 mg al mes 9
- TAR inicio día 1
- Bx mes 3 y anual
- 27 pacientes

Table 2: Renal and infectious characteristics of HIV-positive patients

	GCIF cohort (n = 27)
Age	45 [29–63]
F/M	14/13
Origin	
<i>African</i>	14 (52%)
<i>Caribbean</i>	6 (22%)
<i>Caucasian</i>	5 (19%)
Underlying nephropathy	
<i>Glomerular</i>	20 (74%)
<i>HIVAN</i>	9 (33%)
<i>FSGS</i>	5 (19%)
<i>Other</i>	6 (22%)
<i>Vascular</i>	4 (15%)
<i>Tubulointerstitial</i>	0
<i>Unknown</i>	3 (11%)
Virological status	
<i>HBV +</i>	2 (7%)
<i>HCV +</i>	2 (7%)
<i>CMV +</i>	26 (96%)
History of opportunist infection	7 (27%)
<i>M. Tuberculosis</i>	4
<i>CMV</i>	2
<i>Kaposi</i>	1
Mean CD4 counts	386 (113–830)
% CD4	30%
Ratio CD4/CD8	0,81
Viral load	<1.6 log
HAART	
<i>NRTI</i>	27 (100%)
<i>NNRTI</i>	4 (15%)
<i>PI</i>	21 (78%)

Table 3: Transplantation characteristics

	GCIF cohort (n = 27)
Historic PRA (range)	1 (0–3%)
Mismatch mean (A,B,DR)	3,8
<i>Donor</i>	
<i>Deceased donor</i>	25 (93%)
<i>Living donor</i>	2 (7%)
Expanded criteria donor*	8 (29%)
Cold time ischemia (hours)	20h
Immunosuppression	
<i>Basiliximab</i>	26 (97%)
<i>Antithymocyte globulins</i>	1 (3%)
Regimen	
Neoral/tacrolimus	11/16
MMF	100%
Steroid	100%
Delayed graft function	7/25 (28%)

- Sobrevida de paciente 100% e injerto 98% al año. 2 años 98 y 96%
- VGF medio a 2 años 61 mL/min
- Rechazo agudo celular 15% al año
 - Inducción, FK, no mTOR, susp de inhibidores de proteasa en 11 pac
- FIAT 30% al mes 3 y 46% mes 12
- No recurrencia de HIVAN
- Pac que recibió timoglobulina CD4+ bajas (70-100) durante 1 año
- 19 pac requirieron modificaciones de TAR por niveles altos de CIN
 - Suspensión de inhibidor de proteasa

Table 7: Complications occurring during the follow-up in HIV-infected patients

	n = 27
Infection	27
<i>Pyelonephritis</i>	18
<i>Pneumonia</i>	5
<i>Septic shock</i>	1
<i>Others</i>	4
<i>CMV</i>	2
<i>BK virus</i>	1
Metabolic	
<i>NODAT</i>	2
<i>Dyslipidemia</i>	12
Hypertension	15
Neoplastic events	
Lymphoma	1

MANEJO DE TAR

- La mayoría tienen inhibidores de proteasa (atazanavir, ritonavir, darunavir) o inhibidores no nucleósidos de transcriptasa reversa (efavirenz, nevirapina)
- Ambos se asocian a interacciones farmacocinéticas con CIN y mTOR
- Dosis en vez de 2 veces por día 2 veces por semana
- ART con inhibidor de proteasa se asocia a 1.8 aumento de riesgo de rechazo agudo
 - Rotar a inhibidores de integrasa: raltegravir, dolutegravir
 - Dolutegravir inhibe la secreción de creatinina lo que puede confundir con IRA
- Tenofovir es nefrotóxico

TABLE 64-1 ■ ANTIRETROVIRAL AGENTS APPROVED FOR USE IN THE U.S.

GENERIC NAME	ABBREVIATION; Chemical Name
Nucleoside/Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors	
Zidovudine ^a	ZDV; azidothymidine (AZT)
Didanosine	ddI; dideoxyinosine
Stavudine	d4T; didehydrodeoxythymidine
Zalcitabine ^b	DDC; dideoxycytidine
Lamivudine ^a	3TC; dideoxythiacytidine
Abacavir ^a	ABC; amino-cyclopropylamino-purinylicyclopentanylmethanol
Tenofovir disoproxil ^{a,c}	TDF; TAF; phosphono-methoxypropyladenine (PMPA)
Tenofovir alafenamide ^{a,c}	
Emtricitabine ^a	FTC; fluorooxathiolanyl cytosine
Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	
Nevirapine	NVP
Efavirenz ^a	EFV
Delavirdine	DLV
Etravirine	ETV
Rilpivirine ^a	

Protease Inhibitors	
Saquinavir	SQV
Indinavir	IDV
Ritonavir	RTV
Nelfinavir	NFV
Amprenavir ^b	APV
Lopinavir ^d	LPV/r
Atazanavir	ATV
Fosamprenavir	FPV
Tipranavir	TPV
Darunavir	DRV
Entry Inhibitors	
Enfuvirtide	T-20
Maraviroc	MVC
Integrase Inhibitors	
Raltegravir ^a	RAL
Elvitegravir ^a	EVG
Dolutegravir ^a	DTG

TABLE 1.**HIV drugs used in the United States**

Drug class	Antiretroviral agent	Special considerations	Dosing adjustments required		Effect on CYP3A4 system
			Renal impairment	Hepatic impairment	
Nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitor (NRTI)	Tenofovir	Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) has been associated with declines in kidney function, proximal renal tubulopathy, and reductions in bone mineral density. Tenofovir alafenamide (TAF) is a new formulation of tenofovir with less of these toxicities	Renal dosing required for both; no dosing recommendation for TAF currently exists when the creatinine clearance drops below 30 mL/min	Child–Pugh Class A or B: no dosage adjustment Child–Pugh Class C: no dosing recommendation	None
	Emtricitabine		Renal dosing required	None	
	Abacavir	Only in HLAB*5701-negative individuals	None	Child–Pugh Class A: reduced dose Child–Pugh Class B or C: contraindicated	
Integrase strand transfer inhibitor (INSTI)	Lamivudine		Renal dosing required	None	
	Dolutegravir	Separate dosing from polyvalent cations and antacids	None	None; not studied in Child–Pugh Class C	None
	Elvitegravir	Elvitegravir is boosted with cobicistat in co-formulations			
Protease inhibitor (PI)	Raltegravir	Twice daily dosing			
	Darunavir, atazanavir	Require boosting with ritonavir or cobicistat. Atazanavir is associated with reversible hyperbilirubinemia; consider avoiding in liver transplant recipients	None	Ritonavir boosting of atazanavir and darunavir not recommended with severe hepatic impairment	Boosters are potent inhibitors; dose reduction of calcineurin and mTOR inhibitors necessary
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI)	Efavirenz	Can lead to depression, suicidality, psychosis, and sleep disturbances	None	Use with caution with hepatic impairment	Inducers; increasing immunosuppressant dosing may be necessary
Fusion inhibitor Entry inhibitor	Rilpivirine				
	Enfuvirtide	Injectable	None	None	None
	Maraviroc	Only for CCR5-tropic virus	None	Use with caution with hepatic impairment	None; maraviroc is a CYP3A4 substrate

First-line regimens include two of the listed NRTIs plus either an INSTI or boosted darunavir. NNRTI and fusion or entry inhibitor–based regimens are alternatives. Adapted from the 2016 DHHS Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents.⁴⁰

- 2 inhibidores nucleósidos/ inhibidores de transcriptasa reversa + inhibidor integrasa o inhibidor de proteasa o inhibidor no nucleósido de transcriptasa reversa
- Elección depende de eficacia virológica, toxicidad, frec de dosis, interacciones medicamentosas, perfil de resistencia viral, comorbilidades, costos

SELECCIÓN DE DONANTES

- Muy importante por altas tasas de DGF
- La DGF en HIV+ tiene mucha importancia pronóstica vs HIV-
- Donantes con creatinina $> 2,5$ mg/dL tienen $>$ riesgo de rechazo y peor sobrevida a largo plazo
- Excluir: tiempo prolongado de isquemia fría, criterios expandidos, parada cardíaca, AKI
 - Reduce el pool de donantes pero mejora el pronóstico de los injertos

COINFECCIÓN CON HVC

- Peor pronóstico
 - Recurrencia HCV, rechazo, sepsis
 - Pérdida del injerto y muerte
- Mejora si tto de HVC
- Importante tratar HVC antes del Tx
 - Mejor sobrevida, < enfermedad hepática, < interacciones medicamentosas
 - Se puede tratar posTx con sofosbuvir-ledipasvir, pero hay que ajustar IS (no TAR)

SEGUIMIENTO

- Bx de protocolo: Mes 1, mes 6 y anual
- Monitoreo de DSA (similar a Bx de protocolo)
- Monitoreo de BK

TX HIV+ A HIV+

- 1er experiencia en Sudáfrica: 27 pacientes
 - Similar tasa de rechazo agudo que D HIV- y buenas tasas de sobrevida de pac e injertos
- Creación en USA de acto HOPE para ampliar pool de donantes
 - Permite el uso de donantes HIV+ seleccionados a HIV +
 - Criterios de exclusión: los generales + enfermedad oportunista
 - Donantes vivos HIV +: aumentan pool de donantes en 500-600 (USA)
 - CD4+ > 500 por 6 meses previos a la donación
 - CV indetectable
 - Historia de TAR y perfil de resistencia viral
 - Bx renal pre donación
- Falta determinar el riesgo de superinfección con nueva cepa

Risk of End-Stage Renal Disease in HIV-Positive Potential Live Kidney Donors

- Riesgo potencial de ESRD
- 2 cohortes: HIV + y HIV –
- Matcheo por edad, raza, Fx renal, CV de HIV, CD4+

Table 1: Baseline characteristics of participants of the North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design (NA-ACCORD) and the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)¹

	NA-ACCORD HIV positive (n = 41 968)	NHANES III HIV negative (n = 16 025)
Age, median years (IQR)	41 (35–47)	42 (29–63)
Race/ethnicity (%)		
White/other	45	45
Black	40	27
Hispanic	15	28
Male (%)	78	47
Diabetes (%)	2	12
Hypertension (%)	15	26
Albumin:creatinine ratio, mg/g (IQR)	NA	6 (3–12)
eGFR, median mL/min/1.73 m ² (IQR)	104 (92–116)	103 (86–120)
Systolic blood pressure, median mm Hg (IQR)	125 (120–132)	122 (112–138)
Body mass index, median kg/m ² (IQR)	25 (22–28)	26 (23–30)
Ever smoked (%): ²	74	49
HCV seropositive (%):	19	2
HIV transmission risk group (%)		
Men who have sex with men	45	NA
Heterosexual	33	NA
Injection drug use	11	NA
Other	12	NA
Using antiretroviral therapy (%)	47	NA
Viral load, median counts/mL (IQR)	926 (<400–20 000)	NA
Viral load, (%)		
<400 counts/mL	43	NA
400–9999 counts/mL	25	NA
10 000–99 999 counts/mL	23	NA
100 000+ counts/mL	9	NA
CD4 ⁺ count, median cells/μL (IQR)	380 (226–554)	NA
CD4 ⁺ count (%)		
<200 cells/μL	21	NA
200–349 cells/μL	23	NA
350–499 cells/μL	24	NA
500+ cells/μL	32	NA
History of AIDS (%)	20	NA

- < negros en HIV –
- > pac con HTA y DBT en HIV –
- En la cohorte HIV + 126 eventos de ESRD (seguimiento medio de 5 años). HIV – 114 ESRD (seguimiento medio 14 años)

Table 2: Multivariable-adjusted hazard ratios that estimate the association of baseline characteristics with ESRD separately for each cohort¹

Subgroup	NA-ACCORD (HIV positive)		NHANES III (HIV negative)	
	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
Age, per increase of 10 years ²				
<50 years	0.5 (0.4–0.8)	<0.001	1.3 (0.9–1.9)	0.2
50+ years	0.8 (0.4–1.6)	0.6	0.5 (0.4–0.7)	<0.001
Race/ethnicity ³				
White/other	Reference		Reference	
Hispanic	3.2 (1.3–8.2)	0.01	2.5 (1.4–4.3)	0.002
Black	6.9 (3.6–13.3)	<0.001	3.2 (1.9–5.5)	<0.001
Male	1.2 (0.8–1.9)	0.5	1.2 (0.8–1.8)	0.4
Diabetes	3.0 (1.7–5.4)	<0.001	5.2 (3.4–8.1)	<0.001
Hypertension ⁴	2.7 (1.7–4.2)	<0.001	1.0 (0.6–1.6)	0.9
Urinary albumin:creatinine ratio, per increase of 10 mg/g eGFR, per decrease of 15 mL/min/1.73 m ²⁵	NA		4.0 (3.2–5.1)	<0.001
<90 mL/min/1.73 m ²	3.0 (2.3–3.9)	<0.001	2.7 (2.0–3.5)	<0.001
90+ mL/min/1.73 m ²	1.5 (1.1–1.9)	0.004	0.9 (0.7–1.3)	0.7
Systolic blood pressure, per increase of 20 mm Hg				
<120 mm Hg	NA		2.3 (0.6–9.0)	0.2
120–139 mm Hg	NA		3.4 (1.6–7.4)	0.002
>140 mm Hg	NA		0.9 (0.7–1.1)	0.3
History of smoking				
Never smoked	NA		Reference	
Ever smoked	1.7 (0.8–3.4)	0.2	1.8 (1.2–2.8)	0.006
HCV seropositive	2.0 (1.3–3.1)	0.003	3.0 (1.4–6.4)	0.003
Years of ART use, per increase of 1 year				
<9 years	1.1 (1.0–1.2)	0.07	NA	
>9 years	0.6 (0.4–0.8)	0.007	NA	
Years of tenofovir (TDF) use, per increase of 1 year	0.5 (0.4–0.7)	<0.001	NA	
Viral load, per increase of 1000 copies/mL				
<10 000 copies/mL	13.1 (3.7–47.0)	<0.001	NA	
>10 000 copies/mL	1.2 (0.2–6.1)	0.8	NA	
CD4 ⁺ count, per decrease of 50 cells/ μ L	1.1 (1.0–1.1)	0.01	NA	
History of AIDS	1.9 (1.2–2.9)	0.004	NA	

- HIV +
 - Mayor riesgo para negros, DBT, HTA, bajo GFR, historia de TBQ, HCV, alta CV, bajos CD4+, historia de SIDA, mayor duración de TAR
- HIV-
 - Mayor riesgo si negros, DBT, bajo GFR, alto albuminuria/creatininuria, alta TAS, historia de TBQ, HCV
- Asociación inversa entre edad y ESRD
- Asociación inversa entre GFR y ESRD
- Para individuos sin comorbilidades, y HIV bien controlado: riesgo similar a población HIV – que fuma
- HIV es contraindicación relativa para donación
 - Posible donante: blanco, sin DBT o HTA, sin albuminuria, no ant de TBQ, infección bien controlada (riesgo de enf renal asociado con replicación viral)
 - Estimar genotipos de riesgo? Haplotipos APOL-1 > riesgo de colapsante



HIV Infection in the Native and Allograft Kidney: Implications for Management, Diagnosis, and Transplantation

Véronique Avettand-Fenoël, MD, PhD,^{1,2} Christine Rouzioux, MD, PhD,^{1,2} Christophe Legendre, MD,^{1,3,4} and Guillaume Canaud, MD, PhD^{1,3,4}

- El riñón es un reservorio viral (incluso con CV indetectable)
 - En forma similar a linfocitos T de memoria, tejido linfático o semen
- Puede ser latencia viral o secuestro anatómico (no llegan los TAR)

- La TAR cambió el patrón de lesión renal de HIVAN a formas no colapsantes de EFS
- No se sabe cómo ingresa el virus a las células epiteliales
 - No estarían presentes los R y correceptores habituales
- Afroamericanos predispuestos a HIVAN por alta frecuencia de genes APOL1, variantes G1 y G2
 - HIVAN, EFS, nefropatía HTA
 - La APOL1 estaría involucrada en el tráfico intracelular, especialmente en la función de autofagosomas
- Los pacientes Tx HIV+ tienen en algunas series peor pronóstico
 - Rechazo? Interacciones medicamentosas? Infección latente viral con inflamación renal?

- ME y biología molecular de screening o Bx por indicación: 68% de presencia viral
 - Podocitos, céls tubulares, infiltrados inflamatorios
 - Si estaba afectado el podocito el pac muy frecuentemente evolucionaba con proteinuria nefrótica postTx y falla renal
 - Afección tubular: rechazo agudo

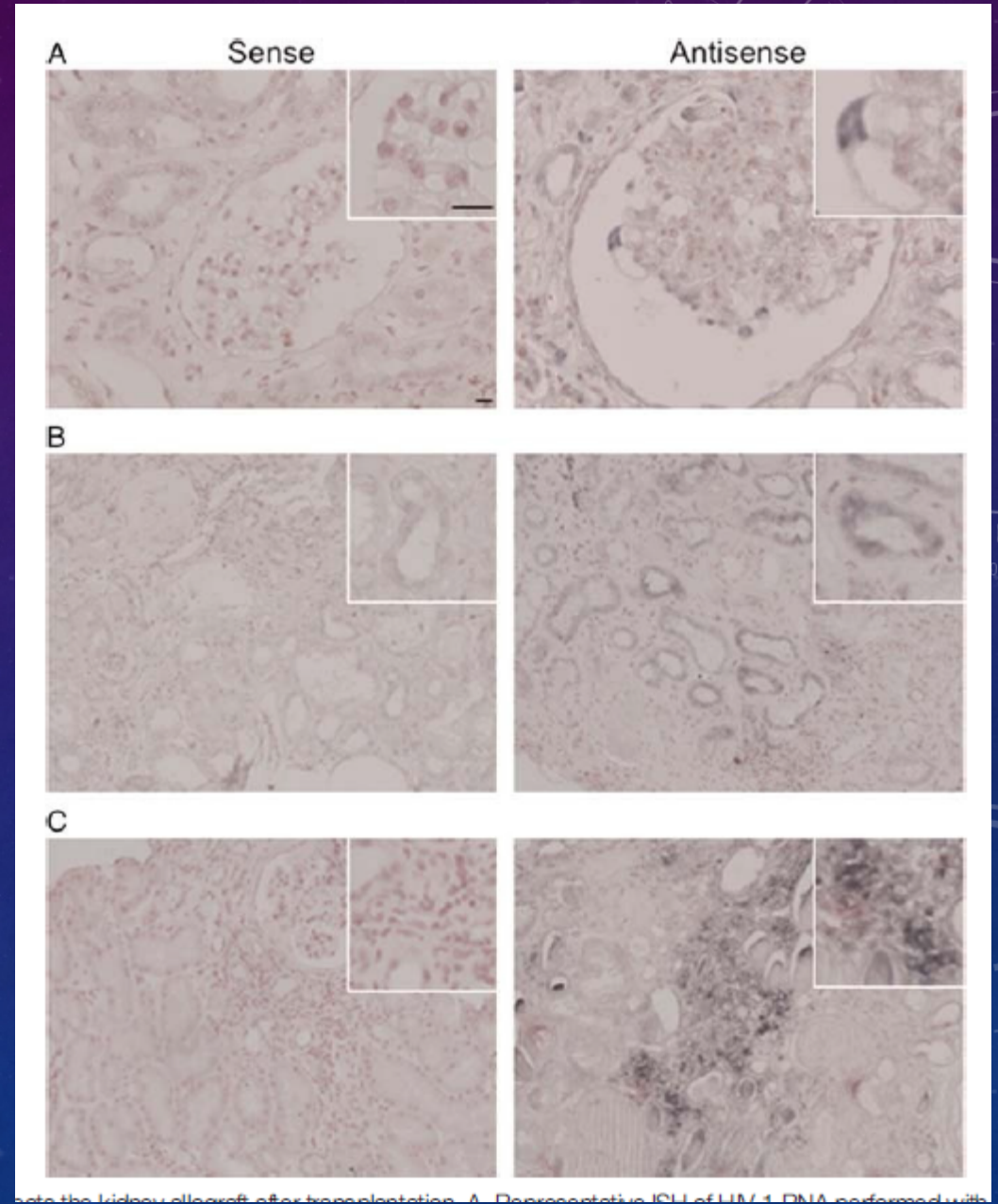


photo the kidney, all post after transplantation. A. Representative ICH of UM-1 RNA performed with