

## Capítulo 46

### NEFROPATÍA EN EL PACIENTE VIH

---

*Bosco Barón Franco, José Manuel Lomas Cabezas y Juana M<sup>a</sup> García Moreno*

#### INTRODUCCIÓN

En la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) la afectación del riñón es una complicación relativamente frecuente, pudiendo verse afectado de diversas maneras, tanto de forma directa (por acción del virus) como indirecta, aunque las complicaciones renales más frecuentes generalmente están relacionadas con las complicaciones sistémicas del SIDA y de sus tratamientos.

Durante la pasada década en EE.UU. los pacientes con infección por VIH desarrollaron insuficiencia renal terminal (IRT) y comenzaron a recibir diálisis en un porcentaje que creció sobre un 20% anual (1). La prevalencia de la afectación renal severa oscila entre 3-20% en la insuficiencia renal aguda (IRA) o la glomerulosclerosis focal y segmentaria (GFS) que oscila entre 1 y 23% según la población estudiada. No hay datos actualmente de la proporción de enfermos VIH con daño renal leve o moderado ya que los estudios generalmente están sesgados por la selección de pacientes con enfermedad avanzada o que necesitan biopsia. En una serie de 85 autopsias realizadas en España en 1996 apareció daño renal en 50 (58'8% de ellas) (2).

El pronóstico de pacientes con VIH e IRT es malo, con una mortalidad que supera el 30% un año después del inicio de la diálisis (3). El aumento progresivo del número de enfermos con SIDA que sobreviven con terapia TARGA, resultará en una expansión similar del número de pacientes que progresarán a IRT, a pesar del potencial efecto beneficioso del TAR en la supervivencia de los pacientes con IRT.

#### INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (IRA)

(Ver algoritmo diagnóstico de Insuficiencia renal aguda en el paciente VIH).

Es la complicación renal más frecuente en el paciente VIH, teniendo con frecuencia un origen multifactorial: depleción de volumen, fármacos, sepsis, etc. La hipovolemia y los fármacos son las dos causas más frecuentes.

Tabla 1. **Causas de la insuficiencia renal aguda** (4)

1. Depleción de volumen: diarrea, descenso de ingesta líquida, fiebre, etc.
2. Fármacos <ul style="list-style-type: none"><li>• Necrosis Tubular Aguda: Contrastes yodados, Aminoglucósidos, Anfotericina B</li><li>• Nefritis Intersticial Aguda: Sulfamidas, Cotrimoxazol, Rifampicina, AINEs, Foscarnet</li><li>• Obstrucción Intratubular por Cristaluria: Sulfadiacina, Aciclovir</li></ul>
3. Sepsis
4. Hipotensión
5. Hipoxia
6. Síndrome microangiopático: SHU, PTT
7. Uropatía Obstructiva <ul style="list-style-type: none"><li>• Fibrosis retroperitoneal</li><li>• Lesiones infiltrativas renales: Sarcoma de Kaposi, Carcinoma, Linfoma o Amiloidosis</li></ul>
8. Infecciones Sistémicas <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>Mycobacterium</i> sp</li><li>• <i>Candida</i> sp</li><li>• Endocarditis bacteriana</li></ul>
9. Hiperuricosuria tras quimioterapia del linfoma

La IRA tiende a ser de intensidad moderada y se acompaña de buen pronóstico, recuperando normalmente la función renal (excepto cuando los aminoglucósidos son la causa) y presentando una baja mortalidad; a pesar de ello hay pacientes que precisan de diálisis durante la fase aguda. Normalmente presentan una proteinuria baja.

El tratamiento pasa por medidas generales, retirar o tratar las causas responsables si se encuentran, y medidas farmacológicas similares a cualquier insuficiencia renal aguda en paciente no VIH (5). La hemodiálisis o diálisis peritoneal se ofertará a aquellos pacientes subsidiarios de la misma (ver más adelante).

## NEFROPATÍA ASOCIADA AL VIH (NAVIH)

Es la forma más típica de nefropatía asociada a la infección por VIH, caracterizada por proteinuria de alto grado y progresión rápida a insuficiencia renal terminal.

Afecta aproximadamente al 2-10% de los pacientes infectados por VIH, pero es mucho más frecuente en pacientes de raza negra, siendo otros factores de riesgo el sexo masculino, un recuento de linfocitos CD4 + bajo y el consumo de drogas por vía parenteral. En la serie de autopsias ya comentada realizadas en un hospital en nuestro país, no apareció ningún caso de NAVIH.

La lesión histopatológica típica es una glomerulosclerosis focal, con colapso del glomérulo, pudiendo existir además un daño tubular severo. Estas anomalías pueden aparecer también en pacientes sin infección VIH. Parece que el VIH juega un papel directo en la lesión, aunque requiere un factor genético concurrente (6).

Clínicamente es típica la existencia de un síndrome nefrótico con proteinuria severa e hipoalbuminemia, pero la presencia de edemas es rara para esta hipoalbuminemia, siendo infrecuente la aparición de hipertensión secundaria. En la ecografía renal, los riñones aparecen de tamaño normal o aumentado. La evolución a IRT suele ocurrir en menos de 10 meses desde el diagnóstico, normalmente de 1 a 4 meses (7).

La biopsia renal estaría indicada igual que en otras enfermedades renales sin infección VIH de base, tal y como proteinuria de rango nefrótico o pérdida de función renal progresiva en aquellos en que se sospeche que el conocimiento de la histología de la lesión renal puede cambiar el tratamiento a seguir, especialmente en pacientes de raza blanca en los que la NAVIH es mucho más infrecuente.

Respecto al tratamiento existen evidencias preliminares sobre la mejoría de la función renal en pacientes con NAVIH avanzada tras instaurar terapia antirretroviral TARGA (8), aunque no existe ningún estudio controlado al respecto.

Algunas evidencias muestran el beneficio del fosinopril en nefropatía precoz por VIH con creatinina basal inferior a 2 mg/dl. Por ello, a pesar de la ausencia de ensayos fiables, los pacientes con NAVIH deberían ser tratados con terapia TARGA y, dada la posible eficacia y escasa toxicidad, deben añadirse inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) siempre que no existan concentraciones plasmáticas de creatinina superiores a 2 mg/dl ni hiperpotasemia marcada (9).

Existen algunos estudios que avalan el uso de prednisona en estos pacientes, mejorando la función renal pero aumentando el riesgo de infecciones oportunistas. Similar situación ocurre con la ciclosporina. Por tanto el papel de los corticoides y la ciclosporina en la NAVIH no está claro, por lo que habría que sopesar el riesgo de infección frente a una posible mejoría de la función renal.

## OTRAS CAUSAS DE NEFROPATÍA EN EL PACIENTE VIH

**Infecciones:** microabscesos renales en el contexto de bacteriemias, micobacterias, CMV, nocardiasis, hongos (*Candida*, *Criptococo*, *Aspergillus*, *Mucor*...)

Tabla 2. IRA inducida por fármacos nefrotóxicos

Fármacos potencialmente nefrotóxicos	Comentarios de interés
Indinavir	Nefro/urolitiasis
Adefovir	Insuficiencia renal, síndrome de Fanconi
Tenofovir	Insuficiencia renal, síndrome de Fanconi
Pentamidina	Rabdomiolisis, hiperpotasemia, IRA
Aciclovir	Cristaluria, obstrucción intratubular
Valaciclovir	IRA/SHU like
Cidofovir	Daño tubular, proteinuria, elevación creatinina
Foscarnet	Necrosis tubular aguda
Anfotericina B	Hipocalcemia, hipernatremia, hipomagnesemia, IRA
Aminoglicósidos	IRA no oligúrica
TMT-SMX	Nefritis túbulo-intersticial, hiponatremia, NTA
Betalactámicos	Nefritis túbulo-intersticial

**Nefropatía IgA asociada al VIH (10):** mediada por inmunocomplejos. Más rara que la glomeruloesclerosis asociada al VIH. Casi exclusiva de blancos. Caracterizada por hematuria macroscópica o microscópica y proteinuria mínima. Evolución lenta, posibles remisiones espontáneas aunque se recomienda tratar con IECA y/o antagonistas de los receptores de angiotensina II siempre que exista proteinuria (11).

**Glomerulonefritis (GN) postinfecciosa:** La forma de presentación es muy variable: paciente asintomático, hematuria microscópica, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico. Aunque la normalización de la creatinina plasmática es rápida (en las primeras tres-cuatro semanas), las anomalías urinarias (proteinuria y hematuria) pueden persistir durante meses. Generalmente sólo requiere tratamiento de soporte.

**Nefropatía membranosa:** la aparición de síndrome nefrítico en estos pacientes es debida a una posible infección asociada por VHB, la única causa de nefropatía membranosa junto con el LES (lupus eritematoso sistémico) que se asocia a hipocomplementemia. Parece ser que está en relación con el depósito de HBeAg y anti-Hbe (12), o a sífilis.

**Glomerulonefritis membranoproliferativa** en relación a la infección intercurrente por VHB (en relación con el depósito de inmunocomplejos) o por crioglobulinemia mixta (donde la coinfección por VHC tiene un importante papel).

**Nefropatía inducida por heroína:** glomeruloesclerosis focal con especial predilección por pacientes negros. A diferencia de la glomeruloesclerosis focal asociada al VIH suele tener un curso lento. La hipótesis propuesta es que esta nefropatía viene dada por las toxinas exógenas que se consumen junto a la heroína (13).

**Microangiopatía trombótica:** Caracterizada por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple. La púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) se caracteriza además por fiebre, alteraciones neurológicas y fallo renal, todos estos, excepto las alteraciones neurológicas, también ocurren en pacientes con síndrome hemolítico-urémico (SHU) (14-15). Mecanismo desconocido, parece implicado un efecto citopático directo del VIH sobre el endotelio. La plasmaféresis es el tratamiento de elección, pero aunque induce remisión hematológica no está claro si tiene efecto sobre la función renal. En la era TARGA las descripciones de microangiopatía trombótica han sido anecdóticas y observadas en pacientes no tratados. La razón para esto subyace en el bajo porcentaje de pacientes con enfermedad avanzada con el consiguiente bajo riesgo de IO y neoplasias asociadas a SIDA, factores demostrados de mayor riesgo para el desarrollo de microangiopatía trombótica en el paciente VIH. Hay que prestar atención a la posible aparición de un SHU-like en relación con la administración de dosis altas de valaciclovir.

**Enfermedades infiltrativas:** aunque de forma poco significativa la infiltración renal por neoplasias o amiloidosis deben incluirse en el diagnóstico diferencial de la nefropatía del paciente VIH. Entre las neoplasias, las principales implicadas son carcinoma, linfoma, sarcoma de Kaposi y mieloma múltiple.

**Indicaciones para biopsia renal:** La biopsia renal estaría indicada en las siguientes circunstancias (16):

- Necrosis tubular aguda prolongada (más de tres semanas)
- Insuficiencia renal aguda glomerular (proteinuria-hematuria): cuando la proteinuria es superior a 1 g/día
- Nefritis túbulo-intersticial que no mejora tras la retirada del fármaco responsable

### **Diálisis e infección VIH**

Las indicaciones son las mismas que las de la población general.

Son indicaciones absolutas:

- Pericarditis urémica
- Encefalopatía urémica
- Trastornos metabólicos refractarios a tratamiento médico:
  - Hiperpotasemia
  - Acidosis metabólica
  - Sobrecarga de volumen refractaria a tratamiento médico

Comparado con la población general sin nefropatía, los pacientes con enfermedad renal en estadio terminal presentan un mayor porcentaje de falsos positivos (4-9%) en el ELISA y de resultados indeterminados en el *Western-blot* (17). Todo esto parece ser que en relación con la presencia de reactividad cruzada mediada por anticuerpos del grupo HLA-II.

### **Recomendaciones generales**

- En aquellos pacientes con insuficiencia renal leve (creatinina sérica < 2mg/dl y proteinuria <1 g/24h) y ausencia de comorbilidad, si su función renal permanece estable deben ser revisados 2-3 veces/año.
- Es recomendable consultar con un nefrólogo en caso de insuficiencia renal avanzada (creatinina sérica > 2mg/dl o TFG < 50 ml/min) y cuando proteinuria > 1g/24h. Estos pacientes requerirán controles periódicos cada 2-3 meses. Un acceso vascular permanente para el programa de hemodiálisis periódicas es obligatorio cuando la TFG está en torno a 15 ml/min (20 ml/min en diabéticos) y deberán ser revisados cada 1-2 meses.
- En los pacientes con insuficiencia renal es recomendable aconsejarles sobre medidas dietéticas: restricción proteica, control de TA, dislipemia y balance electrolítico. En cada visita deberán ser medidos de forma rutinaria: electrolitos séricos, BUN, creatinina, calcio, fósforo, albúmina sérica, sedimento de orina, hemoglobina.

### **Trasplante renal en personas con infección VIH**

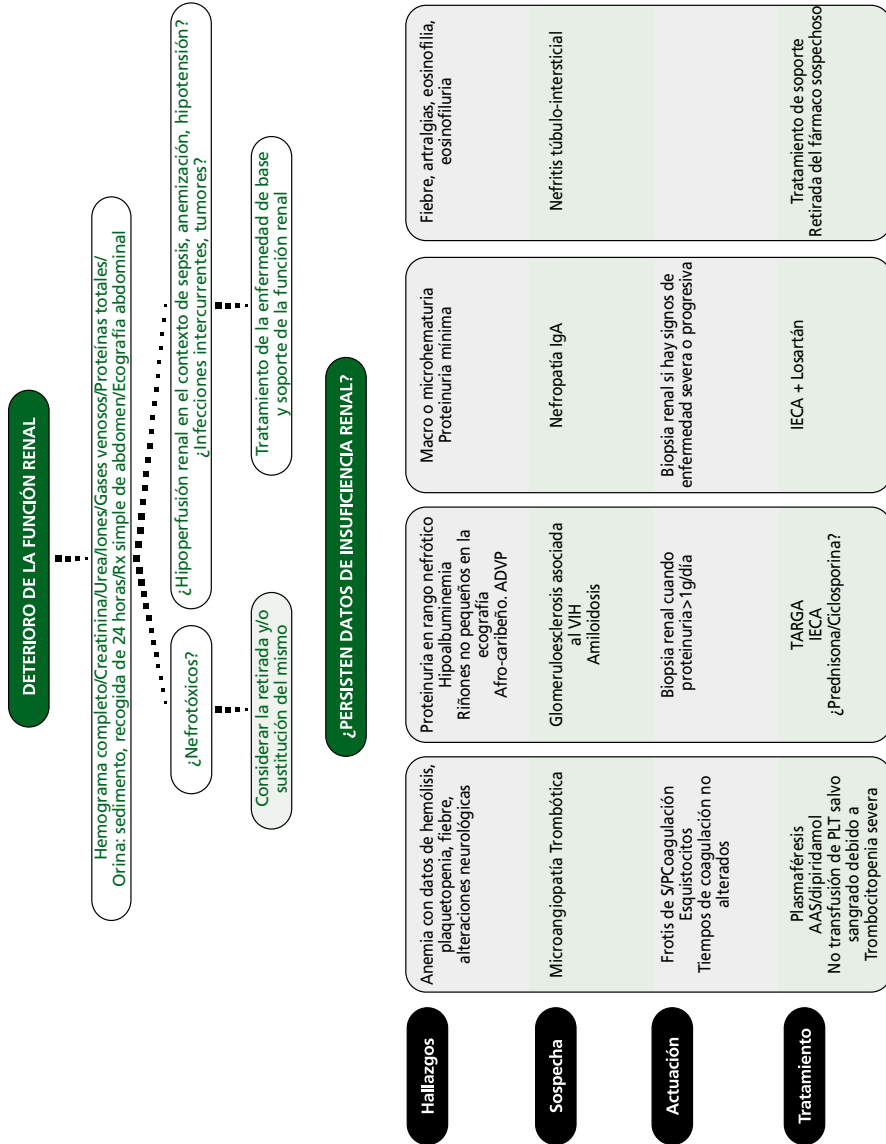
Los pacientes con infección VIH han sido históricamente excluidos de los programas de trasplante de órganos sólidos en base a los potenciales efectos adversos que la terapia inmunosupresora, requerida para asegurar el éxito del trasplante, tendría sobre un paciente ya de por sí inmunodeprimido. Las considerables mejoras en el tratamiento y la supervivencia de los pacientes con infección VIH, y el hecho de que el pronóstico a

largo plazo del paciente VIH sometido a diálisis se haya modificado notablemente desde la introducción del TARGA ha obligado a los centros de trasplantes a replantearse su política respecto a esta población. Las mayores tasas de supervivencia a largo plazo se han obtenido en aquellos pacientes en los que se utilizó la ciclosporina como inmunosupresor ( a la que se le otorga la capacidad de interferir con los "target" del propio VIH).

De esta forma se están desarrollando ensayos clínicos que permitan determinar con fiabilidad el impacto del trasplante renal y la inmunosupresión postrasplante en la progresión de la enfermedad por el VIH, el impacto de la infección VIH en la función y supervivencia del injerto y las interacciones farmacocinéticas entre los agentes inmunosupresores y el TAR.

Actualmente pacientes con más de 200 linfocitos CD4 + y CV indetectable podrían ser candidatos a trasplante desconociendo su eficacia a largo plazo.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de insuficiencia renal aguda en el paciente VIH



Nota: en todo paciente VIH con insuficiencia renal, debe investigarse también la coexistencia de problemas médicos predisponentes al desarrollo de la misma, como son: diabetes, hipertensión, conectivopatías, VHB, VHC, crioglobulinemia, litiasis renal, prostatismo, antecedentes familiares de enfermedad renal (p.e. enf poliquística severa).

## Bibliografía

1. Szczech L. Renal diseases associated with Human Immunodeficiency Virus Infection: epidemiology, clinical course and management. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 115-9.
2. Martínez Hernández PL, Peña Sánchez de Rivera JM, et al. El espectro de la patología renal en la infección por el VIH: descripción de 85 autopsias y correlación clínico-patológica. *Rev Clin Esp* 1996;196:577-583.
3. D'Agati V, Appel GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:138-152.
4. Dellow EL, Unwin RJ, Miller RF. Presentation, diagnosis, and management of renal failure in patients with HIV infection. *AIDS Patient Care STDS* 2000;14:71-77.
5. González-Zárate P, Aguirrebengoa K, Montejo Baranda M. Riñón y SIDA. *Rev Clin Esp* 1996; 196:575-6.
6. Rose BD, Appel GB. Collapsing FGS and other renal diseases associated with HIV infection. UpToDate versión 10.2 (última corrección 9 Mayo 2002).
7. Ross MJ, Klotman PE, Winston JA. HIV-associated nephropathy: case study and review of the literature. *AIDS Patient Care STDS* 2000;14:637-645.
8. Dramatic improvement of renal dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected woman treated with highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 805-806.
9. Sothinathan R, Briggs WA, Eustace JA. Treatment of HIV-associated nephropathy. *AIDS Patient Care STDS* 2000;15:363-371.
10. Kimmel P, Phillips T, Ferreira-Centeno A. Idiopathic IgA nephropathy in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 1992; 327:702.
11. Russo D, Pisani A, Balletta M, et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with Ig A nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 851.
12. Lai K, Li P, Lui S, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med* 1992; 324:1457.
13. Seney F, Burns D, Silva F. Acquired immunodeficiency syndrome and the kidney. *Am J Kidney Dis* 1990; 16:1.
14. Gervasoni C, Ridolfo A, Vaccarezza M, et al. Thrombotic microangiopathy in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome before and during the era of introduction of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1534-1540.
15. Benítez M, Boto A, Colchero J, et al. Haemolytic-uraemic syndrome in a patient infected by VIH. *Nefrol Haemod and Transpl* 1997;2:362.
16. Winston J, Burns G, Klotman P, et al. Treatment of HIV associated nephropathy. *Semin Nephrol* 2000; 20: 293.
17. Vardinon N, Yust I, Katz O, et al. Anti HIV indeterminate Western blott in dialysis patients: a long term follow up. *Am J Kid Dis* 1999; 34:146.