

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

18

**NEFROPATÍA ASOCIADA AL VIRUS DE LA
INMUNODEFICIENCIA HUMANA-VIH**

Capítulo
18

NEFROPATÍA ASOCIADA AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA-VIH:

NEFROPATÍA ASOCIADA AL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA-VIH

Dr Gilberto Manjarres Iglesias

Especialista en Medicina Interna Universidad de Antioquia, Profesor Asistente Universidad de Caldas

Dra Monica Sierra Lebrun

Especialista en Medicina Interna Universidad de Antioquia

Dr Cesar A Restrepo Valencia

Internista, Nefrólogo, Profesor Asociado Universidad de Caldas.

La nefropatía asociada al VIH es la principal causa de enfermedad renal crónica en los pacientes infectados con el VIH, y es ahora la tercera causa de Enfermedad Renal Crónica (ERC) en afroamericanos con edad entre los 20 a 64 años. Se ha estimado que aproximadamente el 60% de los pacientes con SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) pueden manifestar alteraciones renales, trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base.

Los factores asociados con enfermedad renal crónica en pacientes infectados con VIH son: edad, ser afro descendiente, co-infección con Virus de Hepatitis C y recuento CD4 bajo. Los pacientes con VIH y enfermedad renal crónica están en mayor riesgo que la población general de progresar rápidamente a enfermedad renal estadio 5, insuficiencia renal crónica agudizada, toxicidad por medicamentos y enfermedades cardiovasculares.

FISIOPATOLOGÍA:

La forma clásica de compromiso renal asociada a VIH (HIVAN) es la glomeruloesclerosis focal colapsante (GFC); se caracteriza morfológicamente por la presencia de esclerosis glomerular focal y segmentaria, proliferación anormal de podocitos, degeneración de células tubulares con presencia de micro quistes, fibrosis intersticial e inflamación. En la microscopia electrónica se pueden observar numerosas estructuras túbulo reticulares en las células endoteliales, las cuales están compuestas de ribonucleoproteínas.

En los pacientes infectados con VIH del 2 al 10% desarrollan GFC, pero pueden presentarse otras complicaciones renales como: glomerulonefritis membranoproliferativa, nefropatía membranosa, amiloidosis, glomerulonefritis aguda pos infecciosa, crioglobulinemia, nefropatía por IgA y falla renal aguda por obstrucción intra tubular mediada por cristales (sulfas, aciclovir, indinavir).

En la patogénesis de la nefropatía por VIH intervienen varios factores: lesiones renales directas por el VIH, lesión renal indirecta por respuestas inmunes al VIH, manifestaciones indirectas consecuentes a las infecciones oportunistas y neoplasias o finalmente daño renal secundario al efecto tóxico medicamentoso. La evidencia actual sugiere que la GFC es causada como consecuencia de la infección directa por el VIH del tejido renal. El VIH ha sido detectado en los podocitos glomerulares y en las células epiteliales de los túbulos renales, donde pueden estimular su proliferación (podocito) o generar daño directo (tubular). Por estudios de

microscopía electrónica se ha observado proliferación de podocitos indiferenciados y pérdida de marcadores de madurez de los podocitos como la Sinaptopodina, eventos que pueden ser reversibles con la terapia anti-retroviral altamente eficaz, al igual que la inflamación intersticial, por reducción de la viremia y del virus en el tejido renal. Los genes del VIH responsables de las alteraciones en los podocitos han sido investigados y parece ser que el nef induce cambios moleculares que conllevan a alteraciones fenotípicas del podocito. La proteína talt del virus, liberada por las células infectadas estimula los macrófagos para aumentar la producción del factor de crecimiento transformador beta, el cual tiene un efecto anti proliferativo en células linfoides y un efecto proliferativo celular en el endotelio y túbulos, promoviendo la glomeruloesclerosis y la fibrosis intersticial. Otras interleuquinas (IL1, IL6, Factor de Necrosis Tumoral alfa y el factor estimulante de colonia granulocito-macrófago) pueden estar anormalmente reguladas y ser importantes en el desarrollo de la HIVAN. Ha sido documentada un aumento de la apoptosis en los túbulos pero no en los glomérulos, sugiriendo el posible papel de este proceso en el inicio o en la progresión de la lesión túbulo intersticial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS:

La característica principal de la GFC es la presencia de proteinuria en rango nefrótico, hematuria, leucocituria, y deterioro acelerado en la función renal en el curso de pocos meses.

PRONÓSTICO:

Los pacientes con HIVAN (con o sin SIDA) no tratados progresan rápidamente a insuficiencia renal, requiriendo diálisis en tan solo 10 semanas. No hay terapia efectiva para la GFC, los IECAS o ARA II pueden enlentecer la progresión del daño renal, todos los pacientes deben además de recibir terapia antirretroviral altamente efectiva (HAART). En los pacientes con VIH y HAART se ha detectado una mayor sobrevida, y la incidencia de la Nefropatía ha disminuido. Es controvertido el uso de esteroides, ciclosporina y otros inmunosupresores, puesto que surge el temor de acelerar la progresión de la enfermedad viral.

NEFROPATÍA POR IGA:

Las manifestaciones clínicas e histológicas de este tipo de glomerulopatía no difieren de las presentadas en los pacientes sin VIH, siendo posible que el virus VIH se encuentre implicado directamente en la patogénesis, ya que se ha encontrado complejos inmunes circulantes que contienen IgA reactivos con IgM anti-HIV p24-gp41-gp120-gp160.

Se presenta con hematuria y proteinuria de bajo grado, aunque también se ha descrito Glomerulonefritis

rápidamente progresiva, síndrome nefrítico, síndrome nefrótico e insuficiencia renal ocasionalmente irreversible. Los pacientes con VIH pueden desarrollar hasta en un 7.75%, depósitos mesangiales de IgA, porcentaje mucho más alto que la población general y se asocia a coinfección por HBV y HCV.

OTRAS GLOMERULOPATÍAS:

Son mediadas por complejos inmunes, y los tipos de lesiones pueden estar asociadas a la coinfección principalmente con el VHB y el VHC. Los patrones morfológicos incluyen glomerulonefritis membranosa y membrano-proliferativa. Es frecuente encontrar glomerulopatía inmunotactoide y glomerulonefritis fibrilar en los pacientes con VIH con y sin VHC.

Microangiopatía trombótica, incluyendo el síndrome hemolítico urémico y púrpura trombocitopénica trombótica ocurren en pacientes con VIH en cualquier estadio de la enfermedad. Algunos investigadores sugieren como causa el daño endotelial y de los megacariocitos por el VIH. Las manifestaciones renales son insuficiencia renal aguda, con grados variables de proteinuria y hematuria, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia.

LESIONES TUBULARES E INTERSTICIALES:

Es el tipo de lesión renal más frecuentemente encontrada en pacientes con VIH. Se presenta con Insuficiencia renal en el 6-30% de los pacientes como resultado de necrosis tubular aguda, nefritis intersticial o la combinación de estas. La lesión túbulo intersticial aguda o crónica es inducida generalmente por medicamentos (Aciclovir, Ritonavir, Indinavir, Sulfadiazina, Anfotericina B, Interleuquina 2, Pentamidina, Zidovudina, tenofovir, Adefofovir).

Factores pre-renales como deshidratación, fiebre, sepsis y medicamentos pueden resultar en insuficiencia renal aguda sin anomalías morfológicas, ó pueden inducir necrosis tubular isquémica aguda. Obstrucción intra tubular se presenta por cristales o mioglobina, puesto que algunos medicamentos pueden inducir rhabdomiclisis. La nefrocalcinosis se encuentra en el 40-50% de pacientes con SIDA y se puede asociar con insuficiencia renal. Se pueden presentar también infartos renales relacionados con émbolos sépticos, infartos tumorales o infección renal directa.

La necrosis tubular aguda y la nefritis intersticial producen insuficiencia renal aguda mientras que la nefritis intersticial crónica es asociada con un curso más indolente y progresivo. Puede haber proteinuria no nefrótica con lesión tisular, mientras la formación intra tubular de cristales resulta en hematuria. La disfunción tubular inducida por medicamentos produce alteraciones en el equilibrio ácido-base y en las concentraciones de sodio y potasio en sangre y en orina. Niveles reducidos de calcio sérico se asocian con nefrocalcinosis y depósitos

de calcio en los riñones. Los infartos renales producen dolor y hematuria con insuficiencia renal de acuerdo al área comprometida y la presencia de componente obstructivo.

Los medicamentos utilizados en los pacientes con SIDA se han asociado con alteraciones electrolíticas, ácido-base y metabólicas: El trastorno hidroelectrolítico más prevalente es la hiponatremia, como consecuencia de: pérdidas gastrointestinales, secreción inadecuada de hormona anti diurética e insuficiencia suprarrenal. La hipernatremia es menos frecuente y puede resultar posterior a la administración de Fosarnet, Anfotericina B y Rifampicina. La hipopotasemia resulta por pérdidas gastrointestinales de líquidos y electrolitos principalmente. La hiperpotasemia es un hallazgo frecuente tras la administración de Trimetoprim, Dapsona, Pentamidina y Ketokonazol. Las alteraciones ácido-básicas pueden resultar por sepsis de origen pulmonar o del sistema nervioso central, acidosis respiratoria. Se puede presentar acidosis tubular renal con el uso de Rifampicina, Anfotericina B, análogos de nucleósidos. El hipoaldosteronismo en los pacientes con SIDA se asocia con acidosis metabólica hiperclorémica. La acidosis láctica se puede desencadenar con el uso de antirretrovirales como el Tenofovir y Zidovudina, con una alta tasa de mortalidad.

INFECCIONES RENALES OPORTUNISTAS:

La infección renal directa es identificada en las biopsias renales en el 20% de los pacientes sometidos a autopsia. Dentro de los agentes se encuentran: pseudomonas, mycobacterias, salmonela, acinetobacter, criptococo, zigomicosis, nocardia, aspergillus, histoplasma, cándida, citomegalovirus, herpes, adenovirus, VHC, VHB, polyoma, neumocistis, microsporidia. El citomegalovirus es el agente viral más común hasta en el 30% de los casos. En el grupo de los hongos los más frecuentes son la cándida y el criptococo (5-10%), los pacientes pueden ser asintomáticos o pueden presentarse con insuficiencia suprarrenal aguda. La mucormicosis renal se presenta con fiebre y dolor en el flanco, insuficiencia renal aguda y efecto de masa. La infección por Citomegalovirus resulta en hematuria y proteinuria semejando glomerulonefritis aguda. El microorganismo agresor puede aislarse del riñón u otros órganos, el urocultivo puede ser positivo. La piuria es una característica inconstante.

Una infección diseminada que compromete al riñón es un evento pre terminal, dado el alto hallazgo en autopsias de pacientes con SIDA. La infección renal aislada debe tratarse con agentes terapéuticos apropiados, algunos pacientes responden de acuerdo con el estadio de la enfermedad y el estado general del paciente. Las infecciones micóticas aisladas con o sin infartos renales pueden requerir nefrectomía parcial o total para la curación.

NEOPLASIAS

El riñón es afectado por lesiones tumorales malignas en un 4-8% de los pacientes con SIDA. Se incluye compromiso diseminado por linfomas y sarcoma de Kaposi, siendo un signo de mal pronóstico. El carcinoma primario de células renales ocurre menos frecuentemente, así como el angiosarcoma renal. Dentro de las manifestaciones renales están la presencia de masa palpable, dolor en flanco, hematuria, pérdida de peso. Raramente ocurre insuficiencia renal como resultado de la infiltración renal difusa por linfoma.

TRATAMIENTO:

Todos los pacientes con infección VIH deben ser evaluados con Tasa de Filtración Glomerular (TFG) estimada, examen de orina y proteínas en orina de 24 horas. Aquellos pacientes sin evidencia de compromiso renal, afro descendientes, recuento de CD4 menor de 200/ml, HIV RNA mayor de 4000 c/ml, coinfección VHB, VHC, HTA, Diabetes Mellitus deben ser monitorizados anualmente. En aquellos con proteinuria o TFG menor de 60 mililitros /min / 1.73 m² debe continuar valoración por Nefrología. La meta de presión arterial en los pacientes con nefropatía debe ser menor de 130/80, preferiblemente con IECA o ARAII, particularmente en caso de proteinuria. Los pacientes con nefropatía asociada al VIH (HIVAN) y otras nefropatías asociadas deben recibir terapia antirretroviral altamente efectiva. Los pacientes que reciben Tenofovir deben evaluarse cada 6 meses con TFG, fósforo sérico, glucosuria y proteinuria, especialmente si reciben medicamentos que tienen eliminación renal (adefovir, aciclovir, ganciclovir, cidofovir), o medicamentos que incrementan los niveles de la droga (Ritonavir). Todos los pacientes que reciben Indinavir deben ingerir 2-3 litros de agua y deben ser monitorizados cada 4 meses, si se evidencia nefritis intersticial crónica descontinuarlo. Algunos pacientes desarrollan cálculos renales por Indinavir.

Una vez que el paciente alcance la ERC estadio 5 se le debe de ofrecer terapia dialítica, sin que se demuestre mejores resultados bien sea con hemodiálisis o diálisis peritoneal. El trasplante renal es una opción terapéutica en pacientes con infección por VIH bien controlada.

BIBLIOGRAFÍA:

ARTHUR H. COHEN, CYNTHIA C. NAST; *Renal Injury Associated With Human Immunodeficiency Virus Infection.* pag 397-422. *HEPTINSTALL'S PATHOLOGY OF THE KIDNEY, Sixt Edition.* Lipincott, Williams,Wilkins 2007.

GREGORY M. LUCAS ET AL; *End stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and risk HIV seronegative participants followed between 1988 and 2004.* *AIDS 2007, 21: 2435-2433.*

AMANDA MOCROFT, OLE KIRK, JOSÉ GATELL, PETER REISS, ET AL; *Chronic renal failure among HIV-infected patients.* *AIDS 2007, 21: 1119-1127.*