

# EDITORIAL

## REVISIÓN Y PUESTA AL DÍA DE LAS ACCIONES PATOLÓGICAS DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH) SOBRE EL RIÑÓN

A. Alarcón Zurita y M. A. Munar\*.

La imparable progresión del SIDA, al que con frecuencia se asocia una patología renal variada, ha hecho que en los últimos años haya cambiado, sustancialmente, el abanico de las enfermedades que conducen a la insuficiencia renal crónica (IRC), sobre todo en aquellos países que tienen porcentajes elevados de pacientes de raza negra seropositivos, en los que se ha demostrado que la nefropatía asociada al VIH es más frecuente (1, 2, 3). Actualmente, en USA, es la tercera causa de IRC en pacientes de raza negra con edades comprendidas entre 20 y 64 años. No es éste el caso de los pacientes de raza blanca, en los que esta afección es infrecuente.

Si revisamos las primeras descripciones del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), comprobamos que, inicialmente, se pensó que el riñón estaba a salvo del virus en dicho síndrome: sin embargo, apenas se había descrito éste, y ya, en el año 1984, aparecen las primeras publicaciones sobre las complicaciones renales del mismo (4, 5), aunque ninguna de ellas fuera achacable al virus, pues todas estaban en relación con los numerosos procesos patológicos que acompañan a esta enfermedad en su estado más florido. Y son éstos (tabla 1): la insuficiencia renal aguda prerrenal secundaria a procesos de deshidratación en enfermos terminales; la necrosis tubular y las nefropatías intersticiales secundarias a procesos sépticos, toxicidad por drogas o nefrocalcinosis; los procesos infecciosos e infiltrativos renales; y diversas lesiones glomerulares.

TABLA I.

Etiología renal asociada al SIDA y no producida por acción directa del VIH	
<b>FRA prerrenal</b>	Fármacos
<b>Nefritis intersticial aguda por FRA parenquimatoso</b>	Por drogas nefrotóxicas Asociado a procesos sépticos
<b>Infecciones renales</b>	Bacterianas Viricas Fúngicas
<b>Procesos infiltrativos</b>	Linfomas Amiloidosis Otros

Este mismo año se describe y publica, por primera vez, en un grupo de pacientes de raza negra VIH (+) y drogadictos por vía parenteral, un tipo de nefropatía que cursa con síndrome nefrótico y patrón anatómico-patológico de glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GESF) (3), la cual se asocia, inicialmente, con la nefropatía por heroína, sobre todo porque no aparece casi nunca en otros grupos de riesgo, como el de homosexuales blancos. Posteriormente, se demuestra que esta patología se presenta también en enfermos de raza negra VIH (+) no adictos a drogas por vía parenteral, y en niños de la misma raza, y se

\* Servicio de Nefrología.  
Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca.

*Correspondencia:*  
Dr. Antonio Alarcón Zurita.  
Servicio de Nefrología.  
C/. Andrea Doria, 55.  
07014 Palma de Mallorca (Baleares).

le da el nombre de nefropatía asociada al VIH, nombre con el que se la conoce en la actualidad, a pesar de no ser ésta una denominación muy feliz, pues dicha nefropatía afeta, de forma casi exclusiva, como ya hemos señalado, a un grupo racial muy concreto de enfermos infectados por el VIH, y, además, este nombre puede inducir a confusión al existir otras patologías renales que también se asocian a este virus, aunque la relación causa efecto no sea tan manifiesta como en aquélla. En cualquier caso, esta denominación se ha consolidado en la literatura médica y será difícil de desarraigar.

Si dejamos de lado la patología renal relacionada con las complicaciones del SIDA cuando está desarrollado y florido, de las cuales ya hemos dicho que el fracaso renal agudo y las nefritis intersticiales de etiología diversa son las más corrientes, podríamos agrupar las enfermedades renales asociadas al VIH en tres grandes apartados:

En el primero se incluyen la denominada nefropatía asociada al VIH —nombre con el que se conoce a la glomerulopatía que cursa como una pannenfropatía glomerulo-túbulo-intersticial, con patrón glomerular de GESF (6)— y los dos procesos posiblemente relacionados con ella: la hiperplasia mesangial difusa y los mínimos cambios. Este tipo de nefropatía ha sido descrito, como ya hemos apuntado previamente, en pacientes de raza negra, y es sumamente rara entre los blancos, tanto en las series europeas como en las americanas (8, 9, 10, 11, 12), lo que demuestra un extraño predominio racial que, probablemente, esté en relación con factores genéticos o ambientales.

En lo que respecta a la patogenia, aunque se pensaba que esta nefropatía podía aparecer en los pacientes seropositivos en cualquier momento de la evolución del proceso infeccioso (13, 14), se hubiera o no desarrollado el síndrome, actualmente, se sabe que suele aparecer en momentos tardíos de la evolución de la enfermedad, con CD 4 ya bastante bajos, y que debería considerarse como un elemento más en el diagnóstico del SIDA, siendo preceptivo, en estos casos, la práctica de una biopsia renal y el inicio de una terapéutica antirretroviral enérgica (3). Los depósitos glomerulares de inmunocomplejos suelen estar ausentes, lo que hace improbable que ellos sean la causa de esta patología, y los mecanismos lesionales renales podrían ser:

1. Acción directa del virus sobre las células parenquimatosas renales con producción de efectos citopáticos.
2. Lesión indirecta de las células renales producida por la acción sobre ellas de moléculas codificadas por el VIH.
3. Lesión renal indirecta producida por citoquinas liberadas por los linfocitos y monocitos circulantes, o que infiltran el riñón: TGFbeta-1, bFGF e interleuquina-8, como las más relevantes.

Las vías de investigación a seguir en el futuro son tres: el estudio exhaustivo del material de biopsias renales con técnicas de histoquímica y biología molecular, los cultivos celulares y los animales transgénicos (15, 16, 17, 18). Todo ello se escapa del alcance de esta revisión.

La enfermedad suele manifestarse, inicialmente, por una proteinuria, usualmente de rango nefrótico, con el patrón bioquímico típico, pero que raramente se acompaña de edemas. La evolución suele hacerse hacia la insuficiencia renal en un corto espacio de tiempo, y el pronóstico está más en relación con la supervivencia del paciente —siempre corta, según el momento evolutivo del SIDA— que con la propia nefropatía.

Anatomopatológicamente, la forma más frecuente es la GESF, y más rara la hiperplasia mesangial difusa o los mínimos cambios, presentando la primera, con microscopía óptica, algunas diferencias con respecto a la forma idiopática de la enfermedad: el glomérulo suele estar colapsado y rodeado por una corona de células epiteliales que presentan una importante tendencia a hipertrofiarse e hiperplasiarse, situación ésta que no es patognomónica del HIV, como se pudo pensar en principio, ya que puede presentarse en pacientes no infectados (19, 20, 21). En el intersticio se observa la existencia de una nefropatía intersticial importante, con cambios tubulares degenerativos, dilataciones microquísticas de los túbulos, edema, fibrosis intersticial e infiltración por células inflamatorias, principalmente linfocitos y monocitos. La inmunofluorescencia suele ser positiva para la IgM y C3 en las zonas esclerosadas y el mesangio; y con el microscopio electrónico se observa una extensa fusión de los podocitos y la aparición de inclusiones tubuloreticulares en las células endoteliales de los capilares glomerulares y peritubulares, que no son específicas de este tipo de nefropatía y cuya producción es estimulada por el interferón alfa, no viéndose apenas depósitos densos en el mesangio o a lo largo de los capilares glomerulares periféricos.

En lo que respecta al tratamiento, tanto en la nefropatía asociada al VIH como en general en las producidas por inmunocomplejos circulantes, el problema principal reside en la falta de estudios randomizados serios y extensos, lo que hace que cualquier tratamiento actual sea absolutamente empírico, habiéndose demostrado que el más eficaz es la disminución de la carga viral que se consigue con las modernas terapéuticas antirretrovirales (1, 7, 22, 23, 24), con las que se han descrito remisiones del síndrome nefrótico, conducta ésta que, en la nefropatía asociada al SIDA, dado su mal pronóstico a corto plazo, es imperativa.

Otros tratamientos utilizados han sido los inhibidores de la ECA (25, 26), no solo por su efecto antiproteinúrico, sino también por inhibir el aumento de síntesis de TGFbeta-1 inducido por la Angiotensina II. Al menos, parecen estabilizar la función renal y mejorar la proteinuria.

Los corticoides se han utilizado con suerte varia (27, 28, 29), y al no estar exentos de riesgo, su utilidad no está completamente probada (1).

Por último, y aunque solamente con carácter experimental, se han utilizado también diversos inmunosupresores, entre ellos la ciclosporina. No hace falta comentar el altísimo riesgo que la utilización de los mismos conlleva en este tipo de pacientes, de ahí su carácter experimental (30, 31).

Un segundo grupo de enfermedades que se asocian al VIH son las nefropatías producidas por inmunocomplejos circulantes. Sin embargo, no se nos oculta que es éste un grupo difícil de valorar, ya que la frecuente asociación de VHB, VHC y otros procesos infecciosos hace imposible, a veces, saber si la nefropatía ha sido producida por el VIH o por otros elementos patógenos, a no ser que se aislen partículas virales en los inmunocomplejos circulantes o depositados en el riñón.

En este grupo se han descrito nefropatías mesangiales, mesangiocapilares, membranosas... y, en general, cualquier nefropatía producida por inmunocomplejos que se depositan en el riñón, aunque las que con más frecuencia se describen en todas las series publicadas son las mesangiocapilares, asociadas o no al VHC, la nefritis lúpica y la nefropatía IgA, en la que Kimmel y cols. (32) demostraron la presencia de antígenos del VIH, p24 y gp120, en los inmunocomplejos circulantes y en los depositados en los glomérulos.

El tercer grupo estaría constituido por una patología de rara presentación: el síndrome hemolítico urémico o la púrpura trombótica trombocitopénica (HUS/PTT) (33), que puede aparecer en cualquier momento de la evolución de los pacientes seropositivos —aunque la mayor parte lo hace en estadios avanzados del SIDA— y suele manifestarse clínicamente por proteiuria, hematuria y, eventualmente, insuficiencia renal.

Por último, en lo que respecta al tratamiento de la insuficiencia renal crónica, cuando se llega a ella, hemos de decir que, clásicamente, se han obviado tanto la diálisis como el trasplante por el mal pronóstico que ambos conllevan a corto plazo, aunque, lógicamente, dicho pronóstico sea muy diferente para el paciente que sólo es seropositivo y para el que ha desarrollado el SIDA de forma florida (34, 35). A pesar de todo, tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal se han utilizado en estos enfermos, con resultados similares en ambos casos, si bien la diálisis peritoneal se complicó con un número mayor de lo normal de infecciones peritoneales (36, 37, 38).

En lo referente al trasplante renal, la mayor parte de los centros no lo practican en este tipo de enfermos; sin embargo, se han hecho algunos —a veces desconociendo la seropositividad del paciente y otras a sabiendas (39)— y pacientes ha habido que han sobrevivido más de 5 años, siendo las complicaciones más graves, nuevamente, las infecciosas.

En cualquier caso, en el futuro, y con la mayor supervivencia que los modernos tratamientos del SIDA conllevan, este tipo de enfermos se hará más frecuente en las unidades de diálisis, algo que ya ocurre en USA, donde, en algunas unidades, alrededor del 30% de pacientes son VIH (+) (34), y en consecuencia, también, en un futuro algo más lejano, el paciente seropositivo será un receptor más de las unidades de trasplante, con toda la problemática que ello conlleva, sobre todo si los nefrólogos nos descuidamos y no sabemos tomar las medidas oportunas para adelantarnos a tan graves problemas como los que se nos pueden plantear.

## Bibliografía

1. KLOTMAN PE. HIV-associated nephropathy. *Kidney Int.* 56: 1161-1176, 1999.
2. WINSTON JA, BURNS GC, KLOTMAN PE. The human immunodeficiency virus (HIV) epidemic and HIV-associated nephropathy. *Semin Nephrol* 18: 373-377, 1998.
3. WINSTON J, KLOTMAN ME, KLOTMAN PE. HIV-associated nephropathy is a late, not early, manifestation of HIV-1 infection. *Kidney Int* 55: 1036-1040, 1999.
4. GARDENSWARTZ MH, LEMER CW, SELIGSON GR, ZABETAKIS PM, ROTTERDAM H, TAPPER ML, MICHELIS MF, BRUNO MS. Renal disease in patients with AIDS. A clinicopathologic study. *Clin Nephrol* 21: 197-204, 1984.
5. D'AGATI, SUH JL, CARBONEL L, CHENG JT, APPEL GB. Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 35: 1358-1370, 1989.
6. RAO TK, FILIPPONE EJ, NICASTRI AD, LANDESMAN SH, FREAN E, CHEN CK, FRIEDMAN EA. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 310: 669-673, 1984.
7. COHEN AH, COHEN MH. HIV-associated nephropathy. *Nephron* 83: 111-116, 1999.
8. RAO TK, FRIEDMAN IEA, NICASTRI AD. The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 316: 1062-1068, 1987.
9. BOURGOIGNE JJ. Renal complications of human immunodeficiency virus type 1. *Kidney Int* 37: 1571-1584, 1990.

10. BOURGOIGNIE JJ, ORTIZ-INTERIAN C, GREEN DF, JAFFE D, ROTH D, PARDO V. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. In: *Nephrology*, edited by Hatano M. Tokyo. Springer-Verlag, 1991, pp. 484-492.
11. NOCHY D, GLOTZ D, DOSQUET P, PRUNA A, GUETTIER C, WEISS L, HINGLAIS N, IDATTE J-M, MERY J-P, KAZATCHKINE M, DRUET P, BARIETY J. Renal disease associated with HIV infection: A multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant* 8: 11-19, 1993.
12. NOCHY D, GLOTZ D, DOSQUET P, PRUNA A, LEMOINE R, GUETTIER C, WEISS L, HINGLAIS N, IDATTE J-M, MERY J-P, KAZATCHKINE M, DRUET P, BARIETY J. Renal lesions associated with human immunodeficiency virus. *Adv Nephrol* 22: 269-286, 1993.
13. WINSTON JA, KLOTMAN PE: Are we missing an epidemic of HIV-associated nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 7: 1-7, 1996.
14. D'AGATI V, APPEL GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 8: 138-152, 1997.
15. COHEN AH, SUN NCJ, SHAPSHAC P, IMAGAWA DT. Demonstration of human immunodeficiency virus in renal epithelium in HIV-associated nephropathy. *Mod Pathol* 2: 125-128, 1989.
16. GREEN DF, RESNICK L, BOURGOIGNIE JJ. HIV infects glomerular endothelial and mesangial but no epithelial cells in vitro. *Kidney Int* 41: 956-960, 1992.
17. KIMMEL PL, FERREIRA-CENTONO A, FARKAS-SZALLASI T, ABRAHAM AA, GARRET CT. Viral DNA in microdissected renal biopsy tissue from HIV infected patients with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43: 1347-1352.
18. RAY PE, LIU X-H, HENRY D, DYE L III, XU L, ORENSTEIN JM, SCHUTZBANK TE. Infection of human primary epithelial cells with HIV-1 from children with HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 53: 1217-1229, 1998.
19. GRCEVSKA L, POLENAKOVIC M. Collapsing glomerulopathy: clinical characteristics and follow up. *Am J Kidney Dis* 33: 652-657, 1999.
20. WEISS MA, DAQUIOAG E, MARGOLIN EG, POLLAK VE. Nephrotic syndrome, progressive renal failure and glomerular «collapse»: a new clinicopathologic entity? *Am J Kidney Dis* 7: 20-28, 1986.
21. VALERI A, BARISONI L, APPEL GB, SEIGE R, D'AGATI V. Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: A clinicopathologic study. *Kidney Int* 50: 1734-1746, 1996.
22. IFUDU O, RAO TKS, TAN CC, FLEISHMAN H, CHIRGWIN K, FRIEDMAN EA. Zidovudine is beneficial in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol* 15: 217-221, 1995.
23. AHMED U, KLOSER P, MILLER MA, LASKER N. Does Zidovudine slow the progression of HIV nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 4: 269, 1993.
24. MICHEL C, DOSQUET P, RONCO P, MOUGENOT B, VIRON B, MIGNON F. Nephropathy associated with infection by human immunodeficiency virus: A report of 11 cases including 6 treated with zidovudine. *Nephron* 62: 434-440, 1992.
25. KIMMEL PL, MISHKIM GJ, UMANA WO. Captopril and renal survival in patients with human immunodeficiency virus nephropathy. *Am J Kidney Dis* 28: 202-208, 1996.
26. BUMS GC, MATUTE R, ONYEMA D, DAVIS I, TOTH D. Response to inhibition of angiotensin converting enzyme in HIV associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 23: 441-443, 1994.
27. SMITH MC, AUSTEN JL, CAREY JT, EMANCIPATOR SN, HERBENER T y cols. Prednisone improves renal function and proteinuria in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 101: 41-48, 1996.
28. WATTERSON MK, DETWILER RK, BOLIN P JR. Clinical response to prolonged corticosteroids in a patient with virus-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 29: 624-626, 1997.
29. BRIGGS WA, TANAWATTANACHAROEN S y cols. Clinicopathologic correlates of prednisone treatment of human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 28: 618-621.
30. D'AGATI V and APPEL GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 8: 139-152, 1997.
31. INGULLI E, TEJANI A, FIKRIG S, NICASTRI A, CHEN CK, POMRANTZ A. Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr* 119: 710-716, 1991.
32. KIMMEL P, PHILLIPS TM, FERREIRA-CENTENO A, FARKAS-SZALLASI T, ABRAHAM AA, GARRETT CT. HIV-associated immune mediated renal disease. *Kidney Int* 44: 1327-1340, 1993.
33. RARICK MU, ESPINA B, MOCHARNUCK R, TRILING Y, LEVINE AM. Thrombotic thrombocytopenic purpura in patients with human immunodeficiency virus infection. A report of three cases and review of the literature. *Amer J Hematol* 40: 103-109, 1992.
34. HUMPHREYS MH. Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Kidney Int* 48: 311-320, 1995.
35. MARCUS R, FAVERO M, BANERJEE S, SOLOMON SL, BELL DM, JARVIS W, MARTENS WJ. Prevalence and incidence of human immunodeficiency virus among patients undergoing long-term hemodialysis. *Am J Med* 90: 614-619, 1991.
36. KIMMEL PL, UMANN WO, SIMMIEUS SJ, WATSON J, BOSCH JP. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and survival of HIV infected patients with ESRD. *Kidney Int* 44: 373-378, 1993.
37. TEBBEN JA, RIGSBY MD, SELWYN PA, BRENNAN W, KLIGER A, FINKELSTEIN FO, VELANDIS M, FRIDKIN SK, CARDENS V. Outcome of HIV infected patients on CAPD. *Kidney Int* 44: 191-198, 1993.
38. FEDUSKA NJ. Human immunodeficiency virus, AIDS, and organ transplantation. *Transplant Rev* 4: 93-107, 1996.
39. TZAKIS AG, COOPER MH, DRUMMER JS, RAGNI M, WARD JW, STARZL J. Transplantation in HIV+ patients. *Transplantation* 49: 354-358, 1990.