

Revisión

El virus de la inmunodeficiencia humana como causa de patología renal

A. Alarcón Zurita, M. A: Munar, J. Martínez, P. Losada, A. Morey (*)

Aunque inicialmente se pensó que el riñón estaba a salvo del virus en el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida, apenas se había descrito dicho síndrome y ya, en el año 1984, aparecen las primeras publicaciones sobre las complicaciones renales del mismo (1,2), aunque ninguna de ellas fuera achacable al virus, pues todas están en relación con las numerosas patologías que acompañan a esta enfermedad en su estado más florido. Y son éstas, Tabla I, 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. 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 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 afecta, de forma casi exclusiva, 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 al VIH, aunque la relación causa efecto no sea tan manifiesta como ésta. En cualquier caso, esta denominación se ha consolidado en la literatura médica y como tal se conoce..

Si dejamos de lado la patología renal asociada 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 la glomerulopatía que, como ya hemos apuntado, cursa con un patrón anatómico-patológico de GESF-, 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, siendo sumamente rara entre blancos, tanto en las series europeas como en las americanas (5,6,7,8), lo que demuestra un extraño predominio racial que, probablemente, esté en relación con factores genéticos o ambientales.

En lo que respecta a la patogénia, se sabe que la nefropatía puede aparecer en los pacientes seropositivos en cualquier momento de la evolución del proceso infeccioso, se haya o no desarrollado el síndrome, y que los depósitos glomerulares de inmunocomplejos suelen estar ausentes, lo que hace improbable que ellos sean la causa de esta patología. Los mecanismos lesionales podrían ser :

(*) Servicio de Nefrología. Hospital Son Dureta

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 de las células renales 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.

La enfermedad suele manifestarse, inicialmente, por una proteinuria, usualmente de rango nefrótico, con 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.

Anatomopatologicamente, 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; y 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 masajo, 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, las cuales no son específicas de este tipo de nefropatía y cuya producción es estimulada por el interferón alfa; y apenas si se ven depósitos densos en el mesangio o a lo largo de los capilares glomerulares periféricos.

En lo que respecta al tratamiento, tanto en este tipo de nefropatía, como en general en las producidas por inmunocomplejos circulantes, se ha demostrado que el más eficaz es la disminución de la carga viral que se consigue con las modernas terapéuticas del SIDA (9,10,11), con las que se han descrito remisiones del síndrome nefrótico.

Otros tratamientos utilizados han sido los inhibidores de la ECA (12,13), no sólo por su efecto antiproteinúrico, sino también por inhibir el aumento de síntesis de TGFbeta-1 inducido por la Angiotensina II.

Por último, y aunque solamente con carácter experimental, se han utilizado también los inmunosupresores. No hace falta comentar el altísimo riesgo que la utilización de los mismos conlleva en este tipo de pacientes, de ahí su carácter experimental (14,15,16).

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 vírales 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 mesangiocapilar, asociadas o no al VHC, la nefritis lúpica y la nefropatía IgA, en la que Kimmel y cols. (17) demostraron la presencia de antígenos del VIH, p24 y gp 120, 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)

(18), que puede aparecer en cualquier momento de la evolución de los pacientes seropositivos, aunque la mayor parte lo hace en estadíos avanzados del SIDA, y suele manifestarse clínicamente por proteinuria, 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 (19,20). 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. (21,22,23).

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 sabiendas (24,25), 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 tratamiento 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 (+ (19), 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 conllevará, 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.

Tabla I

Patología renal asociada al SIDA y no producida por acción directa del VIH
FRA prerrenal
Nefritis intersticial aguda por:
Fármacos
Sepsis
FRA parenquimatoso:
Por drogas nefrotóxicas.
Asociado a procesos sépticos
Infecciones renales:
Bacterianas
Víricas
Fúngicas
Procesos infiltrativos:
Linfomas
Amiloidosis
Otros

Bibliografía

- Gardens 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.
- D'Agati V and Appel GB: VIH infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 6:139-152, 1997.
- Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Freañ E, Chen CK, Friedman EA: Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the

- acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 310:669-673, 1984.
- Rao TK, Friedman IEA, Nicastrì AD: The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 316:1062-1068, 1987.
- Bourgoignie JJ: Renal complications of human immunodeficiency virus type I. *Kidney Int* 37:1571-1584, 1990.
- 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.
7. 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 Nephrol Dial Transplant 8:11-19, 1993.
 8. Nochy D, Glotz D, Dosquet P, Pruna A, Lemoine R, Guettier C, Weii L, Hinglais N, Idatte J-M, Mery 3-P, Kazatchkine M, Druet P, Bariety J: Renal lesions associated with human immunodeficiency virus. *Adv Nephrol* 22:269-286, 1993.
 9. Ifudu O, Rao TKS, Tan CC, Fleishman H, Chirgwin K, Friedman EA: Zidovuline is beneficial in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Nephrol* 15:217-221, 1995.
 10. Ahmed U, Kloser P, Miller MA, Lasker N: Does Zidovuline slow the progression of HIV nephropathy. *J. Am Soc Nephrol* 4:269. 1993.
 11. Michel C, Dosquet P, Ronco P, Mougnot B, Viron B, Mignon F: Nephropathy associated with infection by human immunodeficiency virus: A report of 11 cases including 6 treated with zidovuline.. *Nephron* 62:434-440, 1992.
 12. Kimmel PL, Mishkin GJ, Umana WO: Captopril and renal survival in patients with human immunodeficiency virus nephropathy. *Am J Kidney Dis* 28:202-208, 1996.
 13. 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.
 14. D'Agati V and Appel GB: HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 8:139-152, 1997.
 15. Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, Nicastrì A, Chen CK, Pomrantz A: Nephrotic syndrome associated with acquired immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr* 119:710-716, 1991.
 16. Smith MC, Pawar R, Carey JT, Graham RC, Jacobs GH, Menon A, Salata RA, Seliga R, Kalayjian RC: Effect of corticosteroid therapy on human immunodeficiency virus associated nephropathy. *Am J Med* 97:145-151, 1994.
 17. Kimmel P, Philips TM, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT: HIV-associated immune mediated renal disease. *Kidney Int* 44:1327-1340, 1993.
 18. 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 Hematl* 40:103-109, 1992.
 19. Humphreys MH: Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Kidney Int* 48:311-320, 1995.
 20. Marcus R, Favero M, Benerjee 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.
 21. Kimmel PL, Umann WO, Simmieus SJ, Watson J, Bosch JP: Continuous ambulatory peritoneal and survival of HIV infected with ESRD. *Kidney Int* 44:373-378, 1993.
 22. Tebben JA, Rigsby MD, Selwyn PA; Brennan W, Kliger A, Finkelstein FO, Velandis M, Fridkin SK, Cardens V: Outcome of HIV infected patients on CAP. *Kidney Int* 44:191-198, 1993.
 23. Feduska NJ: Human immunodeficiency virus, AIDS, and organ transplantation. *Transplant Rev* 4:93-107, 1996.
 24. Tzakis AG, Cooper MH, Drummer JS, Ragni M, Ward JW, Starzl J: Transplantation in HIV + patients. *Transplantation* 49:354-358, 1990.