

# Evolución temporal de la afectación renal en una serie necrópsica de pacientes VIH de las eras pre y TARGA

M.C. Nicolau Laparra<sup>1</sup>, F. Martínez<sup>1</sup>, V. Giner<sup>1</sup>, C. Monteagudo<sup>2</sup>, M.J. Galindo<sup>3</sup>, F. Alcácer<sup>3</sup>, V. Oliver<sup>1</sup>, J. Guix<sup>3</sup>, J. Redón<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Medicina Interna. <sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. <sup>3</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Nefrología 2010;30(4):420-6

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Jun.10456

## RESUMEN

**Fundamento:** El objetivo del estudio es analizar la evolución de las lesiones anatomopatológicas renales en VIH que hubiesen recibido o no medicación antirretroviral de alta actividad (TARGA).

**Sujetos y métodos:** Se revisaron las historias clínicas de 100 pacientes fallecidos entre 1984 y 2006, con registros clínico-analíticos y muestras anatomopatológicas. Sesenta y uno habían fallecido antes de 1997 (grupo I) y 39 pacientes después, de los cuales 24 no habían recibido TARGA (grupo II) y 15 sí (grupo III). Las muestras renales se tiñeron con hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico de Masson y plata-meteramina. Se registraron para todos los pacientes los diagnósticos anatomopatológicos finales, así como las lesiones a cada uno de los tres niveles: glomérulo, túbulo e intersticio. Se definió NAVIH como la presencia de glomerulosclerosis segmentaria y focal, con colapso glomerular y lesiones microquísticas túbulo-intersticiales. **Resultados:** Las principales causas de muerte fueron infecciones (68%) o tumores (14%), y el resto (18%) fueron otras causas, especialmente hepatopatías. Un 42% de los individuos presentaban insuficiencia renal en el momento del fallecimiento. En los tres grupos de estudio predominaban las lesiones tubulares, seguidas de las lesiones intersticiales y de las glomerulares. Cuando se compararon aquellos sujetos en tratamiento con TARGA con aquellos sin tratamiento, encontramos un porcentaje significativamente mayor de lesiones en el intersticio en el grupo con TARGA. En este grupo hubo también más casos de necrosis tubular aguda NTA, si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. **Conclusiones:** Las lesiones renales son frecuentes en pacientes afectados de VIH en el momento de la muerte, independientemente del período de estudio considerado y del tratamiento recibido.

**Palabras clave:** NAVIH. Lesión renal, Serie autópsica, VIH.

## Temporal evolution of renal involvement in a necropsy study of HIV patients from the pre and HAART eras

### ABSTRACT

**Background:** The aim of the present study is to analyze the impact of high activity antiretroviral therapy (HAART) in the renal lesions observed in autopsies of HIV patients. **Subjects and methods:** Clinical records and renal pathologic samples from 100 HIV patients, dead from 1984 to 2006, were reviewed, 61 before 1997 (group I) and 39 after. Among them, 24 did not receive HAART (group II) and 15 did (group III). Clinical and analytical data premortem were obtained. Renal samples were stained with hematoxylin-eosin, PAS, Masson thricromic and silver-meteramine. Final pathologic diagnosis was recorded along with the findings at glomerular, tubular and interstitial levels. HIVAN was defined by the presence of focal or segmental glomerulosclerosis with glomerular collapse and tubule-interstitial microcystic lesions. **Results:** The main causes of death were infections 68%, tumors 14%, and others 18%, especially liver diseases. Renal failure was present in 42% at the time of the death. A predominance of tubular lesions exists in the three study groups. The main diagnosis were acute tubular necrosis (ATN) and septic nephritis. Four cases of HIVAN were found. In subjects under HAART more interstitial lesions have been observed. There were also more cases of acute tubular necrosis but these differences were not statistically significant. **Conclusions:** Renal lesions were frequent in HIV patients independent of the presence or the absence of HAART.

**Key words:** HIVAN, Renal lesion, Autopsic cohort, HIV.

**Correspondencia:** M.<sup>a</sup> Carmen Nicolau Laparra  
Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Clínico Universitario de Valencia.  
manila820@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La afectación renal en los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) incluye no sólo la nefropatía

asociada al VIH, sino también la afectación por inmunocomplejos, la nefrotoxicidad asociada a los fármacos, así como la debida a comorbilidades tales como diabetes, hipertensión y coinfección por virus de la hepatitis B y C<sup>1-5</sup>. Si bien clínicamente su relevancia no es marcada, dado que se presenta junto con otros procesos, su frecuencia es alta en hallazgos de necropsias, en las que oscila entre un 30 y un 80%, con un predominio de las lesiones túbulo-intersticiales<sup>6-16</sup>. En nuestro país, los dos estudios realizados hasta el momento incluían exclusivamente a pacientes de la era previa al tratamiento antirretroviral de gran actividad (pre-TARGA). Aunque con porcentajes de afectación distintos, 53,8 y 93,4%, respectivamente, ambos demostraron un predominio de las lesiones túbulo-intersticiales<sup>12,17</sup>.

Con la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) se ha conseguido un aumento de la supervivencia en los pacientes con VIH, lo que ha determinado la aparición de nuevas patologías y complicaciones tanto relacionadas con la infección por el VIH como con el tratamiento<sup>18-21</sup>, además de un cambio en las causas de muerte. El objetivo del presente estudio es evaluar de forma temporal la afectación renal en el VIH de una serie necrótica, incluyendo pacientes de las eras pre y post-TARGA.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo de un total de 100 necropsias de pacientes con VIH fallecidos entre los años 1984 y 2006 en un hospital terciario de Valencia.

Los fallecidos han sido agrupados de forma temporal según el año de defunción: 61 (grupo I) fallecidos antes de 1997 (era pre-TARGA) y 39 fallecidos después de 1997. En este último período, los pacientes fueron a su vez clasificados según hubieran recibido o no TARGA: 24 sin TARGA (grupo II) y 15 con TARGA (grupo III), en función de la disponibilidad de dicho tratamiento en esos años.

Los pacientes clasificados como grupo I, es decir, los fallecidos antes de 1997 (era pre-TARGA), corresponden a una serie necrótica publicada en nuestro grupo, realizada con anterioridad en nuestro hospital<sup>17</sup>. Por ello se ha empleado la misma metodología para el análisis de los pacientes correspondientes a los grupos II y III (era TARGA), con el fin de poder establecer comparaciones y de alguna forma poder tener una visión global de la evolución de la afectación renal en el paciente, VIH con tanto de las eras pre como de la TARGA.

Así pues, siguiendo la misma metodología que en el anterior trabajo<sup>17</sup>, se recogieron retrospectivamente de las historias de los pacientes los siguientes datos: edad de diagnóstico de la infección por VIH, edad en el fallecimiento, causas de éste, vía de contagio, terapia antirretroviral y función renal valorada por la creatinina al ingreso y en el momento de la muerte.

Se consideró insuficiencia renal unos niveles de creatinina plasmática superiores a 1,3 o 1,2 mg/dl para varones y mujeres, respectivamente, y tratamiento TARGA a aquella terapia antirretroviral combinada con al menos tres o más fármacos. Se establecieron tres causas principales de fallecimiento: infecciones, neoplasias y otras, donde se incluyen las hepatopatías.

Para el estudio de las muestras autópsicas renales, se siguió la misma metodología descrita en el anterior artículo<sup>17</sup>. Brevemente, las muestras renales fueron fijadas en formol neutro al 4% y parafina, y posteriormente teñidas con hematoxilina-eosina, PAS, tricrómico de Masson y plata-meteramina. Se consideraron de forma separada las lesiones en las distintas estructuras renales: glomerulares, tubulares e intersticiales. Posteriormente, de acuerdo con los hallazgos a los distintos niveles y la información clínica, se emitió un diagnóstico anatomopatológico renal. Se consideró nefritis séptica a la inflamación supurada aguda del intersticio, causada por una infección. En esta situación, existe una infiltración leucocitaria limitada al tejido intersticial. Esto se corresponde con los estadios iniciales de las pielonefritis agudas, en las que se encuentran focos dispersos de inflamación supurada intersticial, bien en forma de abscesos focales independientes o como áreas supuradas con forma de cuña y con tendencia a confluir. La nefropatía asociada al VIH (NAVIH) fue definida como la presencia de glomerulosclerosis focal y segmentaria colapsante, asociada a la presencia de dilataciones tubulares microquísticas<sup>22</sup>.

## Análisis estadístico

Las variables numéricas son expresadas como media más desviación típica. La prevalencia de cada una de las lesiones anatomopatológicas está expresada en número absoluto y en porcentaje. Para la comparación de variables entre grupos, se ha utilizado el ANOVA para variables cuantitativas y la prueba de chi-cuadrado para variables cualitativas, utilizando el programa estadístico SPSS versión 12 para Windows (SPSS Inc. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor Chicago, Illinois).

## RESULTADOS

### Características generales

En la tabla 1 se pueden observar las características clínicas de la muestra. Nuestra población está compuesta por pacientes VIH en su totalidad de raza blanca, en estadio C2-C3 en un 95%; existe un predominio de sexo masculino en los tres grupos (78%), con una mediana de edad de 36,5 años. En este aspecto, cabe destacar que los pacientes en la segunda época que habían recibido TARGA (grupo III) tenían una edad más avanzada en el momento del fallecimiento (media de 41,9

**Tabla 1.** Características clínicas de la muestra

|   | 1984-1997<br>(n = 61) | 1997-2006<br>(n = 39)            |                                       |
|---|-----------------------|----------------------------------|---------------------------------------|
|   |                       | No TARGA<br>(n = 24)             | TARGA<br>(n = 15)                     |
| Edad (años)                                   | 36,9 (8,4)            | 38,9 (6,4) <sup>a</sup> (0,014)  | 41,9 (13,3) <sup>a</sup> (0,003)      |
| Sexo (V/M)                                    | 51/10                 | 19/5                             | 10/5                                  |
| Tiempo desde el diagnóstico de VIH (años)     | 3,1 (2,9)             | 4,2 (4,7)                        | 5,0 (3,9) <sup>a</sup> (0,000)        |
| Diagnóstico VIH <i>de novo</i> (n/%)          | 18/29,5               | 8/36,4                           | 0/0 <sup>a,b</sup> (0,013) (0,005)    |
| <b>Vía de contagio (n/%):</b>                 |                       |                                  |                                       |
| - ADVP  | 34/58,6               | 16/66,7                          | 9/60,0                                |
| - Heterosexualidad                            | 7/12,5                | 1/4,2                            | 3/20                                  |
| - Homosexualidad                              | 8/13,1                | 1/4,2                            | 2/13,3                                |
| - Transfusión                                 | 4/6,6                 | 0/0                              | 0/0                                   |
| - Desconocida                                 | 5/8,2                 | 6/25 <sup>a</sup> (0,038)        | 1/6,6                                 |
| <b>Causas de fallecimiento (n/%):</b>         |                       |                                  |                                       |
| - Infecciones                                 | 47/77,0               | 16/66,7                          | 5/33,3 <sup>a,b</sup> (0,042) (0,001) |
| - Neoplasias                                  | 6/9,8                 | 4/16,7                           | 4/26,6                                |
| - Hepatopatías y otras                        | 7/11,5                | 4/16,7                           | 6/40 <sup>a</sup> (0,009)             |
| <b>Creatinina al ingreso (mg/dl)</b>          | 1,00 (0,3)            | 0,89 (0,25) <sup>a</sup> (0,001) | 0,97 (0,33)                           |
| <b>Creatinina final (mg/dl)</b>               | 1,40 (1,0)            | 1,37 (1,20)                      | 2,10 (2,5) <sup>a</sup> (0,033)       |
| <b>Presencia de insuficiencia renal (n/%)</b> | 27/44,3               | 10/45,5                          | 5/35,7                                |

Valores expresados como media (desviación estándar), excepto donde se indica.

V: varones; M: mujeres; ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Diferencias significativas (p < 0,05) entre el grupo I (1984-1997) y el resto de grupos.

<sup>b</sup> Diferencias significativas (p < 0,05) entre los grupos II y III.

frente a 36,9 años; p = 0,003) y un mayor tiempo de evolución de la enfermedad (media de 5 años frente a 3,1; p < 0,001). La vía de contagio más frecuente es la ADVP (adicción a drogas por vía parenteral) en los tres grupos (59%). Y la causa más frecuente de muerte fueron las infecciones en los pacientes en ausencia de TARGA (grupos I y II), mientras que en los que habían recibido TARGA (grupo III) la causa más frecuente fue el grupo de las hepatopatías y otras (40% frente a 11,5; p = 0,009), aunque también se observó una mayor frecuencia de enfermedad neoplásica como causa de muerte (26,6 frente a 9,8%). Por último, los valores medios de creatinina en el momento de la muerte fueron significativamente mayores en el grupo III (2,10 frente a 1,40; p = 0,033), si bien no había diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes con insuficiencia renal en cada uno de los tres grupos.

### Afectación renal

En la tabla 2 se recogen las alteraciones morfológicas encontradas en el estudio histopatológico del riñón durante la necropsia. En los tres grupos predominan las lesiones tubulares, seguidas de las lesiones intersticiales y de las glomerulares.

El porcentaje de lesiones tubulares fue muy alto en los tres grupos (96,7, 91,6 y 93,2%, respectivamente), y la lesión más

frecuente en todos los grupos fue la necrosis tubular aguda (42,6, 62,5 y 60%, respectivamente), seguida de los abscesos (8,2, 12,5 y 6,6%, respectivamente).

La principal lesión intersticial en los tres grupos fue el infiltrado mononuclear, seguido de la nefritis séptica y de la presencia de calcificaciones.

A nivel glomerular, el resultado fue muy heterogéneo; así, destaca en el primer grupo la afectación mesangial (entendida como la proliferación celular mesangial, así como de la sustancia mesangial, sin alteraciones en la pared capilar, ni proliferación de las células epiteliales, ni depósitos subendoteliales ni extramembranosos) presente en prácticamente un tercio de las muestras. Sin embargo, en los demás grupos no hay un claro predominio de unas lesiones glomerulares sobre las otras.

Cuando se comparan los pacientes del grupo III con el resto, no observamos diferencias significativas en cuanto a la prevalencia de lesiones glomerulares y tubulares, aunque sí para las lesiones intersticiales. Es significativamente mayor el porcentaje de lesiones a este nivel en los sujetos en tratamiento con TARGA (93,3 frente a 60,7%; p = 0,015), con un mayor número de casos de infiltración mononuclear, calcificaciones y otras lesiones.

**Tabla 2.** Descripción de las lesiones renales observadas

|                                  | 1984-1997<br>(n = 61) | 1997-2006<br>(n = 39) |                   |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
|                                  |                       | No TARGA<br>(n = 24)  | TARGA<br>(n = 15) |
| <b>Lesiones glomerulares</b>     |                       |                       |                   |
| - Sin lesiones                   | 27 (44,3)             | 10 (41,6)             | 8 (53,3)          |
| - Proliferación mesangial difusa | 10 (16,4)             | 1 (4,1)               | 1 (6,6)           |
| - Proliferación mesangial focal  | 7 (11,5)              | 2 (8,3)               | 1 (6,6)           |
| - Abscesos                       | 4 (6,6)               | 3 (12,5)              | 1 (6,6)           |
| - Esclerosis segmentaria focal   | 2 (3,3)               | 2 (8,3)               | 2 (13,3)          |
| - Esclerosis difusa              | 2 (3,3)               | 2 (8,3)               | 1 (6,6)           |
| - Otros                          | 9 (14,8)              | 4 (16,6)              | 1 (6,6)           |
| <b>Lesiones tubulares</b>        |                       |                       |                   |
| - Sin lesiones                   | 2 (3,3)               | 2 (8,3)               | 1 (6,6)           |
| - Necrosis tubular aguda         | 26 (42,6)             | 15 (62,5)             | 9 (60)            |
| - Dilatación quística            | 10 (16,4)             | 0 (0)                 | 2 (13,3)          |
| - Abscesos                       | 5 (8,2)               | 3 (12,5)              | 1 (6,6)           |
| - Calcificación                  | 1 (1,6)               | 0 (0)                 | 0 (0)             |
| - Otros                          | 17 (27,9)             | 4 (16,6)              | 2 (13,3)          |
| <b>Lesiones intersticiales</b>   |                       |                       |                   |
| - Sin lesiones                   | 24 (39,3)             | 11 (45,8)             | 1 (6,6)           |
| - Infiltrado mononuclear         | 24 (39,3)             | 5 (20,8)              | 6 (40)            |
| - Nefritis séptica               | 9 (14,8)              | 4 (16,6)              | 2 (13,3)          |
| - Calcificación                  | 2 (3,3)               | 1 (4,1)               | 2 (13,3)          |
| - Infiltración neoplásica        | 1 (1,6)               | 1 (4,1)               | 0 (0)             |
| - Otros                          | 1 (1,7)               | 2 (8,3)               | 4 (26,7)          |

### Diagnósticos de las lesiones renales

Los principales diagnósticos finales se recogen en la tabla 3. En el grupo I (pre-TARGA) predominan los de naturaleza infecciosa (nefritis séptica, en la que se incluyen también los abscesos, la tuberculosis miliar y la infiltración fúngica), y la necrosis tubular aguda es el segundo diagnóstico en orden de frecuencia. Sin embargo, en los grupos II y III, el principal diagnóstico final fue la necrosis tubular aguda (NTA), seguida de la nefritis séptica. Se diagnosticaron cuatro casos compatibles con nefropatía asociada al VIH (NAVIH), dos en el grupo I y uno en cada uno de los grupos II y III. Es importante señalar que ninguno de los cuatro pacientes era de raza negra y que sólo el caso del grupo III presentó además la evolución típica inicial de deterioro de la función renal con proteinuria, siendo diagnosticado de NAVIH por biopsia renal. El paciente recibió tratamiento antirretroviral con zidovudina, lamivudina y saquinavir, corticoides e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), con lo que se consiguió una mejoría y una estabilización del paciente, así como una supervivencia prolongada. Finalmente, requirió diálisis peritoneal y falleció más de un año después del inicio de la misma como consecuencia de una neumonía panlobar. En el resto de pacientes, el diagnóstico fue hecho a raíz de los resultados de las muestras necróscicas renales.

Los pacientes que tomaban TARGA presentaban una mayor prevalencia de NTA, si bien la diferencia no fue estadísticamente significativa (21,2 frente a 40% en pacientes sin tratamiento [grupos I y II] y en tratamiento con TARGA [grupo III], respectivamente;  $p = 0,116$ ).

### DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio confirman la alta prevalencia de lesiones anatomopatológicas renales en pacientes VIH, independientemente del período de estudio considerado y del tratamiento recibido. Asimismo, ponen de manifiesto la heterogeneidad de las mismas, con predominio de las lesiones túbulo-intersticiales sobre las glomerulares. Esta misma distribución de las lesiones ha sido ya descrita en otras series autópsicas publicadas con anterioridad, correspondiendo en su mayoría a pacientes de la era pre-TARGA sin tratamiento antirretroviral<sup>6-17</sup>. La alta prevalencia de ADVP como vía de transmisión del VIH, la frecuente coinfección por virus de la hepatitis C (VHC) (presente en un 73,7% del total de la muestra) y lo avanzado de la infección VIH podrían explicar nuestra elevada prevalencia de afectación renal, superior a las comunicadas en otras series<sup>7,13-15</sup>. Sin embargo, este daño histopatológico tiene poca expresión analítica, ya que la creatinina al ingreso tenía una media de 1,00 (0,3), 0,89

**Tabla 3.** Diagnósticos de las lesiones renales

|  | 1984-1997<br>(n = 61) | 1997-2006<br>(n = 39) |                   |
|--|-----------------------|-----------------------|-------------------|
|  |                       | No TARGA<br>(n = 24)  | TARGA<br>(n = 15) |
| <b>Sin lesiones/no clasificables</b>             | 4 (6,6)               | 1 (4,2)               | 0 (0)             |
| <b>Lesiones primarias</b>                        |                       |                       |                   |
| - Necrosis tubular aguda                         | 10 (16,4)             | 8 (33,3)              | 6 (40,0)          |
| - Nefritis séptica/absceso <sup>a</sup>          | 12 (19,6)             | 5 (20,9)              | 3 (20,0)          |
| - Glomerulonefritis mesangioproliferativa focal  | 8 (13,1)              | 3 (12,5)              | 1 (6,7)           |
| - Glomerulonefritis mesangioproliferativa difusa | 5 (8,2)               | 1 (4,2)               | 1 (6,7)           |
| - Glomerulosclerosis focal/segmentaria/NAVIH     | 2 (3,3)               | 1 (4,2)               | 1 (6,7)           |
| - Glomerulosclerosis difusa                      | 2 (3,3)               | 1 (4,2)               | 1 (6,7)           |
| - Nefrocalcinosis                                | 1 (1,6)               | 1 (4,2)               | 1 (6,7)           |
| - Glomerulonefritis membranosa                   | 0 (0)                 | 1 (4,2)               | 0 (0)             |
| <b>Lesiones específicas</b>                      |                       |                       |                   |
| - Infiltración neoplásica                        | 1 (1,6)               | 2 (8,4)               | 1 (6,7)           |

<sup>a</sup> Incluye tuberculosis miliar e infiltración fúngica.

(0,25) y 0,97 (0,33) en los tres grupos, respectivamente. Este hecho ya se describía en la serie española de Martínez et al.<sup>12</sup>, en la que sólo el 10% de los pacientes tenían correlación clínica. Del mismo modo, en el estudio de Wyatt et al.<sup>30</sup>, en el que emplean el filtrado glomerular y la proteinuria para definir insuficiencia renal crónica (más específicos que la creatinina), más de la mitad de la patología renal observada hubiera pasado desapercibida.

Los valores de creatinina al tiempo del fallecimiento fueron claramente superiores a los valores mostrados al ingreso: 1,40 (0,1), 1,37 (1,20), 2,10, (2,5) para cada uno de los grupos, respectivamente. Este hecho se tradujo en que alrededor de un 40% de los pacientes en cada grupo presentaron insuficiencia renal aguda durante el ingreso, lo que hace pensar en la participación de otros factores distintos a las complicaciones directas de la infección por VIH, como el estado hemodinámico y el uso de fármacos nefrotóxicos. A este respecto, cabe destacar que la creatinina en el momento de la muerte de los pacientes del grupo III (TARGA) fue significativamente superior a la del resto de grupos, pese a que la incidencia de insuficiencia renal aguda fue similar en los tres grupos.

Es difícil establecer comparaciones entre las distintas series por diferencias en la composición étnica, vías de transmisión del VIH y clasificación de las lesiones anatomopatológicas, además del período de estudio. Como en otras series autópsicas, los principales diagnósticos anatomopatológicos, derivados de las lesiones túbulo-intersticiales, fueron la NTA y la nefritis séptica.

A nivel glomerular, la afectación también es muy heterogénea. En nuestros pacientes correspondientes a la era pre-TARGA (grupo I), al igual que en la serie italiana publicada

por Monga et al.<sup>13</sup>, predominan aquellas formas de glomerulonefritis mesangial proliferativa que pueden estar relacionadas con la gran cantidad de antígenos circulantes y la formación de inmunocomplejos que acontece en este tipo de pacientes. Esto concuerda con el trabajo de Gutiérrez et al.<sup>31</sup>, donde se pone de manifiesto la incidencia creciente de las glomerulopatías asociadas a inmunocomplejos, frente a la nefropatía asociada al VIH (NAVIH). Sin embargo, en este trabajo, dentro de las glomerulopatías asociadas a inmunocomplejos, destaca por su frecuencia la GMNP asociada a la infección VHC; este hecho contrasta con los resultados de nuestra serie, ya que, pese a la gran prevalencia de coinfección por VHB y VHC hallada en nuestra muestra, sólo hubo un caso de glomerulonefritis membranoproliferativa en los pacientes del grupo I y un caso de glomerulonefritis membranosa en el grupo II (en un paciente con coinfección por ambos virus). Esta escasa prevalencia de glomerulonefritis asociadas a las hepatopatías virales ya se describía también en la serie española de Martínez et al.<sup>12</sup>.

En nuestra serie, los 4 pacientes que presentaban glomerulosclerosis focal y segmentaria cumplían criterios de NAVIH<sup>22</sup>. Esto supone una incidencia mayor de los casos descritos en series anteriores, más aún cuando todos los pacientes eran de raza caucásica (no se encuentran casos en las series de Martínez et al.<sup>12</sup> en España y Van der Reijden<sup>8</sup> en Holanda, 0,4% en la de Hailemariam et al.<sup>16</sup> en Suiza y 0,8% en el de Monga et al.<sup>13</sup> en Italia). Sin embargo, en los estudios realizados con población norteamericana donde existe un claro predominio de los afroamericanos, se observa una incidencia de NAVIH de hasta el 12% de los pacientes<sup>6,7,9,10,23,30</sup>.

En cuanto al tratamiento, algunos estudios han mostrado beneficio con el uso del TARGA, como es el caso de Atta et al.<sup>32</sup>,



quienes observan que los pacientes con NAVIH tratados con TARGA presentaban una mejor evolución respecto a los que no lo recibieron. Por el contrario, también hay descritos estudios en la literatura donde no se asocia menor progresión a la insuficiencia renal con el uso del TARGA; tal es el caso del estudio de Szczech et al.<sup>33</sup>. Los IECA/ARA II (antagonistas de los receptores de la angiotensina II) han demostrado disminuir la proteinuria y la evolución a la insuficiencia renal. En el trabajo de Wei et al.<sup>34</sup>, los pacientes con NAVIH que recibieron fosinopril mantuvieron una función renal estable, mientras que aquellos pacientes que no lo recibieron acabaron en hemodiálisis. En cuanto a los corticoides, en el trabajo de Smith et al.<sup>35</sup>, en el que se trató con corticoides a 20 pacientes con NAVIH, se encontró que 17 de ellos mejoraron considerablemente, aunque se producían recidivas al suspender el tratamiento; además, en 6 pacientes se desarrollaron complicaciones infecciosas. Todo esto hace que actualmente este tratamiento quede contraindicado o al menos en duda. En nuestro caso, de los 4 pacientes con NAVIH sólo uno presentó la evolución típica con proteinuria y deterioro de la función renal, y fue con TARGA (zidovudina, lamivudina y saquinavir), corticoides e IECA, lo que produjo un enlentecimiento de la progresión al estadio de enfermedad terminal.

La nefrocalcinosis, un hallazgo frecuente en pacientes con VIH y que se ha relacionado con el tratamiento con anfotericina B<sup>24</sup> y la infección por *Pneumocystis jirovecii*<sup>25</sup>, fue muy poco frecuente en nuestra serie, con porcentajes que oscilan entre el 1,6 y el 6,7%.

Teniendo en cuenta que las series autópsicas proporcionan una importante y única información sobre el espectro de afectación renal en pacientes con VIH, ya que éstos no han sido seleccionados por la presencia o no de enfermedad renal, el interés del presente estudio es que constituye una de las series anatomopatológicas renales más amplias publicadas hasta el momento, incluyendo pacientes tanto con TARGA como sin él. Entre las limitaciones del estudio se encuentran el no disponer de información acerca de anomalías en el sedimento urinario en la mayor parte de los pacientes; además, la función renal se ha valorado según los niveles de creatinina, siguiendo la misma metodología del estudio previo<sup>17</sup>. Cabe destacar que no fue posible realizar estudio de inmunofluorescencia y que el diagnóstico sólo se realizó a partir de la visión directa por microscopía óptica con las tinciones descritas previamente. Este hecho ha impedido la mejor tipificación de las glomerulonefritis, especialmente de las mesangiales, halladas en nuestro estudio. No obstante, la ventaja de los estudios autópsicos es que se dispone de mayor cantidad de tejido que al realizar una biopsia guiada, lo que permite el diagnóstico de patologías renales incipientes. Hay que recordar que, tal y como se ha señalado anteriormente en nuestra serie, predomina la afectación túbulo-intersticial.

Según nuestros resultados, se perfilan algunas posibles diferencias entre pacientes tratados con TARGA y no tratados, especialmente en relación con una posible mayor afectación in-

tersticial. Del mismo modo, el número de casos de necrosis tubular aguda podría ser mayor en estos pacientes, lo que estaría relacionado con el daño renal atribuido a otras causas, en especial la situación hemodinámica de los pacientes y aquellos fármacos nefrotóxicos administrados los días previos al fallecimiento.

Por último, es importante señalar que se observa un cambio significativo en las causas de muerte en pacientes con VIH, con una disminución de las debidas a infecciones oportunistas y no oportunistas, así como un aumento de casos debidos a hepatopatías y neoplasias; además, la edad media de fallecimiento es significativamente mayor en la etapa actual. Estos resultados concuerdan con nuestro estudio previo sobre la evolución de las causas de muerte en pacientes con VIH y con otros publicados en distintas poblaciones<sup>26-29</sup>.

Según nuestros datos, se puede afirmar que la población con VIH presenta una alta susceptibilidad al desarrollo de daño renal, en especial túbulo-intersticial, lo que se favorece tanto por factores generales como por factores específicos del virus. En el presente estudio se perfilan algunas posibles diferencias entre pacientes tratados con TARGA y no tratados, especialmente en relación con una posible mayor afectación intersticial en los tratados. Este hecho podría estar influido por ser los pacientes del grupo III mayores en edad, con supervivencia más prolongada y un mayor tiempo de evolución del VIH. Por otra parte, el número de casos de necrosis tubular aguda podría ser mayor en estos pacientes, en los que, además del TARGA, la edad de fallecimiento y el tiempo de evolución del VIH, habría que considerar otras causas, en especial la situación hemodinámica de los pacientes y aquellos fármacos nefrotóxicos administrados los días previos al fallecimiento. Las características especiales de los pacientes que constituyen esta serie, su situación crítica en el momento del fallecimiento, la depleción de volumen y el uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos podrían ser factores que favorecerían el daño tubular, por lo que serían necesarios estudios anatomopatológicos en pacientes en tratamiento con TARGA en situación estable para valorar el impacto real de estos tratamientos en la aparición de lesiones renales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Röling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006;15;42(10):1488-95.
2. Fine DM, Atta MG. Kidney disease in the HIV-infected patient. *AIDS Patient Care STDS* 2007;21(11):813-24.
3. De Silva TI, Post FA, Griffin MD, Dockrell DH. HIV-1 infection and the kidney: an evolving challenge in HIV medicine. *Mayo Clin Proc* 2007;82(9):1103-16.
4. Berns JS, Kasbekar N. Highly active antiretroviral therapy and the kidney: an update on antiretroviral medications for nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(1):117-29.

5. Valle R, Haragsim L. Nephrotoxicity as a complication of antiretroviral therapy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006;13(3):314-9.
6. Pardo V, Meneses R, Ossa L, Jaffe DJ, Strauss J, Roth D, et al. AIDS related glomerulopathy: occurrence in specific risk groups. *Kidney Int* 1987;31:1167-73.
7. D'Agati V, Suh JI, Carbone L, Cheng JT, Appel GB. Pathology of HIV-associated nephropathy: a detailed morphologic and comparative study. *Kidney Int* 1989;35(6):1358-70.
8. Van der Reijden HJ, Schipper ME, Danner SA, Arisz L. Glomerular lesions and opportunistic infections of the kidney in AIDS: an autopsy study of 47 cases. *Adv Exp Med Biol* 1989;252:181-8.
9. Mazbar SA, Schoenfeld PY, Humphreys MH. Renal involvement in patients infected with HIV: Experience at San Francisco General Hospital. *Kidney Int* 1990;37:1325-32.
10. Seney FD, Burns DK, Silva FG. Acquired immunodeficiency syndrome and the kidney. *Am J Kidney Dis* 1990;16:1-13.
11. Lopes GS, Marqués LPJ, Rioja LS, Basilio-de-Oliveira CA, Oliveira AV, Nery AC, et al. Glomerular disease and human immunodeficiency virus infection in Brazil. *Am J Nephrol* 1992;12:281-7.
12. Martínez PM, Pena JM, Arnalich F, García M, Adridano O, González J, et al. Spectrum of the renal pathology in HIV infection: description of 85 autopsies and clinico-pathologic correlation. *Rev Clin Esp* 1996;196(9):577-83.
13. Monga G, Mazzucco G, Boldorini R, Cristina S, Giacalone A, Fortunato M, et al. Renal changes in patients with acquired immunodeficiency syndrome: a post-mortem study on an unselected population in northwestern Italy. *Mod Pathol* 1997;10(3):159-67.
14. Madiwale C, Venkateshan VS. Renal lesions in AIDS: a biopsy and autopsy study. *Indian J Pathol Microbiol* 1999;42:45-54.
15. Nochy D, Glotz D, Goucha R, Pelletier L, Bariéty J. Renal involvements in human immunodeficiency virus infection. *Rev Prat* 1994;44(11):1494-9.
16. Hailemariam S, Walder M, Burger HR, Cathomas G, Mihatsch M, Binswanger U, et al. Renal pathology and premortem clinical presentation of Caucasian patients with AIDS: an autopsy study from the era prior to antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly* 2001;131(27-28):412-7.
17. Giner V, Esteban MJ, Fernández C, Galindo MJ, Oltra MR, Oliver V, et al. Renal involvement in the human immunodeficiency virus infection. *Med Clin (Barc)* 2004;122(16):601-4.
18. Santiago Pérez-Hoyos. Efecto del tratamiento antirretroviral de gran eficacia en la infección por el VIH: papel de los estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc)* 2006;127(5):175-6.
19. Escolano Hortelano CM, Ramos Rincón JM, Gutiérrez Rodero F, Masía Canuto M, Hernández Aguado I, Benito Santaleocadia C, et al. Cambios en el espectro de la morbilidad y la mortalidad de los ingresos hospitalarios de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana durante la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Med Clin (Barc)* 2004;122(1):1-5.
20. Castilla J, Sobrino P, Lorenzo JM, Moreno C, Izquierdo A, Lezaun ME, et al. Situación actual y perspectivas futuras de la epidemia de VIH y sida en España. *An Sist Sanit Navar* 2006;29(1):13-25.
21. Castilla J, De La Fuente L. Evolución del número de personas infestadas por el VIH y de los casos de sida. España, 1980-1998. *Med Clin (Barc)* 2000;115 85-9.
22. Rao TK, Filippone FJ, Nicastri AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984;310(11):669-73.
23. Shahinian V, Rajaraman S, Borucki M, Grady J, Hollander WM, Ahuja TS. Prevalence of HIV-associated nephropathy in autopsies of HIV-infected patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35(5):884-8.
24. Bhatena DB, Bullock WE, Nuttall CE, Luke RG. The effects of amphotericin B therapy on the intrarenal vasculature and renal tubules in man. A study of biopsies by light, electron and immunofluorescence microscopy. *Clin Nephrol* 1978;9(3):103-10.
25. Bargman JM, Wagner C, Cameron R. Renal cortical nephrocalcinosis: a manifestation of extrapulmonary *Pneumocystis carinii* infection in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Kidney Dis* 1991;17(6):712-5.
26. Martínez García F, Fabià Valls MJ, Alcácer García F, Galindo Puerto MJ. Evolution of causes of death in HIV patients: have they changed in the HAART era? *Med Clin (Barc)* 2007;128(18):716-7.
27. Krentz HB, Kliever G, Gill MJ. Changing mortality rates and causes of death for HIV-infected individuals living in Southern Alberta, Canada from 1984 to 2003. *HIV Med* 2005;6(2):99-106.
28. Yang CH, Huang YF, Hsiao CF, Yeh YL, Liou HR, Hung CC, et al. Trends of mortality and causes of death among HIV-infected patients in Taiwan, 1984-2005. *HIV Med* 2008;11.
29. Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al.; HIV Outpatient Study Investigators. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(1):27-34.
30. Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R, Wei C, Klotman ME, Klotman PE, et al. The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2009;75(4):428-34.
31. Gutiérrez E, Morales E, Gutiérrez Martínez E, Manzanares MJ, Rosello G, Mérida E, et al. Glomerulopathies associated to HIV infection: a Spanish perspective. *Nefrología* 2007;27(4):439-47.
32. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH, Nagajothi N, Racusen LC, Scheel PJ, et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(10):2809-13.
33. Szczech LA, Gange SJ, Van der Horst C, Bartlett JA, Young M, Cohen MH, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002;61(1):195-202.
34. Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB, Visintainer P, Sivak SL. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2003;64(4):1462-71.
35. Smith MC, Austen JL, Carey JT, Emancipator SN, Herbener T, Gripshover B, et al. Prednisone improves renal function and proteinuria in human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 1996;101(1):41-8.