

## Compromiso renal en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA)

Carlos López-Viñas, Mario J. Zarama, Carlos Sánchez, Oswaldo Cáliz, Fortunato Ospino, Gabriel Martínez

Se estudió la función renal en 65 pacientes con SIDA, los factores de riesgo fueron homosexualidad (83%), transfusión (6.1%), drogadicción intravenosa (1.5%) desconocido (9.2%). En 12 pacientes se practicó biopsia renal percutánea realizándose microscopía de luz (ML) e inmunofluorescencia (IF); se revisó la ML de los cortes de riñón de siete autopsias. La depuración de creatinina osciló entre 48 y 100 ml/min. El 50% de los pacientes presentó proteinuria inferior a 800 mg en 24 horas, ningún paciente presentó síndrome nefrótico. Los hallazgos en el sedimento urinario fueron hematuria, cilindruria, leucocituria y bacteriuria. La biopsia renal fue normal en 50% de los casos; se encontró proliferación mesangial en 33%, esclerosis glomerular en 8% y nefritis tubulointersticial en 8%. La IF mostró IgG en el 75% de las biopsias, fibrinógeno en el 8%; fue negativa para IgA, IgM y C3. Las autopsias mostraron proliferación mesangial en 42% de los casos, nefritis tubulointersticial en 28%, infección por citomegalovirus en 28%, por criptococo en 28% y melanoma metastásico en 14% de los especímenes.

### Compromiso renal en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida

En la historia reciente de la medicina no ha habido una enfermedad que haya despertado tanto interés como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), que en pocos años ha llegado a constituir uno de los grandes problemas de salud pública.

Desde la descripción original a mediados de 1981 (1) se ha estudiado su amplio espectro de compromiso sistémico y manifestaciones clínicas. Recientemente se han identificado alteraciones de las estructuras y función de los riñones y sus repercusiones tanto clínicas como patológicas han sido bien documentadas. El compromiso parenquimatoso renal es diverso, y una nueva entidad, la nefropatía asociada a virus de inmunodeficiencia humana (VIH), comienza a ser reconocida por sus características clínicas y hallazgos patológicos de esclerosis glomerular segmentaria y focal, la cual lleva a insuficiencia renal terminal.

También se ha señalado la ocurrencia de infección por VIH en pacientes con enfermedad renal terminal, antes o durante el tratamiento sustitutivo de diálisis; el diagnóstico en estos pacientes es difícil ante la presencia de falsos positivos con el método de ELISA (2).

Ante el incremento del número de pacientes con SIDA, se espera que las complicaciones renales atribuibles directamente a la enfermedad o a factores relacionados con el tratamiento aumenten, lo que ofrecerá una nueva visión de su comportamiento y manejo.

El presente estudio tiene por objeto describir nuestra experiencia y llamar la atención sobre los

Dr. Carlos López-Viñas: Servicio de Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Clínica San Pedro Claver, ISS, Bogotá; Dr. Mario J. Zarama M.: Servicio de Nefrología, Departamento de Medicina Interna, Clínica San Pedro Claver, ISS, Bogotá; Dr. Carlos Sánchez: Departamento de Medicina Interna, Clínica San Pedro Claver, ISS, Bogotá; Dr. Oswaldo Cáliz Peña: Servicio de Epidemiología, Clínica San Pedro Claver, ISS, Bogotá; Dr. Fortunato Ospino Peñalosa: Departamento de Medicina Interna, Servicio de Infectología, Clínica San Pedro Claver, ISS, Bogotá; Dr. Gabriel Martínez: Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional Simón Bolívar, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. López-Viñas.

aspectos nefrológicos de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

#### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 65 pacientes infectados por VIH y SIDA, 30 de la Clínica San Pedro Claver del Instituto de Seguros Sociales y 35 del Hospital Regional Simón Bolívar de Bogotá, atendidos en estos centros desde marzo de 1984 hasta agosto de 1988.

Se siguieron los criterios establecidos por el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta para el diagnóstico de SIDA, del complejo relacionado con el SIDA y para determinar los factores de riesgo.

Para el diagnóstico de anticuerpos contra el VIH se utilizó la técnica de ELISA-DNA recombinante o inmunoensayo enzimático y la técnica de Western Blot como prueba confirmatoria. Los diagnósticos de las enfermedades oportunistas se establecieron mediante cultivos o por identificación del agente etiológico en los líquidos corporales o por estudios *postmortem*. Se utilizaron los criterios histológicos establecidos en los casos de sarcoma de Kaposi.

Se determinó la función renal mediante la depuración de creatinina endógena y se cuantificó la proteína en orina de 24 horas. Todos los pacientes tuvieron por lo menos un examen de orina y se realizó urocultivo en aquellos casos que mostraron bacteriuria o alteraciones del sedimento sugestivas de infección del tracto urinario.

Se practicó biopsia renal percutánea por la técnica usual en 12 pacientes hospitalizados en la Clínica San Pedro Claver. El material obtenido fue procesado en el laboratorio de patología del Hospital de San José para microscopía de luz (ML) e inmunofluorescencia (IF). Las indicaciones para biopsia fueron: disminución de la función renal estimada por la depuración de creatinina endógena, alteraciones de sedimento urinario, proteinuria determinada cualitativamente con multistix y cuantitativamente por el método de biuret.

Se revisaron los protocolos de las autopsias practicadas en el Hospital Simón Bolívar y se

examinaron las láminas correspondientes a los cortes de riñón.

#### RESULTADOS

Las características demográficas de los pacientes estudiados se describen a continuación:

De los 65 casos 62 (95.3%) eran de sexo masculino, entre ellos un niño, y tres (4.6%) de sexo femenino. La edad osciló entre 11 y 62 años con un promedio de 30-63 años; 50.76% de los casos en el grupo de edad entre los 20 y 29 años.

Del grupo total, 24 fallecieron, 24 se encontraban vivos en control ambulatorio. No se tienen datos sobre la evolución de 17 pacientes ya que no siguieron bajo ningún control.

De los 62 hombres 54 (83%) eran homosexuales, dos (3.07%) hemofílicos, entre éstos un niño, y un (1.53%) paciente era drogadicto; no se conocen antecedentes de comportamiento sexual de los cinco restantes.

Dos mujeres recibieron transfusiones sanguíneas; en una tercera sólo se identificó como factor de riesgo su compañero sexual drogadicto.

Según la clasificación por grupos del CDC, se presentaron 26 casos (40%) de infecciones secundarias (grupo IV, subgrupo C), 12 (18.4%) con enfermedad constitucional (grupo IV, subgrupo A), diez pacientes con neoplasias secundarias (grupo IV, subgrupo D), diez con linfadenopatías generalizadas, (grupo III), cinco (7.6%) con infección asintomática (grupo II) y un paciente con otra patología (grupo IV, subgrupo E).

Las infecciones oportunistas como complicación del SIDA fueron diversas, a menudo múltiples y estuvieron presentes en 57 (87%), de 65 pacientes, siendo la más frecuente la candidiasis sistémica o localizada en orofaringe, 35 casos (53.8%); le siguieron diez casos de infección por herpes zoster, (15.3%), cinco casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* (7.69%), cuatro de criptococosis meníngea y uno de compromiso sistémico por esta micosis; cuatro pacientes tuvieron infección por citomegalovirus y cuatro por toxoplasma (6.5%). En 23 pacientes (35%) se presentaron episodios febriles relacionados con infección oportunista.

Entre las neoplasias asociadas se encontraron siete casos de sarcoma de Kaposi, dos de melanoma y dos de linfoma.

La depuración de creatinina endógena mostró cifras variables con rangos entre 48 y 100 ml por minuto y cifras de creatinina sérica entre 70 y 141 mmol/L. (0.8-1.6 mg%). En 50% de los pacientes se demostró proteinuria en la determinación cualitativa con multistix. Las mediciones cuantitativas en orina de 24 horas fueron inferiores a 3.5 g/día (trazas, hasta 800 mg en 24 horas). Las alteraciones del sedimento urinario consistieron en hematuria, leucocituria, bacteriuria y cilindruria.

Los hallazgos de anatomía patológica mostraron en los especímenes obtenidos por biopsia renal percutánea proliferación mesangial en cuatro casos (33%); en uno de éstos se evidenció además nefritis intersticial y destrucción tubular. En seis casos (50%) se demostraron glomérulos histológicamente normales, en un caso (18%) esclerosis glomerular y en un caso (8%) nefritis tubulointersticial (Tabla 1 y Figura 1).

La IF en los casos de proliferación mesangial mostró depósitos de IgG en tres de los cuatro

casos (75%) y negativa en uno de ellos (25%), y negativa para IgA e IgM. En 11 casos la IF fue negativa para C3 y fibrinógeno y solamente en un caso con nefritis tubulointersticial fue positiva para fibrinógeno.

Los cambios histológicos a nivel renal observados en los cortes de siete de las autopsias revelaron cambios mesangiales en tres, con nefritis intersticial en dos de ellos, apreciándose además un absceso nefrítico en uno de éstos. En un caso se observaron secuelas de pielonefritis. No se practicó IF a los especímenes de autopsia (Tabla 2).

Se apreciaron inclusiones por citomegalovirus en el epitelio tubular en dos casos y focos de inflamación secundaria, infección por criptococo en dos; en un caso se encontraron metástasis intrarrenales de melanoma y en dos no se describieron cambios.

## DISCUSION

Inicialmente se pensó que el riñón permanecía indemne ante el compromiso orgánico clínicamente importante de los pacientes con SIDA (3-5).

Tabla 1. Características de pacientes clasificados según biopsia renal.

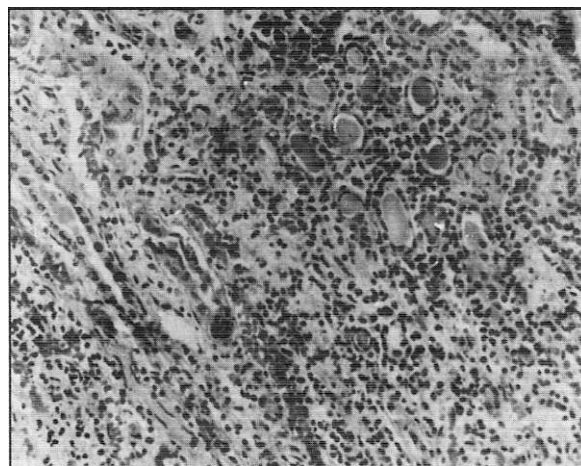
HALLAZGOS	No. CASOS	I.F.	ORINA	GRUPO (CDC)	ENTIDADES ASOCIADAS
<b>Proliferación mesangial</b>	3	IgG	Proteinuria (-) D. creatinina (75-100 ml/min)	IV c, d, e	Candidiasis Herpes simple Sarcoma Kaposi
<b>Nefritis intersticial</b>	1	Neg	Proteinuria (-) (48 ml/min)		TBC ganglionar
<b>Destrucción tubular</b>	4				
<b>Histológicamente normal</b>	6	Neg	Proteinuria (-) D. creatinina (48-100 ml/min) Bacteriuria	II III	Sarcoma Kaposi
<b>Esclerosis glomerular</b>	1	Neg	Proteinuria 0.29 gr D. creatinina (99 ml/min)	IV	Criptococosis menígea
<b>Nefritis tubular intersticial</b>	1	IgA IgM Fibrinógeno IgG (-)		IVc	

En 1984 aparecieron los primeros informes en los que Pardo y colaboradores (8) describían las manifestaciones tanto clínicas como patológicas atribuidas a la nefropatía asociada al VIH, independientemente de otros factores de riesgo como la drogadicción intravenosa (7). Desde entonces han aparecido estudios de numerosos centros y consecuentemente las discrepancias en cuanto a su prevalencia han hecho suponer a algunos investigadores que la infección por VIH no es la responsable directa del daño renal (6, 9-11).

Aunque se han descrito varias lesiones y alteraciones clínicas, la atención se ha centrado sobre un síndrome particularmente maligno, caracterizado por proteinuria en rango nefrótico (más de 3.5 gr en 24 horas) y cambios histológicos de glomerulonefritis focal y segmentaria con un rápido deterioro de la función renal hasta enfermedad renal terminal que conduce a la muerte en menos de un año (6, 8, 10).

Entre las manifestaciones clínicas se describen desórdenes del equilibrio hídrico, electrolítico y acidobásico; la más común es la hiponatremia probablemente secundaria a insuficiencia suprarrenal (12); con menor frecuencia se presenta hiperpotasemia igualmente secundaria a insufi-

ciencia cortical o a hipoaldosteronismo hiporeninémico (13). También puede presentarse hipokalemia usualmente secundaria a pérdidas gastrointestinales (diarrea o vómito profuso con la consiguiente alcalosis metabólica y pérdida renal de potasio). Los tratamientos prolongados con anfotericina B y con gentamicina pueden producir también pérdida renal de potasio y magnesio (12). Tales alteraciones han sido descritas en los estados finales del SIDA.



**Figura 1.** Biopsia renal. (100X). Nefritis intersticial severa. Atrofia tubular. Cilindros hemáticos intratubulares. HE.

**Tabla 2.** Compromiso renal en SIDA. Hallazgos de autopsias.

COMPROMISO RENAL	Nº. DE CASOS	GRUPO CDC	ENTIDADES ASOCIADAS
<b>Proliferación mesangial glomerular</b>	3	IV, c	<i>P. Carinii</i> Citomegalovirus Toxoplasma SNC Criptococosis sistémica Candidiasis sistémica
<b>Nefritis intersticial</b>	2		
<b>Secuelas de pielonefritis</b>	1		
<b>Absceso</b>	1		
<b>Glomérulos histológicamente normales</b>	2	IV, c	Toxoplasma SNC Criptococo SNC
<b>Citomegalovirus</b>	1	IV, c	Citomegalovirus Suprarrenal Parótida Ganglios Candidiasis sistémica
<b>Melanoma</b>	1	IV, d	Melanoma sistémico

Adicionalmente, el compromiso parenquimatoso renal es también variado; se describen básicamente tres tipos de lesiones: 1. Insuficiencia renal aguda secundaria a necrosis tubular. 2. Una heterogénea colección de lesiones glomerulares, tubulointersticiales y vasculares. 3. Una alteración renal única conocida como nefropatía asociada a VIH (6, 14).

En este estudio no se evidenció insuficiencia renal aguda por necrosis tubular; esta entidad puede ser de origen isquémico, generalmente por hipovolemia o sepsis, o de origen nefrotóxico por medicamentos como gentamicina, pentamidina, acyclovir, anfotericina B, entre otros, que se utilizan frecuentemente durante el tratamiento de estos pacientes (12).

También han sido descritas otras lesiones del parénquima renal (15), incluyendo glomerulonefritis aguda secundaria a infecciones bacterianas, glomerulonefritis membranosa con síndrome nefrótico secundario a hepatitis B (12). La nefritis intersticial aguda obedece por lo regular a infecciones intercurrentes, oportunistas, a reacción medicamentosa o a invasión del tejido renal por linfoma o por sarcoma de Kaposi (12, 15).

La nefropatía asociada a VIH comprende un grupo de lesiones que afectan simultáneamente glomérulos, túbulos e intersticio, (15,16). Inicialmente se pensó que la glomerulosclerosis focal y segmentaria era la lesión única y característica, pero estudios posteriores (15, 17, 18), incluido el actual, han permitido evidenciar que el compromiso se extiende también hacia el intersticio y los túbulos (Figura 2). Existen diferencias morfológicas entre la nefropatía de los pacientes con SIDA y la de los pacientes con otras formas de esclerosis segmentaria y focal. En el SIDA y en la enfermedad por complejos relacionados se aprecia una mayor proliferación y mayor tumefacción de las células epiteliales con aumento en el número y tamaño de las inclusiones hialinas intracitoplasmáticas. Adicionalmente, se aprecian dilataciones tubulares, edema intersticial y depósitos hialinos en los rayos medulares (17).

El cuadro clínico y los hallazgos patológicos descritos en el presente trabajo podrían no ser

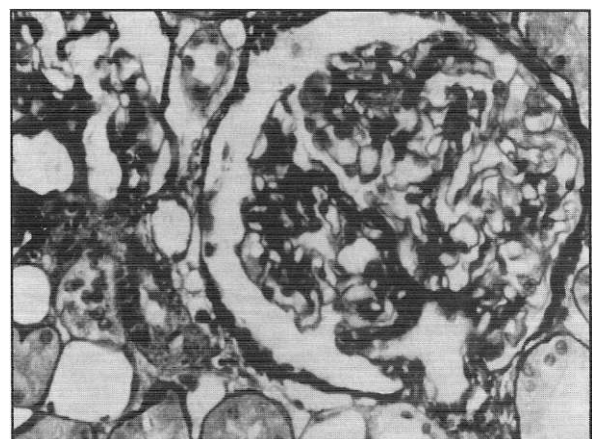
característicos de la mayoría de los pacientes con SIDA o con complejo relacionado con el SIDA, estudiados prospectivamente por presencia de enfermedad renal; aún así, nuestros resultados concuerdan con otros estudios con mayor número de casos (11).

Nuestra casuística no muestra proteinuria importante, esto puede estar relacionado con una manifestación temprana del compromiso renal, ya que los cambios histopatológicos que encontramos no muestran un compromiso severo del parénquima renal.

Nuestros hallazgos con relación a la excreción de proteínas en 24 horas y a la histología no concuerdan con lo encontrado por otros autores en Nueva York y Miami (16, 20, 21) caracterizado por un importante compromiso funcional e histológico en forma precoz, pero concuerda con los hallazgos del Instituto Nacional de Salud (Bethesda) y San Francisco (11, 19) en donde este tipo de lesión severa no se ha encontrado.

Con respecto a los grupos o factores de riesgo, el compromiso histológico y funcional en los pacientes con SIDA probablemente será diferente, básicamente en lo relacionado con presencia o ausencia de homosexualidad y/o abuso de drogas endovenosas (19).

Aunque no existe una explicación para esta circunstancia, algunos investigadores han sugerido que la infección por VIH no es la responsable del daño renal, y que posiblemente la causa de



**Figura 2.** Biopsia renal. (400X). Proliferación mesangial, esclerosis glomerular segmentaria y focal. PAS.

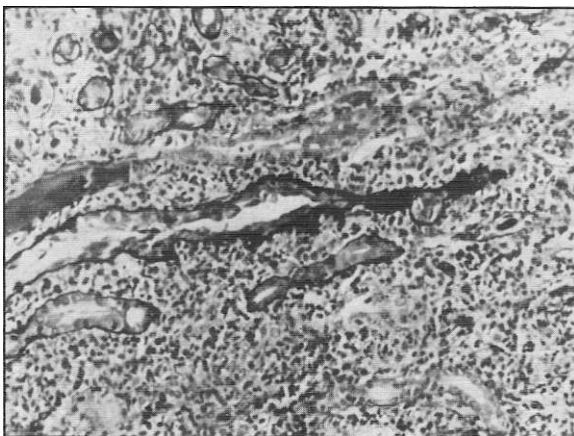
esta alteración en los grupos de drogadictos endovenosos esté más relacionada con esta condición; se ha propuesto para ello una mediación inmunológica (19).

Debe anotarse que la población por nosotros estudiada tiene un índice muy bajo o nulo de drogadicción intravenosa, siendo el factor de riesgo principal la homosexualidad, y así, nueve de las 12 biopsias y siete autopsias revisadas corresponden a homosexuales.

Por otra parte, la infección oportunista per se no es causa de la lesión glomerular, puesto que el síndrome nefrótico y la esclerosis glomerular segmentaria y focal también han sido encontradas en pacientes con complejo relacionado con el SIDA.

En este estudio, entre los pacientes biopsiados, los seis que mostraron glomérulos histológicamente normales a la microscopía de luz se clasificaron en los grupos II y III del CDC. Los cambios de proliferación mesangial y las alteraciones intersticiales y tubulares se observaron en cuatro biopsias y en tres de las autopsias de pacientes clasificados en el grupo IV subgrupos c, d, e. En uno de los casos de sarcoma de Kaposi se evidenció además un importante compromiso estructural y funcional del riñón (Figura 3).

Finalmente señalamos al comenzar este trabajo la ocurrencia de infección con VIH en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a tratamiento sustitutivo con diálisis, que algunos infor-



**Figura 3.** Biopsia renal. (100X) Nefritis tubulointerstitial severa, infiltrado linfoplasmocitario. HE.

mes (22) destacan como extremadamente rara. Sin embargo, a pesar de que la experiencia no es representativa, en nuestro medio algunos centros han comenzado a detectar SIDA en sus unidades de diálisis.

Podemos concluir que la contribución del compromiso renal a la morbi-mortalidad en estos pacientes puede ser cuestionada pero se puede anticipar que el compromiso renal en el SIDA se podrá observar en un mayor número de pacientes a medida que aumente el número de casos.

#### SUMMARY

Renal function was studied in 65 patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). Their risk factors were homosexuality (83%), transfusion (6.1%), intravenous drug abuse (1.5%), and unknown (9.2%). Percutaneous kidney biopsy was performed in 12 patients; renal pathology was studied in seven postmortem exams. Glomerular filtration rate was between 48 and 100 ml-min. Findings of urine sediment were leukocyturia, bacteriuria, elindruria and hematuria. Twenty four hours proteinuria was below 800 mg. Kidney biopsy was normal in 50% of the cases; mesangial proliferation was seen in 33% of the cases, glomerular sclerosis in 8% and tubulointerstitial nephritis in 8%. Immunofluorescence showed IgG in 75% of the cases, and fibrinogen in 8%; it was always negative for IgA, IgM and G3. The glomerular findings in postmortem specimens were normal in 28% of the cases, mesangial proliferation in 42% and tubulointerstitial nephritis in 28%.

#### AGRADECIMIENTOS

A los doctores Darío Cadena y Luis Amaya del Departamento de Patología del Hospital de San José, por el estudio de las biopsias renales e inmunofluorescencia.

#### REFERENCIAS

1. **Gottlieb MS, Schoroff R, Shanker HM, et al.** *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previous healthy homosexual men. *N Engl J Med* 1981; **305**: 1425-1431.
2. **Baltimore-Boston Collaborative study group.** Human Immunodeficiency virus infection in hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1988;

- 11: 383-386.
3. **Guarda LA, Luna MA, Smith JL.** Acquired immunodeficiency syndrome. Postmortem findings. *Am J Clin Pathol* 1984; **81**: 549-557.
  4. **Hvi AN, Koss MN, Meyer PR.** Necropsy findings in acquired immune deficiency syndrome; A comparison of postmortem diagnosis with postmortem findings. *Hum Pathol* 1984; **15**: 670-676.
  5. **Welche K, Finkbeiner W, Alpers CE, et al.** Autopsy findings in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1984; **252**: 1152-1159.
  6. **Rao TKS, Friedman EA, Nicastrri AD.** The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1987; **316**:1062-1068.
  7. **Rao TKS, Nicastrri AD, Friedman EA.** Natural history of Heroin-associated nephropathy. *N Engl J Med* 1974; **290**: 19-23.
  8. **Pardo V, Aldana M, Colton RM, et al.** Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; **101**:429-434.
  9. **Balow JE, Macher AM, Rook AH.** Paucity of glomerular disease in acquired immunodeficiency syndrome. *Kidney Int* 1986; **29**: 178.
  10. **Langs C, Gallo G, Schacht R, et al.** Rapid Renal Failure in AIDS-associated Focal Glomerulosclerosis. *Arch Intern Med* 1990; **150**:287-292.
  11. **Mazbar S, Humphreys MH.** AIDS-associated nephropathy is seen at San Francisco General Hospital. *Kidney Int* 1988; **33**: 202.
  12. **Glasscock R, Rohen A, Danovitch G, Parsa P.** Human Immunodeficiency virus (HIV) infection and the Kidney. *Ann Intern Med.* 1990; **112**: 35-49.
  13. **Kalin MF, Poretzky L, Seres DS, Zumoff B.** Hyporeninemic hypoaldosteronism associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 1987; **82**: 1035-1038.
  14. **Humphreys MH, Schoenfeld PY.** Renal complications in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. (AIDS). *Am J Nephrol* 1987; **7**: 1-7.
  15. **Cohen AH, Nast CC.** HIV-associated nephropathy; a unique combined glomerular, tubular and interstitial lesion. *Modern Pathol* 1988; **1**: 87-97.
  16. **Rao TK, Filippone EJ, Nicastrri AD, et al.** Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; **310**: 669-673.
  17. **Bourgoingnie JJ, Meneses R, Ortiz C, Jaffe D, Pardo V.** The Clinical spectrum of renal disease associated with human immunodeficiency virus. *Am J Kidney Dis* 1988; **12**: 131-137.
  18. **Rao TK, Mollis LR, Friedman EA.** Nephropathy as the initial manifestation of human immunodeficiency virus (HIV) disease. *Kidney Int* 1988; **33**: 205-209.
  19. **Balow JE, Macher AM, Rook AH.** Paucity of glomerular disease in acquired immunodeficiency syndrome. *Kidney Int* 1986; **29**: 178.
  20. **Pardo V, Aldana M, Colton RM, et al.** Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; **101**:429-434.
  21. **Gardenswartz MH, Lerner CN, Seligson GR, et al.** Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. *Clin Nephrol.* 1984; **21**: 197-204.
  22. **Edelbaum DN.** AIDS among patients on dialysis. *N Engl J Med* 1986; **314**: 187.