



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

e Diagnóstico, tratamiento y prevención de las alteraciones renales en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Recomendaciones del Grupo de Estudio del Sida/Plan Nacional sobre el Sida

Panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS)^{♦#}

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de agosto de 2009

Aceptado el 9 de septiembre de 2009

On-line el 18 de abril de 2010

Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana

Enfermedad renal

Insuficiencia renal

Diálisis

Trasplante renal

Recomendaciones

RESUMEN

En la era del tratamiento antirretroviral combinado, la incidencia de infecciones y tumores oportunistas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha reducido drásticamente. Al mismo tiempo, se ha producido un aumento progresivo de otras enfermedades no asociadas directamente a la inmunodeficiencia. Las enfermedades renales constituyen una causa cada vez más frecuente de morbilidad en los pacientes con VIH. En la población general, la insuficiencia renal crónica tiene una repercusión multiorgánica considerable, que adquiere connotaciones especiales en los pacientes infectados por el VIH. La detección de la enfermedad renal crónica oculta o subclínica es esencial ya que existen medidas eficaces para retrasar su progresión. Por otro lado, el descenso del filtrado glomerular obliga a ajustar las dosis de muchos fármacos antirretrovirales y de otros medicamentos necesarios para el tratamiento de las comorbilidades asociadas. La supresión de la replicación viral, el control estricto de la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes, así como evitar el uso de fármacos nefrotóxicos en determinados pacientes son componentes fundamentales de los programas de prevención del daño renal y de la progresión de la enfermedad renal crónica en enfermos con VIH. El tratamiento renal sustitutivo, con trasplante o diálisis, tiene también connotaciones particulares en los pacientes infectados por el VIH. En este artículo se resumen las recomendaciones para la evaluación, el tratamiento y la prevención de las alteraciones renales en pacientes con VIH elaboradas por un grupo de expertos en VIH y Nefrología en representación del Grupo de Estudio del Sida y del Plan Nacional sobre el Sida.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Diagnosis, treatment and prevention of renal diseases in HIV infected patients. Recommendations of the Spanish AIDS Study Group/National AIDS Plan

ABSTRACT

The incidence of opportunistic infections and tumours in HIV-infected patients has sharply declined in the HAART era. At the same time there has been a growing increase of other diseases not directly linked to immunodeficiency. Renal diseases are an increasing cause of morbidity and mortality among HIV-infected patients. In the general population, chronic renal failure has considerable multiorgan repercussions that have particular implications in patients with HIV infection. The detection of occult or subclinical chronic kidney disease is crucial since effective measures for delaying progression exist. Furthermore, the deterioration in glomerular filtration should prompt clinicians to adjust doses of some antiretroviral agents and other drugs used for treating associated comorbidities. Suppression of viral replication, strict control of blood pressure, dyslipidemia and diabetes mellitus, and avoidance of nephrotoxic drugs in certain patients are fundamental components of programs aimed to prevent renal damage and delaying progression of chronic kidney disease in patients with HIV. Renal transplantation and dialysis have also special implications in HIV-infected patients. In this article, we summarise the updated clinical practice guidelines for the evaluation, management and prevention of renal diseases in HIV-infected patients from a panel of experts in HIV and nephrologists on behalf of the Spanish AIDS Study Group (GESIDA) and the National AIDS Plan.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Human immunodeficiency virus

Chronic kidney disease

Renal failure

Dialysis

Renal transplantation

Guidelines

[♦] El listado de los miembros del grupo GESIDA y PNS se presenta en el Anexo 1.

[#] Correos electrónicos: gutierrez_fel@gva.es; gutierrezfel@gmail.com (F. Gutiérrez).

Introducción

En los últimos años, diversos estudios de cohortes han puesto de relieve la importancia de las enfermedades renales como causa de morbimortalidad en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1¹⁻¹¹. Además de las nefropatías asociadas específicamente al VIH o a la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), la mayor longevidad de los pacientes, la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas y la acumulación de riesgo vascular pueden estar favoreciendo el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) en la población infectada por el VIH. El reconocimiento de que determinados fármacos antirretrovirales pueden producir daño renal en algunos pacientes constituye una preocupación añadida.

Las consecuencias a largo plazo de la disfunción renal crónica en los pacientes con infección por el VIH no son todavía bien conocidas. En la población general, la insuficiencia renal crónica (IRC) tiene una repercusión multiorgánica considerable, que podría tener connotaciones especiales en los pacientes que además están infectados por el VIH. Por otro lado, el descenso del filtrado glomerular (FG) obliga a ajustar las dosis de algunos fármacos antirretrovirales y de otros medicamentos necesarios para el tratamiento de las comorbilidades asociadas.

Para consensuar estrategias para la vigilancia, el control y la prevención del daño renal en pacientes infectados por el VIH, en junio de 2008 se constituyó un grupo de expertos compuesto por médicos especialistas en VIH y nefrólogos en representación del Grupo de Estudio del Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (PNS). En este artículo se resumen las recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de las alteraciones renales en pacientes con infección por el VIH elaboradas por el grupo. El documento completo está disponible en la página web de GESIDA (www.gesida.seimc.org). Las recomendaciones se han jerarquizado siguiendo la clasificación que se expone en la *tabla 1*.

Epidemiología y clasificación de las enfermedades renales en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Las enfermedades renales son más frecuentes en los pacientes con infección por el VIH que en la población general^{7,8,12}. Pueden presentarse con un fracaso renal agudo (FRA) o como una ERC. El FRA se define generalmente por una elevación brusca, en días o semanas, de la creatinina sérica de al menos 0,5 mg/dl respecto a los valores basales, o por una elevación por encima de 1,5 mg/dl (o más de 1,3 veces el límite superior de la normalidad) durante

un período de tiempo inferior a 3 meses. La ERC se define por la presencia de una disminución de la función renal, expresada por un FG estimado o por un aclaramiento de creatinina (CICr) inferior a 60 ml/min/1,73 m², o bien por la presencia de daño renal persistente durante al menos 3 meses^{13,14}. El daño renal se detecta habitualmente mediante marcadores bioquímicos, sobre todo elevación en la excreción urinaria de albúmina o proteínas, o alteraciones del sedimento urinario. Las personas con un FG normal pero con marcadores de daño renal presentan un mayor riesgo de desarrollar IRC. En la *tabla 2* se exponen los estadios de la ERC según la National Kidney Foundation de EE. UU. (Kidney/Disease Outcomes Quality Initiative [K/DOQI]).

Fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Los pacientes infectados por el VIH tienen mayor riesgo de desarrollar FRA y ERC^{4-6,15-21}. Las principales causas del FRA y la ERC en estos pacientes se resumen en la *tabla 3*. Tanto el FRA como la ERC se asocian a una mayor mortalidad en los pacientes con infección por el VIH, con independencia de que reciban o no tratamiento antirretroviral (TAR)^{3-5,8,17}.

La incidencia del FRA en los pacientes con infección por el VIH hospitalizados durante la era del TAR combinado se sitúa en torno al 6% anual^{8,9} y triplica la observada en la población no infectada⁸. La etiología más frecuente es la necrosis tubular aguda relacionada con enfermedades intercurrentes y la nefrotoxicidad por fármacos o contrastes yodados. Se ha observado una estrecha asociación entre el desarrollo de FRA y los predictores tradicionales de mayor riesgo de nefropatía, como la edad, la diabetes mellitus y la ERC previas, la coinfección por el VHC y el diagnóstico de hepatopatía crónica^{8,22,23}. El FRA se ha asociado también a la presencia de inmunodepresión (linfocitos CD4 inferiores a 200 células/mm³), carga viral del VIH-1 elevada, diagnóstico previo de sida y exposición a determinados fármacos antirretrovirales^{9,23}.

En diversos estudios se ha puesto de manifiesto que la prevalencia de la ERC en pacientes infectados por el VIH se sitúa entre el 5-15%³⁻⁵, pero en algunas cohortes se ha detectado proteinuria hasta en el 30% de los pacientes^{6,24}. En un estudio realizado recientemente en nuestro entorno, la prevalencia fue del 7,6%²⁵. En muchos casos, la ERC puede pasar inadvertida para los clínicos²⁶, especialmente en los estadios 1 y 2 de la clasificación K/DOQI (*tabla 2*), en los que el CICr es superior o igual a 60 ml/min²⁶. Se consideran factores que predisponen al desarrollo de disfunción renal crónica la raza negra, la presencia de inmunodepresión (linfocitos CD4 inferiores a 200 células/mm³), una carga viral del VIH-1 elevada, un diagnóstico previo de sida, diabetes mellitus o hipertensión arterial (HTA), y la exposición a tenofovir o

Tabla 1
Clasificación de las recomendaciones empleadas en este documento

Fuerza de la recomendación	
A.	Firme: ofrecer siempre
B.	Moderada: ofrecer en general
C.	Débil: opcional
Calidad de la recomendación	
I.	Evidencia procedente de al menos un ensayo clínico aleatorizado
II.	Evidencia procedente de al menos un ensayo no aleatorizado, bien diseñado, o bien de estudios de cohortes, de estudios analíticos de casos y controles (preferiblemente de más de un centro), de series temporales o de resultados concluyentes obtenidos en estudios experimentales no controlados
III.	Opiniones de expertos basadas en la experiencia clínica o en estudios descriptivos

Tabla 2
Estadios de la enfermedad renal crónica*

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
1	Daño renal con FG normal o aumentado	≥ 90
2	Daño renal con FG, descenso ligero del FG	60-89
3	Descenso moderado del FG	30-59
4	Descenso marcado del FG	15-29
5	Insuficiencia renal terminal	< 15 o diálisis

FG: filtrado glomerular.

* Adaptada de las guías americanas Kidney/Disease Outcomes Quality Initiative 2002 de la National Kidney Foundation. La enfermedad renal crónica se define por la presencia de daño renal (alteraciones en las analíticas de orina o en las pruebas de imagen) o una disminución del filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73 m², durante 3 o más meses.

Tabla 3

Principales causas de fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

<p>Fracaso renal agudo</p> <p><i>Fracaso renal agudo prerrenal y funcional secundario a enfermedades intercurrentes o fármacos</i></p> <p>Causas digestivas</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrea, náuseas y vómitos Pancreatitis Síndrome hepatorenal por insuficiencia hepática <p>Causas cardíacas/contracción de volumen circulante</p> <ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia cardíaca Insuficiencia suprarrenal Sepsis <p>Fármacos que inducen fracaso renal agudo funcional</p> <ul style="list-style-type: none"> IECA y ARA-2 AINE <p><i>Fracaso renal agudo parenquimatoso o vascular</i></p> <p>Enfermedades renales intrínsecas</p> <ul style="list-style-type: none"> Necrosis tubular aguda como consecuencia de un fracaso renal agudo prerrenal o funcional sostenido Microangiopatía trombótica/hipertensión arterial maligna Procesos glomerulares agudos, incluida la nefropatía asociada al VIH <p>Relacionadas con fármacos (incluidos antirretrovirales) o contrastes</p> <ul style="list-style-type: none"> Nefropatías tubulares e intersticiales y cristaluria por fármacos <p>Rabdomiólisis</p> <ul style="list-style-type: none"> Infiltración intersticial en el contexto de procesos infecciosos y tumorales Infiltración tumoral renal (linfomas, mieloma) <p><i>Fracaso renal agudo posrenal u obstructivo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Compresión del tracto urinario por tumores retroperitoneales o adenopatías (sobre todo linfomas y sarcoma de Kaposi) Fibrosis retroperitoneal <p>Enfermedad renal crónica</p> <p>Enfermedades renales intrínsecas</p> <ul style="list-style-type: none"> Nefropatía asociada al VIH Glomerulonefritis membranoproliferativa Glomerulonefritis membranosa Nefropatía por IgA Nefropatía diabética Nefropatía hipertensiva <p>Relacionadas con fármacos (antimicrobianos, antirretrovirales, AINE)</p> <ul style="list-style-type: none"> Nefropatías tubulares e intersticiales

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IgA: inmunoglobulina A.

indinavir^{4-6,24,26}. La infección crónica por el VHC es también un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de disfunción renal²⁷ y puede acelerar la progresión a la insuficiencia renal^{4,6,22}.

Enfermedades renales más frecuentes en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Los pacientes con infección por el VIH pueden desarrollar diversas nefropatías glomerulares, vasculares, tubulointersticiales y obstructivas relacionadas en algunos casos con el propio virus, con los fármacos administrados o con las coinfecciones que presentan (tabla 4).

Nefropatías glomerulares y vasculares

Nefropatía asociada al VIH (NAVIH). Este tipo de afección glomerular es la nefropatía mejor caracterizada en pacientes infectados por el VIH. Es mucho más frecuente en pacientes de

Tabla 4

Principales enfermedades renales en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

<p>Nefropatías glomerulares y vasculares</p> <p>Nefropatía asociada al VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> Glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos Glomerulonefritis membranoproliferativa Nefropatía por IgA Glomerulosclerosis segmentaria y focal no colapsante Glomerulonefritis membranosa Glomerulonefritis aguda postinfecciosa Nefropatía similar a la nefropatía lúpica <p>Nefropatía diabética</p> <p>Nefropatía hipertensiva</p> <p>Microangiopatía trombótica/hipertensión arterial maligna</p> <p>Nefropatías tubulares e intersticiales</p> <p>Necrosis tubular aguda secundaria a enfermedades intercurrentes asociadas con hipoperfusión renal, contrastes yodados o fármacos</p> <p>Nefropatías tubulares por fármacos (foscarnet, anfotericina B, aminoglucósidos, AINE, tenofovir)</p> <p>Nefropatías intersticiales asociadas a hipersensibilidad a fármacos (nefritis intersticial inmuoalérgica)</p> <p>Nefropatías obstructivas intrarrenales o extrarrenales (en ocasiones secundarias a fármacos como sulfadiazina, indinavir o atazanavir)</p> <p>Nefropatías intersticiales asociadas a infecciones (tuberculosis, hongos, <i>Salmonella</i>, <i>Legionella</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i>, virus)</p> <p>Nefropatías intersticiales por infiltración tumoral (linfomas, mieloma)</p> <p>Rabdomiólisis</p>

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IgA: inmunoglobulina A

raza negra que en los de raza caucásica (12:1)²⁸⁻³⁰. La manifestación central de la NAVIH es un síndrome nefrótico (proteinuria superior a 3,5 g/día)^{2,28-32}. La proteinuria es masiva en muchos casos (superior a 8–10 g/día), aunque su repercusión clínica y analítica (edema, hipoalbuminemia, hiperlipidemia) es menor que en pacientes con otras causas de síndrome nefrótico. La evolución de la NAVIH sin TAR es desfavorable, con un rápido desarrollo de insuficiencia renal que requiere diálisis dentro del primer año del diagnóstico y con una elevada mortalidad³¹. Su sustrato histológico es una glomerulosclerosis focal de carácter colapsante, con una intensa afectación tubulointersticial y dilatación de los túbulos renales que, en ocasiones, forman auténticos seudoquistes³³.

Aunque no existen ensayos clínicos controlados, datos de estudios observacionales sugieren que el TAR reduce el riesgo de desarrollar NAVIH y mejora el pronóstico de los pacientes que ya han desarrollado esta nefropatía^{1,34-36}. De hecho, la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan iniciar TAR en todos los pacientes con NAVIH, independientemente de la cifra de linfocitos CD4.

Otra opción terapéutica en pacientes con NAVIH es el bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina 2 (ARA-2). Datos observacionales sugieren que los IECA y los ARA-2 inducen en los pacientes con NAVIH un efecto antiproteinúrico y renoprotector, comparable al observado en otras nefropatías³⁷, y pueden retrasar la progresión de la insuficiencia renal. Algunos estudios han mostrado un descenso de la proteinuria y una tendencia a la estabilización o el enlentecimiento del daño renal en los pacientes con NAVIH tratados con esteroides. Sin embargo, el tratamiento esteroideo puede acompañarse de efectos secundarios importantes y frecuentes, sobre todo en los enfermos con mayor deterioro de la inmunidad³⁸.

Recomendaciones para el tratamiento de la NAVIH:

- El TAR (A-II) y los fármacos bloqueantes de la angiotensina (B-III), IECA o ARA-2, solos o en combinación, en dosis crecientes para intentar reducir la proteinuria a valores inferiores a 1 g/día y con el objetivo de lograr una TA inferior a 130/80 mmHg, constituyen las principales estrategias terapéuticas en los pacientes con NAVIH.
- El tratamiento esteroideo sólo debe considerarse cuando no se produce una mejoría de los parámetros de la función renal con el TAR y los fármacos bloqueantes de la angiotensina (C-III).
- Las indicaciones de tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante en estos pacientes son similares a las de otras nefropatías crónicas en la población general (A-III).

Glomerulonefritis (GN) mediadas por inmunocomplejos. Además de la NAVIH, los pacientes con infección por el VIH presentan una mayor incidencia de otras GN cuya patogenia se atribuye generalmente al depósito glomerular de inmunocomplejos. En las GN por inmunocomplejos no existe la predisposición por la raza negra típica de la NAVIH (de hecho, son más prevalentes en sujetos de raza blanca) y se han descrito sobre todo en países europeos^{39–41}. La histología renal observada en estos pacientes es muy variada, incluye formas proliferativas (10–80%), similares a la nefropatía lúpica, y mixtas proliferativas o esclerosas. En ocasiones no se asocian directamente a la infección por el VIH, sino a otras coinfecciones como las producidas por el virus de la hepatitis B (VHB) o el VHC, relacionadas con una gran variedad de enfermedades renales como la GN membranoproliferativa con crioglobulinemia o la nefropatía membranosa. La nefropatía por depósitos de IgA (GN mesangial con depósitos de IgA) es una de las nefropatías por inmunocomplejos más frecuente en los pacientes con infección por el VIH en Europa.

Aunque el perfil clínico puede orientar hacia el tipo de GN, para el diagnóstico definitivo se requiere una biopsia renal. La indicación de biopsia siempre debe ser individualizada y sopesar el riesgo del procedimiento y los beneficios clínicos que sus resultados pueden aportar al paciente.

Los datos disponibles sobre el tratamiento de las GN mediadas por inmunocomplejos en pacientes con infección por el VIH son muy limitados, incluyendo los coinfectados por el VHC^{41,42}.

Recomendaciones para el tratamiento de las GN mediadas por inmunocomplejos:

- En general se recomienda un tratamiento conservador que incluya un control estricto de la TA y el empleo precoz de bloqueantes de la angiotensina para intentar reducir la proteinuria con los mismos objetivos que en la NAVIH (B-III).
- En pacientes con insuficiencia renal rápidamente progresiva debe considerarse tratamiento inmunosupresor, dosis altas de corticoides y plasmaféresis (B-III).
- Cuando se sospeche que puede estar implicado el VHC en la patogenia, sobre todo si se trata de una GN membranoproliferativa con crioglobulinemia, debe considerarse el tratamiento antiviral con interferón y ribavirina, y en las formas más agresivas tratamiento con esteroides, plasmaféresis o rituximab (B-III).

Nefropatía diabética e hipertensiva. Las complicaciones metabólicas del TAR y el envejecimiento de la población infectada sugieren que el daño renal secundario a diabetes e hipertensión puede tener cada vez mayor importancia en los pacientes infectados por el VIH⁴³. En algunas series de biopsias renales de pacientes con infección por el VIH se ha comunicado la presencia

de nefropatía diabética en el 6% de los casos y nefropatía hipertensiva con nefroangioesclerosis en el 4%⁴⁴.

Recomendaciones para el tratamiento de la nefropatía diabética y de la nefropatía hipertensiva:

- El tratamiento recomendado es similar al empleado en la población no infectada por el VIH y debe incluir un control estricto de la TA y el uso precoz de bloqueantes de la angiotensina para intentar reducir la proteinuria (A-II).
- Las indicaciones de tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante en estos pacientes son similares a las de otras nefropatías crónicas en la población general (A-III).

Microangiopatía trombótica (MAT) e HTA maligna

La incidencia de la MAT, con afección renal o neurológica, probablemente es más alta en los pacientes con infección por el VIH que en la población general^{45–49}. La clínica es similar a la observada en los casos de MAT en pacientes no infectados por el VIH^{45–48}. El curso clínico es agresivo. En la mayoría de los casos se produce insuficiencia renal irreversible y la mortalidad es muy elevada.

Se ha descrito HTA maligna asociada a diversas enfermedades glomerulares en pacientes con infección por el VIH^{50,51}, entre ellas la nefropatía por depósitos de IgA, la GN membranoproliferativa, la nefropatía membranosa y la glomeruloesclerosis focal. Es bien conocida la relación entre HTA maligna y MAT. La MAT puede acompañarse de HTA maligna y, por su parte, la HTA maligna puede poner en marcha una MAT.

Recomendaciones para el tratamiento de la MAT y de la HTA maligna:

- Aunque no existe información sobre la eficacia y la seguridad de ninguna intervención terapéutica sobre la MAT en pacientes con infección por el VIH, se recomienda la administración de plasma fresco y plasmaféresis sobre la base de la experiencia con estas medidas en pacientes no infectados por el VIH (B-III).
- En la HTA maligna es imprescindible mantener bien controlada la TA (A-II).

Nefropatías tubulares e intersticiales

Los pacientes infectados por el VIH pueden presentar una amplia variedad de nefropatías tubulares e intersticiales, las principales se enumeran en la [tabla 4](#).

Necrosis tubular aguda. Debe considerarse este diagnóstico ante un FRA progresivo, a menudo con diuresis conservada, en el contexto de un paciente séptico o hemodinámicamente inestable, o cuando se han administrado contrastes yodados o alguno de los fármacos potencialmente implicados, como AINE, bloqueantes de la angiotensina, aminoglucósidos, trimetoprima-sulfametoxazol, pentamidina, anfotericina B, foscarnet, cidofovir o tenofovir.

Nefropatías tubulares por fármacos. El síndrome de Fanconi es la expresión clínica mejor caracterizada de la lesión y la disfunción de las células tubulares proximales del riñón. La forma más florida se caracteriza por un defecto generalizado en la reabsorción a la altura del túbulo proximal, lo que propicia la pérdida urinaria de fosfato, calcio, urato, aminoácidos, glucosa y bicarbonato, entre otros. Esto puede expresarse como fosfatúria y uricosuria desproporcionadas, con desarrollo de hipofosfatemia e hipouricemia, aminoaciduria, glucosuria a pesar de normoglucemia y acidosis tubular renal tipo II (acidosis metabólica con *anion-gap* normal), así como proteinuria de tipo tubular, habitualmente menor de 2 g/día, hipotasemia, y poliuria y polidipsia por

incapacidad de concentrar la orina. Cuando además de la lesión funcional de la célula tubular proximal se añade lesión estructural y apoptosis de ésta, se desarrolla necrosis tubular e insuficiencia renal que, si se prolonga en el tiempo por persistencia de la noxa inicial, puede cronificarse. Lo habitual, sin embargo, es que el síndrome se presente de forma incompleta, principalmente en forma de hipofosfatemia, glucosuria normoglucémica y proteinuria variables.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Fanconi varían en función del tiempo de evolución y del grado y el tipo de alteración hidroelectrolítica o metabólica predominante. Habitualmente aparece astenia y debilidad muscular, poliuria y polidipsia y, debido a la hipofosfatemia puede desarrollarse osteomalacia con dolores óseos y pseudofracturas^{52,53}.

Las causas de síndrome de Fanconi, completo o parcial, son múltiples, con 2 grupos principales: las congénitas, de presentación en la infancia, y las adquiridas, de predominio en la edad adulta, relacionadas con paraproteinemias, enfermedades tubulointersticiales y fármacos o tóxicos (tabla 5). En los pacientes con infección por el VIH, la causa más frecuente de síndrome de Fanconi es el uso de fármacos, principalmente el tenofovir^{54,55} y con menor frecuencia otros análogos de nucleósidos, como la didanosina y la estavudina^{53,56,57}. Otros fármacos cuya asociación al síndrome de Fanconi se ha establecido bien son el adefovir, utilizado para el tratamiento de la infección por el VHB, y el cidofovir, empleado para tratar las infecciones por citomegalovirus.

Se han identificado diversos factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad con el uso de tenofovir, entre ellos la presencia de ERC previa, la administración junto con otros fármacos nefrotóxicos, un peso corporal bajo, una mayor edad y un recuento bajo de linfocitos CD4⁵⁸. En algunos estudios, el antecedente de infecciones oportunistas, la presencia de «comorbilidad», la HTA, el dolor crónico (un marcador de uso de AINE), el uso simultáneo de didanosina y la coadministración de inhibidores de la proteasa^{59–62} se han asociado también a un mayor riesgo de nefrotoxicidad con el uso de tenofovir. Los IP potenciados pueden disminuir el aclara-

miento renal del tenofovir y favorecer su acumulación en las células del epitelio tubular⁶³. En una revisión reciente de 164 casos de síndrome de Fanconi asociado a tenofovir, el 84% de los pacientes estaba recibiendo simultáneamente IP, en la mayoría de los casos potenciados con ritonavir⁵⁴. Por último, determinados polimorfismos en los genes que codifican las proteínas transportadoras de tenofovir en las células de los túbulos proximales renales, concretamente determinados haplotipos del gen *ABCC2* (MRP2) y del gen *ABCC4* (MRP4)^{64–66}, se han asociado también a un mayor riesgo de nefrotoxicidad con el uso de este fármaco.

Nefritis intersticial inmunoalérgica. Además de lesión tubular directa, algunos fármacos pueden causar FRA como consecuencia de una reacción inmunoalérgica caracterizada por un infiltrado intersticial difuso rico en eosinófilos. La diferenciación de este tipo de FRA es muy importante porque un ciclo de corticoides, junto con la retirada del fármaco causal, puede favorecer la recuperación de la función renal basal. Los antibióticos y los AINE son los fármacos que con más frecuencia causan nefritis inmunoalérgica, aunque algunos antirretrovirales como abacavir, indinavir, atazanavir o efavirenz pueden también desencadenarla.

Nefropatía obstructiva intrarrenal por depósito de cristales. Se produce por el depósito masivo y la potencial obstrucción de cristales a nivel tubular tras el tratamiento con fármacos con baja solubilidad en orina, sobre todo ante elevadas concentraciones y determinados pH urinarios. Los fármacos implicados en los pacientes infectados por el VIH pueden ser sulfadiazina, indinavir, atazanavir, foscarnet y aciclovir a dosis altas. Con indinavir y atazanavir se ha descrito también nefrolitiasis por acúmulo de los mismos cristales excretados. Una buena hidratación es importante para prevenir y tratar esta complicación, que suele ser reversible, aunque la reacción inflamatoria de los propios cristales puede provocar mayor o menor grado de lesión tubulointersticial crónica persistente.

Recomendaciones para el tratamiento de las nefropatías tubulares e intersticiales:

- La retirada del fármaco o la corrección del proceso desencadenante intercurrente son obligadas (A-II). Si la causa desencadenante puede corregirse, el cuadro habitualmente revierte, aunque, dependiendo de la intensidad y la duración de la lesión, puede persistir cierto grado de disfunción renal crónica.
- En las nefropatías tubulares deben corregirse los principales trastornos hidroelectrolíticos mediante suplementos de potasio, en caso de hipopotasemia, y suplementos de calcio, fosfato y vitamina D, en caso de hipofosfatemia, dolores óseos y osteomalacia (B-III).
- En las nefritis intersticiales inmunoalérgicas graves, un ciclo corto de corticoides (3–4 semanas) administrado precozmente puede favorecer la recuperación de la función renal (B-II).

Estudio y monitorización de la función renal en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La prevención del daño renal en pacientes con infección por el VIH debe incluir la actuación sobre los factores de riesgo de la ERC potencialmente modificables (tabla 6), la detección de la ERC oculta, la identificación de la etiología de la ERC y la actuación sobre los factores que influyen en su progresión, con particular atención a los fármacos, tanto antirretrovirales como otros empleados para tratar las complicaciones asociadas a la infección por el VIH.

La incorporación de la evaluación periódica de la función renal a la atención programada de los pacientes infectados por el VIH

Tabla 5
Causas de síndrome de Fanconi adquirido

Toxicidad farmacológica
Tenofovir, adefovir, cidofovir
Didanosina, estavudina
Aminoglucósidos
Tetraciclina degradada
Deferasirox
Ácido valproico
Cisplatino y carboplatino
Ifosfamida
Estreptozocina
Suramina
Mercaptapurina
Ingesta crónica de etanol
Pegamento inhalado
Paraproteinemias
Mieloma múltiple
Gammapatía monoclonal por cadenas ligeras
Enfermedades tubulointersticiales
Nefritis intersticial aguda
Síndrome de Sjögren
Trasplante renal
Toxicidad por metales pesados
Plomo
Cadmio
Mercurio
Uranio

Tabla 6

Principales factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

Factores demográficos
Edad más avanzada
Raza negra
Peso corporal bajo
Factores asociados con la infección por el VIH
Replicación vírica
Cifra nadir de linfocitos CD4+ < 200 células/μl
Diagnóstico previo de sida por episodios clínicos de categoría C
Enfermedades concomitantes
Hipertensión arterial
Diabetes mellitus
Hepatitis crónica por el virus de la hepatitis C o el virus de la hepatitis B
Uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos
Antirretrovirales: tenofovir, indinavir
Otros: AINE, aminoglucósidos, anfotericina B, cidofovir, cotrimoxazol, sulfadiazina, aciclovir, foscarnet

AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

puede facilitar el diagnóstico precoz de la ERC oculta y permitir la aplicación de medidas orientadas a evitar su progresión. Reconocer con prontitud la presencia de insuficiencia renal en estos pacientes es también importante para ajustar las dosis de aquellos fármacos antirretrovirales cuya eliminación se lleva a cabo preferentemente por esta vía.

Desde el punto de vista operativo, en estas recomendaciones las pruebas empleadas para evaluar la función renal se han clasificado en «estudio renal básico», que se recomienda efectuar a todos los pacientes con infección por el VIH, y «estudio renal ampliado», que debe realizarse en pacientes seleccionados. Conviene recordar la importancia de recoger en la anamnesis los antecedentes personales o familiares de nefropatías y los factores que implican un mayor riesgo para su desarrollo (tabla 6), así como el registro de la TA y el peso corporal.

Estudio renal básico

Marcadores de filtrado glomerular

La determinación de la creatinina plasmática generalmente forma parte de los controles periódicos que se les realizan a los pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, las concentraciones de creatinina plasmática no reflejan fielmente las tasas de FG y pueden ser completamente normales en individuos con una reducción significativa del FG.

Para evaluar la función renal es necesario calcular el FG. El método más comúnmente utilizado para ello es el ClCr. El ClCr en orina de 24 h es, sin embargo, complejo y puede resultar impreciso por los problemas asociados a la recogida de la orina de 24 h. Para solventar esta limitación se han desarrollado fórmulas que permiten estimar el FG a partir de la creatinina plasmática, la edad, el sexo y la raza. Las más usadas son la ecuación de Cockcroft-Gault (C-G) y la validada en el estudio Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (tabla 7).

La fórmula de C-G, que está basada en un estudio de 249 varones hospitalizados, se correlaciona bien con el ClCr. Esta fórmula ajusta la creatinina por marcadores surrogados de masa muscular (peso y edad) e incluye una corrección para el sexo femenino⁶⁷. Esta ecuación se ha usado para calcular la función renal en numerosos ensayos clínicos y para determinar el ajuste de dosis de los fármacos en la IRC. Es importante conocer que esta fórmula tiende a sobreestimar el FG en pacientes con ClCr

Tabla 7

Fórmulas más utilizadas para la estimación del filtrado glomerular renal

C-G^a	$[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} \times 0,85 \text{ (si mujer)} / \text{CrP (mg/dl)} \times 72 =$ ClCr (ml/min).
MDRD^b	$186 \times [\text{CrP (mg/dl)}]^{-1,154} \times [\text{edad (años)}]^{-0,203} \times$ $[0,742 \text{ si mujer}] \times [1,212 \text{ si raza negra}] = \text{FG (mL/min/1,73 m}^2\text{)}.$

C-G: fórmula de Cockcroft-Gault; ClCr: aclaramiento de creatinina; CrP: creatinina plasmática; FG: filtrado glomerular; MDRD: versión simplificada de la fórmula Modification of Diet in Renal Disease.

^a <http://nephron.org/cgi-bin/CGSI.cgi>.

^b http://nephron.org/cgi-bin/MDRD_GFR/cgi.

normales. La ecuación de MDRD, que deriva de la medición realizada en 1.628 pacientes con nefropatía crónica (con tasas de FG de entre 20–60 ml/min/1,73 m²)⁶⁸, estima el FG corregido para la superficie corporal y es la que recomienda la National Kidney Foundation de EE. UU. La ecuación de MDRD no está validada en pacientes con tasas de FG inferiores a 20 y superiores a 60 ml/min, y puede subestimar el FG en pacientes con valores superiores a 60 ml/min. La fórmula original (6 variables) ajusta por marcadores surrogados de masa muscular (edad, peso, sexo y raza) y por la concentración de albúmina sérica. Se han desarrollado diversas versiones simplificadas de la ecuación MDRD; todas conservan una excelente correlación con el aclaramiento de iotalamato, que se usó como referencia para derivar la ecuación original⁶⁹. La fórmula simplificada más empleada incluye sólo 4 variables (no requiere la albúmina ni el peso) y es bastante precisa. Muchos laboratorios la calculan ya de forma automatizada a partir de los valores de creatinina, la edad, el sexo y la raza.

Estas 2 ecuaciones pueden verse afectadas por valores bajos de masa corporal, circunstancia relativamente frecuente en pacientes infectados por el VIH, y en las hepatopatías crónicas en estadios avanzados. No obstante, los resultados de ambas fórmulas se aproximan mucho más a la función renal real que los de la creatinina plasmática y son muy fáciles de obtener con cualquiera de las múltiples calculadoras disponibles en internet (<http://www.kidney.org/proffesionals/kdoqi/guidelines.cfm>, http://nephron.org/cgi-bin/MDRD_GFR/cgi, <http://nephron.org/cgi-bin/CGSI.cgi>).

En la población general, se considera normal un FG superior a 90 ml/min/1,73 m². Una reducción persistente en el FG de menos de 60 ml/min/1,73 m² indica ERC y se asocia a una mayor progresión a fallo renal y a muerte prematura por enfermedad cardiovascular^{70–72}.

Marcadores urinarios de daño renal

La ausencia de una reducción del FG no descarta la existencia de ERC, pues diversas enfermedades renales, sobre todo en sus etapas iniciales, pueden cursar con tasas de FG normales o incluso elevadas. Por esto, junto con la estimación del FG, es necesaria la determinación de marcadores urinarios de daño renal, como la proteinuria y la glucosuria (tabla 8).

La presencia de proteinuria por encima de la excreción fisiológica máxima diaria (< 150 mg/día) es un marcador de enfermedad renal, a menudo más precoz que el descenso del FG. Según la cantidad de proteínas eliminada se clasifica en microalbuminuria (30–300 mg/día), proteinuria no nefrótica (300 mg a 3,5 g/día) y proteinuria nefrótica (> 3,5 g/día). Desde el punto de vista cualitativo, la proteinuria se clasifica en glomerular y tubular (generalmente inferior a 2 g/día y con mayor proporción de proteínas de bajo peso molecular, como la β-2-microglobulina y menor proporción de albúmina). La proteinuria persistente generalmente indica enfermedad renal y

Tabla 8

Estudio renal básico a realizar en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Parámetros a analizar	Periodicidad
Creatinina plasmática	<i>Pacientes sin tratamiento antirretroviral</i>
Estimación del filtrado glomerular (Cockcroft-Gault/MDRD)	Sin factores de riesgo para nefropatía
Fosfato en plasma	En la visita inicial y luego al menos una vez al año
Proteinuria (tira reactiva)	Con factores de riesgo para nefropatía (tabla 6)
Glucosuria (tira reactiva)	En la visita inicial y luego al menos cada 6 meses
	<i>Pacientes en tratamiento antirretroviral</i>
	En cada revisión (deseable en todos los pacientes y necesario en los que toman tenofovir)

MDRD: versión simplificada de la fórmula Modification of Diet in Renal Disease obtenida a partir de los valores de creatinina, edad, sexo y raza.

puede servir para identificar casos incipientes de ERC, en los que aún no hay repercusión sobre el FG.

El método más utilizado para detectar proteinuria es la tira reactiva (*dipstick*). Se trata de un método semicuantitativo, que detecta sólo albúmina, con un umbral de 10–30 mg/dl (300–500 mg/día). Pueden existir falsos positivos en caso de hematuria, orina concentrada o muy alcalina y tras la utilización de contrastes yodados, y falsos negativos si la orina es muy diluida, predominan las cadenas ligeras, las globulinas o las mucoproteínas o en el caso de la microalbuminuria por sensibilidad insuficiente del método.

La presencia de glucosuria en ausencia de hiperglucemia (glucosuria normoglucémica) constituye un marcador de disfunción tubular que puede ser útil para el diagnóstico temprano de un síndrome de Fanconi.

Por último, otros parámetros analíticos que suelen determinarse en las revisiones de los pacientes infectados por el VIH aportan información complementaria muy valiosa. Este es el caso de las concentraciones plasmáticas de fosfato, potasio y ácido úrico, que pueden descender por eliminación urinaria excesiva como resultado de una disfunción tubular. En este sentido, la hipofosfatemia es frecuente en los pacientes con nefrotoxicidad inducida por tenofovir, pero su utilidad clínica está limitada por su reducido valor predictivo positivo⁷³.

¿Con qué periodicidad debe efectuarse el estudio renal básico?

Este estudio básico debe efectuarse en la primera visita tras el diagnóstico de la infección por el VIH, inmediatamente antes de iniciar el TAR y durante el seguimiento posterior (tabla 8). La periodicidad con la que debe repetirse durante el seguimiento puede depender de la existencia o no de factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía (tabla 6). Dada la sencillez y el bajo coste, este grupo recomienda que se realice en todas las revisiones programadas de los pacientes que reciben TAR, y muy especialmente en los que toman tenofovir. En los pacientes tratados con tenofovir, aunque la ficha técnica del fármaco recomienda hacer el estudio a intervalos mensuales durante el primer año de tratamiento y trimestrales a partir de entonces, en general se considera que es suficiente con hacerlo en cada revisión. En la figura 1 se resume la actitud a seguir en función de los resultados del estudio renal básico.

Recomendaciones para realizar un estudio renal básico:

- En todos los pacientes infectados por el VIH debe realizarse un estudio renal básico (A-III).
- Este estudio debe incluir creatinina y fosfato en plasma, una estimación del FG mediante la fórmula MDRD o la de C-G y un análisis elemental de orina que incluya la investigación de proteinuria y glucosuria mediante tira reactiva (A-III).
- En los pacientes que no reciben TAR este estudio debe efectuarse: 1) cuando se diagnostica la infección por el

VIH; 2) al menos una vez al año si no presentan factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía; 3) al menos cada 6 meses cuando uno o más de estos factores están presentes, y 4) antes de iniciar el TAR (A-III).

- En los pacientes que reciben TAR se recomienda hacer este estudio básico en todas las revisiones (B-III), especialmente si toman tenofovir (A-III).

Estudio renal ampliado

Cuando se haya detectado una alteración en el estudio básico, ya sea por alteración del FG, descenso del fosfato sérico o presencia de proteinuria, glucosuria o hematuria en la tira reactiva, debe tratar de identificarse la causa y determinar los factores asociados y el pronóstico. En estos casos puede requerirse un estudio ampliado de marcadores en sangre y orina, y eventualmente pruebas de imagen y biopsia renal.

Análisis de sangre

Debe incluir la determinación de los parámetros habituales para el estudio del equilibrio acidobásico (pH y bicarbonato), las concentraciones de iones (sodio, potasio, fosfato, calcio) y ácido úrico, y las serologías para los virus de hepatitis (VHB y VHC) y sífilis. Cuando se sospeche una enfermedad glomerular u otro proceso mediado por mecanismos inmunológicos, es conveniente solicitar crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, complemento, electroforesis de proteínas plasmáticas y cuantificación de inmunoglobulinas.

Análisis de orina

Los más importantes son el estudio del sedimento urinario y la cuantificación de la excreción de proteínas. El estudio del sedimento urinario es simple, está disponible en cualquier medio y es muy útil para la detección de nefropatías y uropatías ocultas. Tanto la microhematuria como la leucocituria o la cilindruuria son marcadores de enfermedad renal.

Un método sencillo para cuantificar la excreción de proteínas cuando la tira reactiva ha sido positiva es la determinación de los cocientes urinarios de proteínas/creatinina o albúmina/creatinina en una muestra de orina de la primera micción de la mañana. Sus resultados se correlacionan bien con la cuantificación tradicional de la proteinuria de 24 h, y evitan los inconvenientes de la recogida de orina de 24 h⁷⁴.

En el caso del cociente proteínas/creatinina, los resultados se expresan generalmente en mg/mg o g/g y el resultado equivaldría al obtenido en la medición de proteinuria en orina de 24 h. Por ejemplo, en una muestra encontramos proteinuria de 210 mg/dl (o 2,1 g/l) y creatinina de 43 (o 0,43 g/l), el cociente resultante es 4,9 que equivaldría a una excreción de proteínas en orina de 24 h de 4,9 g/1,73 m².

El cociente albúmina/creatinina se expresa generalmente como mg de albúmina por gramo de creatinina. Así, en una muestra con albuminuria de 12 mg/dl (120 mg/l) y creatinina de

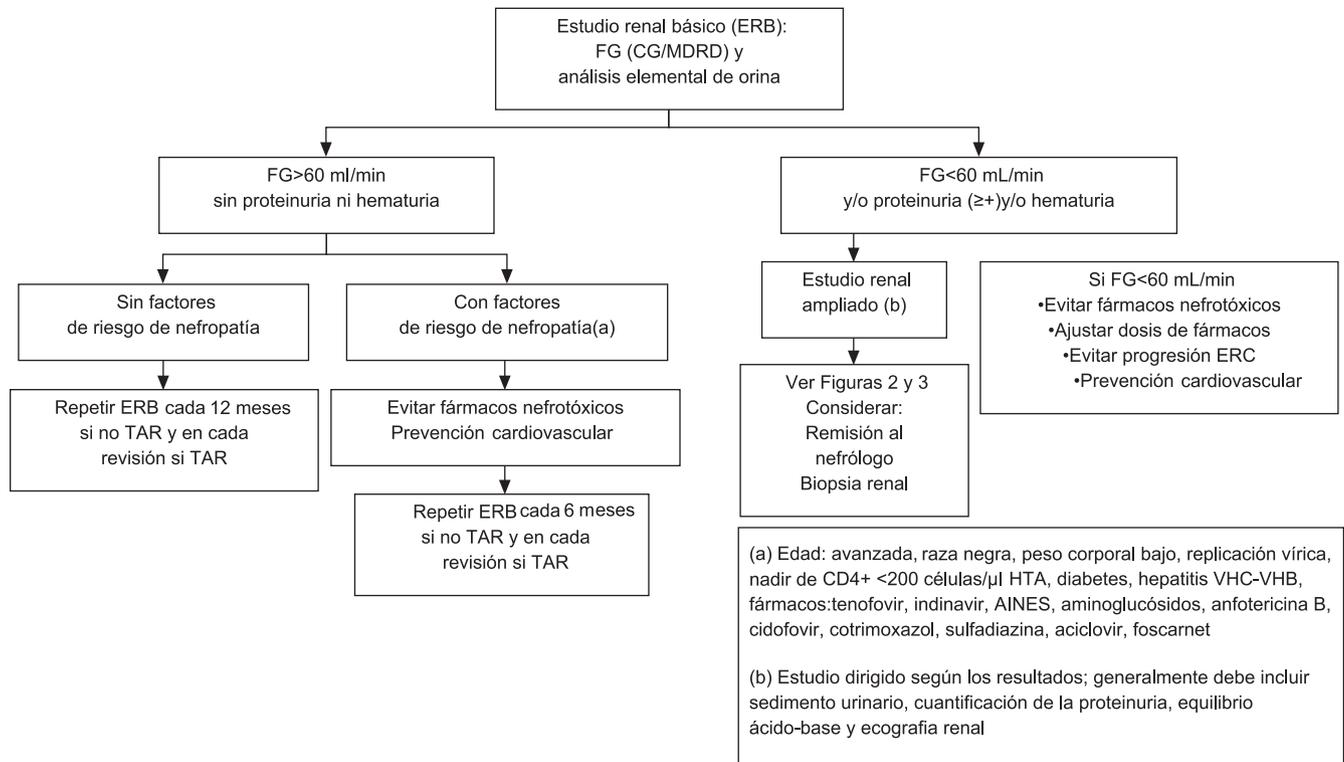


Figura 1. Actitud a seguir en función de los resultados del estudio renal básico.

AINES: antiinflamatorios no esteroideos; CG: Cockcroft–Gault; ERB: estudio renal básico; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*; TAR: tratamiento antirretroviral; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

Tabla 9
Estudio renal ampliado que debe realizarse en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que presentan anomalías en el estudio renal básico

Parámetros que deben incluirse siempre

Los mismos que en el estudio renal básico (tabla 8) más:

- Sedimento urinario
- Cuantificación de la proteinuria
 - Cociente proteínas/creatinina en orina, o
 - Cociente albúmina/creatinina en orina, o
 - Cuantificación de proteínas en orina de 24 h
- Estudio del equilibrio ácido-base
- Ecografía renal y de las vías urinarias

Parámetros que deben incluirse en determinadas circunstancias

Sospecha de glomerulopatía por inmunocomplejos

- Crioglobulinemia, complementemia, anticuerpos antinucleares
- Proteínograma y cuantificación de inmunoglobulinas en plasma
- Serología para el virus de la hepatitis B y C (si no se habían determinado previamente)

Sospecha de tubulopatía/síndrome Fanconi (especialmente en pacientes tratados con tenofovir)

- Ionograma completo en plasma
- Cuantificación de la excrección urinaria de fosfato, ácido úrico, glucosa, proteínas y eventualmente aminoácidos

40 mg/dl (0,40 g/l), el cociente será 300 mg/g y equivaldría a 300 mg de albuminuria/24 h. El cociente albúmina/creatinina se considera normal si es inferior a 30 mg/g (< 3,4 g/mol), microalbuminuria si el valor está comprendido entre 30–299 mg/g (3,4–33,8 g/mol) e indicador de macroalbuminuria («proteinuria») si es superior o igual a 300 mg/g (\geq 33,8 g/mol). Todas estas pruebas y aquellas que sólo se realizan en determinadas circunstancias se muestran en la tabla 9.

En algunas ocasiones, como en el caso de pacientes en los que exista sospecha de tubulopatía, será necesario completar el estudio con un análisis de orina de 24 h, que puede incluir la determinación de glucosuria, fosfaturia, calciuria, albuminuria, proteinuria y aminoaciduria. Cuando la causa de la tubulopatía no

es conocida, puede ser conveniente también investigar la presencia de paraproteínas en sangre y orina.

Pruebas de imagen

El método más usado es la ecografía renal. Proporciona información sobre el tamaño y la morfología de los riñones así como sobre su ecogenicidad, y permite el diagnóstico de la uropatía obstructiva unilateral o bilateral.

Consulta al nefrólogo y biopsia renal

Si se confirma la existencia de proteinuria o disfunción renal clínicamente significativas o progresivas, es aconsejable consultar

Tabla 10

Indicaciones de biopsia renal

<p>Síndrome nefrótico (proteinuria > 3,5 g/día o cociente proteínas/creatinina > 3,5 con hipoalbuminemia < 3 g/dl), o bien proteinuria significativa (> 1 g/día o cociente proteínas/creatinina > 1) persistente</p> <ul style="list-style-type: none"> ● En los pacientes diabéticos con proteinuria lentamente progresiva (característica de la nefropatía diabética), la biopsia no se considera necesaria ● Cuando existe alta sospecha de nefropatía asociada al VIH (paciente de raza negra con síndrome nefrótico y sedimento poco expresivo), la biopsia puede restringirse a los casos que no mejoran con tratamiento antirretroviral <p>Síndrome nefrótico agudo (hematuria, oliguria, hipertensión arterial, edemas y descenso del FG) o microhematuria intensa persistente</p> <ul style="list-style-type: none"> ● En presencia de una hematuria aislada, la biopsia renal no estaría indicada, excepto en casos de microhematuria intensa (> 25–50 × campo) acompañada de brotes de hematuria macroscópica de probable origen glomerular o en pacientes con microhematuria acompañada de síntomas o signos indicativos de enfermedades sistémicas <p>Fracaso renal agudo o subagudo de causa no conocida o persistente o si existe sospecha clínica de que sea secundario a una enfermedad glomerular (presencia de proteinuria, hematuria macroscópica o alteraciones del sedimento que hagan sospechar un fracaso renal agudo de causa glomerular) o a una nefritis intersticial inmunoalérgica (relación cronológica con fármacos, rash cutáneo, eosinofilia)</p> <p>Enfermedad renal crónica de causa no aparente en pacientes con insuficiencia renal no muy avanzada (FG > 30 ml/min/1,73 m²) y riñones de tamaño normal con cortical conservada</p> <p>Microangiopatía trombótica e hipertensión arterial maligna cuando existe un deterioro agudo de la función renal con proteinuria/hematuria de diverso rango y si la situación general lo permite (tensión arterial controlada, coagulación aceptable)</p>

FG: filtrado glomerular.

con un nefrólogo para que evalúe los resultados de las pruebas realizadas y planifique las estrategias para completar la evaluación y prevenir la progresión de la enfermedad renal.

En determinados pacientes puede ser apropiado realizar un estudio histopatológico para llegar al diagnóstico definitivo de la enfermedad renal de base. La indicación de biopsia debe establecerse cuando de su resultado pueda derivarse un cambio en la estrategia terapéutica de la que se espera un beneficio clínico, sopesando siempre los riesgos que este procedimiento supone. Las indicaciones de biopsia renal se detallan en la [tabla 10](#).

Previamente a la biopsia, debe valorarse la morfología renal con ecografía (la biopsia estaría contraindicada en la mayoría de los pacientes con agenesia renal unilateral, malformaciones renales, riñones pequeños). Debe suspenderse cualquier tratamiento con anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios con tiempo suficiente y realizar un estudio de coagulación completo previo. En pacientes de riesgo, como los que presentan insuficiencia renal, puede ser necesario emplear medidas para la prevención de la hemorragia (p. ej. desmopresina intravenosa).

Recomendaciones para realizar un estudio renal ampliado:

- En todos los pacientes infectados por el VIH que presenten anomalías en el estudio renal básico debe realizarse un estudio renal ampliado (A-III).
- Debe incluir un examen del sedimento urinario, estimación cuantitativa de la proteinuria mediante los cocientes urinarios de proteínas/creatinina o albúmina/creatinina en una muestra de orina de la primera micción de la mañana, análisis del equilibrio acidobásico y del ácido úrico en plasma, serología para VHB y VHC, crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, inmunoglobulinas y complemento, ecografía renal y, en determinadas circunstancias, biopsia renal (A-III).
- Si se confirma la existencia de enfermedad renal, se recomienda consultar con el nefrólogo (B-III).

Recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de las alteraciones detectadas en el estudio renal

Proteinuria

La actitud que debe seguirse en pacientes con proteinuria se muestra en la [figura 2](#). El contexto clínico y los marcadores asociados pueden orientar sobre su origen. Cuando la proteinuria es intensa o

existen alteraciones en el sedimento (sobre todo microhematuria y cilindros hemáticos), la causa más probable es una glomerulopatía. Por el contrario, cuando la proteinuria no es intensa y se acompaña de alteraciones de la función tubular, lo más probable es que se trate de una tubulopatía. En presencia de inmunodepresión grave, con o sin síndrome nefrótico, microhematuria y disminución del FG, debe sospecharse una NAVIH o una GN por inmunocomplejos. Cuando existe diabetes mellitus o HTA, lo más probable es que la proteinuria sea secundaria a nefropatía diabética o a nefroangioesclerosis. En presencia de coinfección por el VHB o el VHC, la principal consideración debe ser una GN membranosa o membranoproliferativa.

Recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de la proteinuria:

- Sea cual fuere la causa de la proteinuria, el tratamiento de los pacientes debe incluir la retirada de los fármacos nefrotóxicos, el control de la HTA y la diabetes —si existieran— y, en todo caso, si la proteinuria es intensa, tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-2) (A-III).
- Cuando la proteinuria es superior a 1 g/24 h o se acompaña de microhematuria o de FG inferior a 60 ml/min, debe ampliarse el estudio para identificar la causa (A-III).
- Cuando se trate de una proteinuria superior a 1 g/24 h con un FG normal, se recomienda tratamiento conservador con fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-2) y seguimiento frecuente (B-III).
- Cuando se sospeche una NAVIH, se recomienda iniciar TAR. Si no hay mejoría de las alteraciones renales en el plazo de 3 meses o se consideran otros diagnósticos, debe realizarse una biopsia renal (B-III).

Hipofosfatemia

Según los niveles plasmáticos de fósforo, la hipofosfatemia se clasifica en leve (0,65–0,80 mmol/l [2–2,5 mg/dl]), moderada (0,32–0,64 mmol/l [1–1,99 mg/dl]) y grave (< 0,32 mmol/l [1 mg/dl]). Las hipofosfatemias leve y moderada suelen cursar de forma asintomática, aunque dependiendo del tiempo de evolución pueden manifestarse como cansancio, debilidad muscular y dolores óseos difusos, a veces bastante invalidantes, reflejo de lesiones de desmineralización ósea y osteomalacia. La hipofosfatemia grave, en cambio, se considera una urgencia

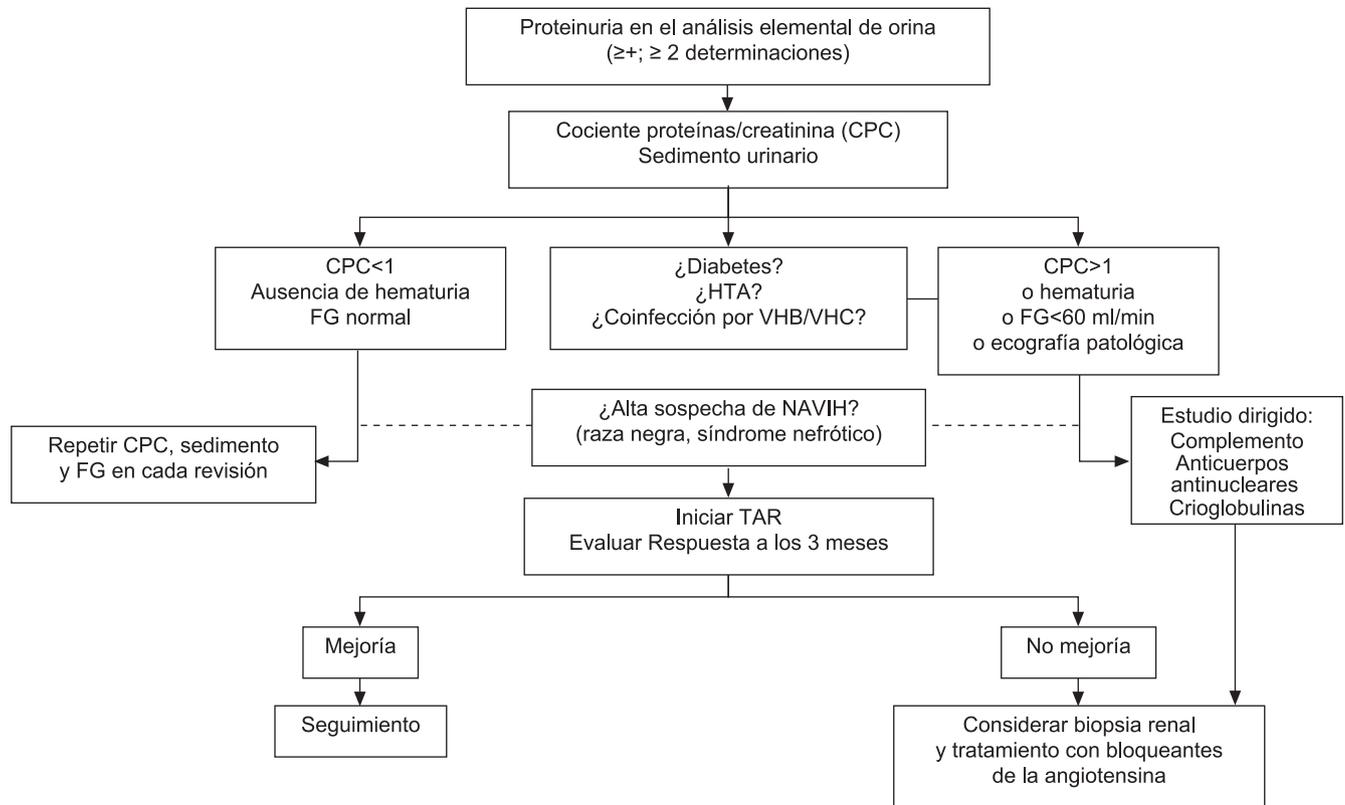


Figura 2. Evaluación de los pacientes con proteinuria.

FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; NAVIH: nefropatía asociada al VIH; TAR: tratamiento antirretroviral; VHB/VHC: virus de la hepatitis B/C.

médica por las graves consecuencias y el riesgo vital que conlleva⁷⁵.

En el paciente infectado por el VIH, la hipofosfatemia es una alteración relativamente frecuente. Se ha encontrado hipofosfatemia hasta en el 10% de los pacientes sin TAR y en el 20–30% de los que reciben TAR^{73,76}. En la [tabla 11](#) se resumen las principales causas de hipofosfatemia. Para llegar a un correcto diagnóstico es necesario primero distinguir entre un déficit real de fosfato y un descenso aislado y pasajero de las concentraciones plasmáticas, habitualmente debido a redistribución intracelular y extracelular. En series donde se analizó la reproducibilidad de los valores de fosfato en sangre en controles analíticos seriados sin intervención terapéutica, se observó que en un 11% de los casos la hipofosfatemia no se confirmaba o revertía espontáneamente⁷³.

Una vez confirmado que la hipofosfatemia es real y constante, debe valorarse siempre el contexto clínico del paciente e incidir en factores como alcoholismo, la desnutrición grave, la diarrea crónica y sobre todo en los fármacos, antirretrovirales y no antirretrovirales, que esté tomando o haya tomado. Debe estimarse el FG y deben determinarse los niveles de sodio, potasio, uratos, bicarbonato, glucosa, parathormona intacta (PTHi) y calcitriol en sangre, la glucosuria y la proteinuria.

La presencia, junto con hipofosfatemia, de hipouricemia, hipopotasemia, proteinuria, glucosuria con glucemia normal o insuficiencia renal orienta hacia el diagnóstico de síndrome de Fanconi.

Si la hipofosfatemia no se acompaña de ninguna de las alteraciones anteriores y la PTHi está elevada, con niveles normales de vitamina D, debe considerarse el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario; si la vitamina D está baja y la PTHi normal o discretamente elevada, debe considerarse el diagnóstico

Tabla 11
Causas de hipofosfatemia

Redistribución del fósforo
Alcalosis respiratoria*
Síndrome de realimentación (por incremento de la secreción de insulina)
Síndrome del «hueso hambriento»
Disminución de la absorción intestinal
Anorexia grave y desnutrición*
Alcoholismo crónico*
Diarrea crónica*
Malabsorción*
Uso prolongado de antiácidos con aluminio o magnesio
Incremento de pérdidas urinarias
Síndrome de Fanconi*
Déficit de vitamina D-osteomalacia
Hiperparatiroidismo primario
Diuresis osmótica
Acetazolamida

* Causas más frecuentes en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

de déficit de vitamina D u osteomalacia. La actitud a seguir en pacientes con hipofosfatemia se esquematiza en la [figura 3](#).

Recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de la hipofosfatemia:

- La hipofosfatemia debe confirmarse siempre con más de una determinación (A-III).
- Deben investigarse otros marcadores renales de tubulopatía proximal, en particular la presencia de proteinuria y glucosuria, y las concentraciones plasmáticas de potasio, uratos y

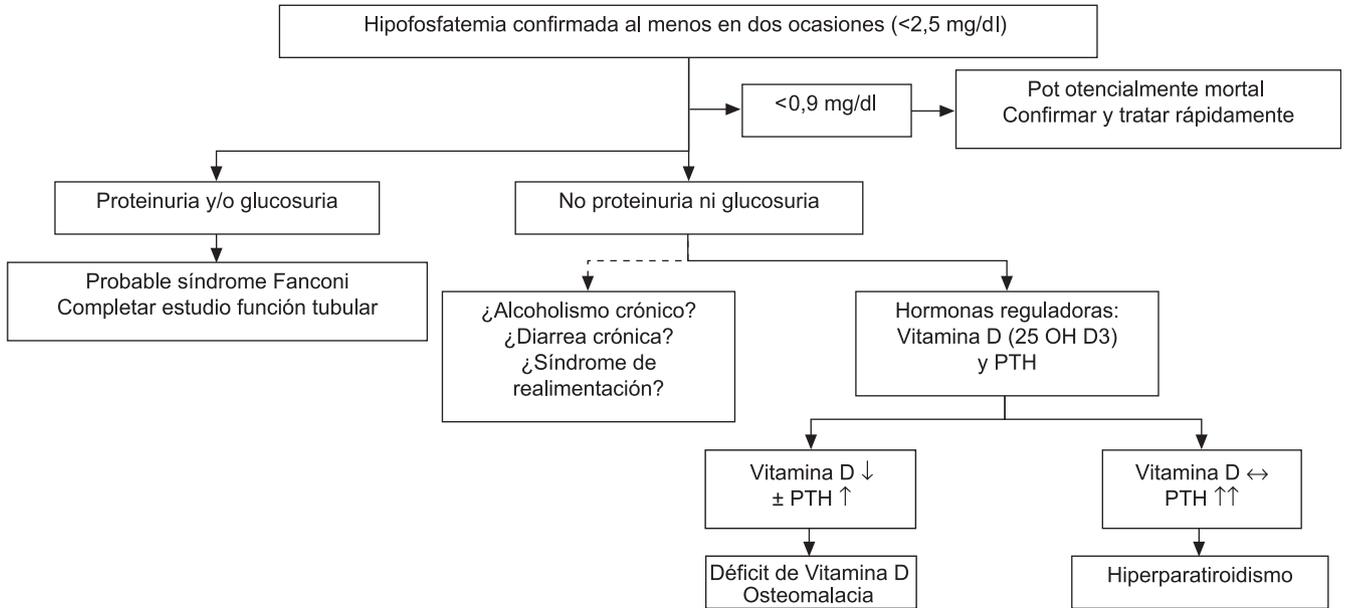


Figura 3. Evaluación de los pacientes con hipofosfatemia.

Tabla 12
Plan de acción en la enfermedad renal crónica*

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)	Acción
0	Con riesgo aumentado	≥ 90 (con factores de riesgo de ERC)	Cribado de ERC Reducción de riesgo de ERC
1	Daño renal con FG normal o ↑	≥ 90	Diagnóstico y tratamiento de cada una de las causas
2	Daño renal con ↓ ligera del FG	60–89	Tratamiento de comorbilidades Tratamiento para retrasar la progresión Reducción del RCV Vigilar la progresión
3	↓ Moderado del FG	30–59	Evaluar y tratar complicaciones
4	↓ Marcado del FG	15–29	Preparación para tratamiento renal sustitutivo
5	Fallo renal	< 15 (o diálisis)	Iniciar tratamiento renal sustitutivo

Los estadios 1, 2, 3, 4 y 5 identifican a los pacientes que tienen ERC y el 0 identifica a los pacientes con riesgo de desarrollar ERC**

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; RCV: riesgo cardiovascular.

* Modificada de Levey AS, et al. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S1-266.

** Ver tabla 2.

bicarbonato. Si no existe alteración de otros marcadores de disfunción tubular, deben analizarse las hormonas reguladoras del metabolismo fosfocálcico: PTHi y calcitriol en sangre (B-III).

- La hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl) requiere una actuación inmediata, en algunos casos con administración intravenosa de fósforo (A-II).
- La hipofosfatemia leve o moderada puede resolverse con el tratamiento de la etiología (vitamina D en el déficit de ésta, resección quirúrgica en el caso del hiperparatiroidismo primario y retirada del fármaco o el tóxico en los casos de disfunción tubular proximal secundaria a nefrotóxicos) (B-II). En algunos casos puede emplearse aporte oral de fosfato (B-III).

Enfermedad renal crónica

Las principales causas de ERC en pacientes con infección por el VIH se recogen en la tabla 3. En la tabla 12 se expone el plan de actuación en los distintos estadios de la ERC.

El diagnóstico y el tratamiento adecuados de los procesos que causan la ERC —cuando sean reversibles— es esencial. Además, debe actuarse sobre los factores que influyen en la progresión de la ERC, tratar las comorbilidades y las complicaciones asociadas e identificar

precozmente a los pacientes candidatos a tratamiento renal sustitutivo. Dada la estrecha relación entre ERC y riesgo cardiovascular⁷⁷, la prevención de la enfermedad cardiovascular es también un objetivo prioritario en los pacientes con ERC.

Existe escasa información en la literatura médica sobre los factores asociados a la progresión de la ERC en pacientes con infección por el VIH. Diversas variables, incluidos un ClCr más elevado en el momento de la biopsia renal, una cifra de linfocitos CD4 más alta, la ausencia de coinfección por el VHC, el uso de IECA o de ARA-2 y el TAR, son factores que se han asociado a un mejor pronóstico renal o a una mayor supervivencia en pacientes con infección por el VIH diagnosticados de ERC mediante biopsia^{1,36,44}.

En la tablas 12 y 13 se muestran los factores y las medidas que pueden influir en la progresión de la ERC en la población general y que podrían operar del mismo modo en los pacientes con infección por el VIH.

Se debe enfatizar la importancia del control de la proteinuria y de la HTA^{78,79} e insistir en la prevención y el tratamiento precoz de los episodios de deterioro agudo de la función renal (por depleción de volumen u otros) y de la nefrotoxicidad, evitar en lo posible la utilización de sustancias nefrotóxicas (AINE, contrastes yodados, etc.), ajustar la dosis de los fármacos a la función renal, verificar con frecuencia las variaciones de FG cuando se utilizan

Tabla 13

Factores asociados con la progresión de la enfermedad renal crónica a insuficiencia renal crónica avanzada

<p>No modificables</p> <ul style="list-style-type: none"> Nefropatía de base Factores raciales y poblacionales <p>Modificables</p> <p>Intervenciones terapéuticas que pueden retrasar la progresión a IRCA</p> <ul style="list-style-type: none"> Control estricto de la presión arterial (PA < 125/75 mmHg) Administración de IECA/ARA-2 Control de la proteinuria Control de la glucemia en diabéticos Control de la dislipemia Dieta hipoproteica <p>Comorbilidad que puede favorecer la progresión a IRCA</p> <ul style="list-style-type: none"> Tabaquismo Obesidad Hipertensión arterial Hipotensión (PA < 100 mmHg de sistólica) Episodios de depleción de volumen (vómitos-diarrea, diuréticos) Insuficiencia cardíaca-bajo gasto Infecciones (sepsis) Obstrucción del tracto urinario Pielonefritis aguda Arteriosclerosis (nefropatía isquémica) <p>Yatrogenia (factores que pueden precipitar la evolución a IRCA)</p> <ul style="list-style-type: none"> Depleción de volumen Rx con contraste. Realizar profilaxis (prehidratación y posthidratación con salino) AINE, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2 Nefrotóxicos (ajustar fármacos a FG) IECA/ARA-2 (control excesivo de la PA-hipovolemia → ↓ FG e hiperpotasemia)
--

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA-2: antagonistas de los receptores de la angiotensina 2; FG: filtrado glomerular; IECA: inhibidores del enzima conversiva de la angiotensina; IRCA: insuficiencia renal crónica avanzada; PA: presión arterial.

medicamentos de riesgo y utilizar medidas profilácticas del FRA (p. ej., administración de suero fisiológico cuando se administren contrastes yodados).

Recomendaciones de tratamiento nefroprotector y para la prevención cardiovascular en pacientes con infección por el VIH y ERC:

Dieta y hábitos de vida saludables

- Restricción de sal (< 6 g/día)
- Control del exceso de peso
- Ejercicio físico (al menos caminar a paso vivo 30–45 min 4 días por semana)

Cese del hábito tabáquico (B-II)

- Valorar tratamiento sustitutivo y atención especializada anti-tabaco

Control estricto de la PA (objetivo: menos de 130/80 mmHg y menos de 120/70 si existe proteinuria o diabetes mellitus) (A-II)

- Primer escalón: IECA o ARA-2
- Segundo escalón: diurético
 - Diurético tiazídico a dosis bajas o medias (equivalentes a 12,5–25 mg de hidroclorotiazida) con función renal leve o moderadamente alterada (hasta creatinina de 2,0 mg/dl o FG superior a 30 ml/min)
 - Diurético de asa con insuficiencia renal moderada o avanzada (FG inferior a 30 ml/min)

- Tercer escalón: betabloqueantes (evitar antagonistas del calcio si el paciente recibe tratamiento con inhibidores de la proteasa)

Control de la proteinuria (objetivo: menos de 500–1.000 mg/24 h) (B-II)

- IECA o ARA-2
- Si no se logra el objetivo, considerar la combinación de IECA y ARA-2

En pacientes con diabetes, control estricto de la glucemia con HbA1C del 7% o menos (B-II)

- Insulina en estadios 4 y 5 de la ERC y antidiabéticos orales en estadios 1–2
- En estadio 3 puede usarse gliquidona o glipizida (otras sulfonilureas pueden acumularse y las biguanidas están contraindicadas), tiazolidinedonas, repaglinida, nateglinida y acarbosa

Control estricto de la dislipidemia (B-III)

- Dieta adecuada, estatinas, fibratos

Antiagregación plaquetaria (B-III)

- Dosis bajas de aspirina, o clopidogrel en caso de intolerancia a la aspirina, en prevención secundaria

Tratamiento renal sustitutivo de los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

En la actualidad, la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH en tratamiento renal sustitutivo con diálisis que reciben TAR eficaz no es muy diferente de la de la población general con ERC en diálisis^{80–82}. Esta situación ha permitido el acceso al trasplante renal de un número creciente de pacientes, con unos resultados a corto y medio plazo muy satisfactorios y similares a los de otros grupos de riesgo⁸³.

Consideraciones sobre la diálisis en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Existen varias guías de práctica clínica sobre las principales complicaciones asociadas a la ERC terminal (Kidney diseases: Improving Global Outcomes [KDIGO], K-DOQI, European Best Practice Guidelines, Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Nefrología). Aunque la aplicabilidad y la eficacia de estas guías en la población con infección por el VIH no ha sido establecida, salvo algunas consideraciones que se expondrán a continuación, no hay razones para pensar que el tratamiento en estos pacientes deba ser distinto al recomendado para el resto de las personas en diálisis^{84–87}.

Recomendaciones sobre tratamiento renal sustitutivo con diálisis en pacientes con infección por el VIH:

- La diálisis no puede contraindicarse en ningún paciente por estar infectado por el VIH (A-III).
- La modalidad de diálisis no es un determinante de la supervivencia. Los criterios para seleccionar la modalidad de diálisis deben ser similares a los de otros pacientes con ERC terminal, en función de sus características y preferencias (A-II).
- En los pacientes con NAVIH debería plantearse el acceso vascular en fases más tempranas. En el resto de los enfermos se

pueden seguir las recomendaciones recogidas en las guías generales de ERC sobre el momento de la realización del acceso para diálisis (B-III).

- La fístula arteriovenosa autógena es el acceso vascular de elección en los pacientes infectados por el VIH. Los resultados con los accesos protésicos y catéteres intravenosos pueden ser inferiores a la población no infectada por el VIH (B-II).
- Se deben cumplir estrictamente las medidas universales de prevención y desinfección tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal. No es exigible el aislamiento de sala ni de monitor en hemodiálisis. Es muy conveniente que el paciente realice la diálisis peritoneal y manipule todo el material él mismo y en su domicilio. Se recomienda que, tras eliminar el dializado al inodoro, se añada un desinfectante tipo lejía y se espere 30 min antes de evacuarlo hacia la red general. Asimismo, las líneas y las bolsas del líquido peritoneal deberían depositarse tras su uso en contenedores para material contaminante que el paciente pueda llevar al centro sanitario para su eliminación (B-III).
- Ante una exposición accidental percutánea o a través de mucosa, se iniciará lo antes posible profilaxis postexposición de acuerdo con las indicaciones del especialista correspondiente (A-III).
- En general, el tratamiento de las complicaciones asociadas a la ERC en los pacientes infectados por el VIH debe seguir las recomendaciones recogidas en las guías generales para la población en diálisis (A-III).
- Los pacientes con infección por el VIH tienen una mayor morbilidad cardiovascular que la población no infectada y, por otra parte, la ERC per se es un factor independiente de riesgo cardiovascular. Es por tanto previsible una mayor incidencia de episodios cardiovasculares, por lo que deberían extremarse las medidas de prevención cardiovascular (A-III).
- La infección por el VHC empeora el pronóstico a largo plazo del paciente con ERC terminal y debe evaluarse con especial atención en estos pacientes. Deben seguirse las recomendaciones específicas sobre el tratamiento de la infección por el VHC en diálisis, que recientemente se han recogido en guías españolas, y las del GESIDA sobre tratamiento del VHC en pacientes con infección por el VIH.
- El empleo de eritropoyetina y darbepoetina así como los objetivos de hemoglobina deben seguir las recomendaciones de las guías generales de ERC. Si no hay respuesta al tratamiento debe tenerse presente la posibilidad de toxicidad por otros fármacos o la presencia de infecciones. Para el tratamiento con hierro deben seguirse las recomendaciones habituales para otros pacientes en diálisis.
- Los trastornos del metabolismo óseo son frecuentes en estos pacientes y el tratamiento con vitamina D puede resultar beneficioso. Pueden seguirse las recomendaciones recogidas en

las guías generales de ERC, si bien la eficacia de estas estrategias necesita confirmarse en la población con infección por el VIH (B-III).

- Deben vacunarse frente a la hepatitis A y la hepatitis B si no están inmunizados (B-III). Las respuestas a algunas vacunas puede ser subóptima por el estado de inmunosupresión derivado de la infección por el VIH y de la ERC. Deben seguirse las recomendaciones recogidas en la guía española sobre infecciones virales en diálisis y el documento de consenso de profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes infectados por el VIH⁸⁸ (resumidas en la tabla 14). Siempre que sea posible, las vacunas deben administrarse antes de que el paciente entre en el programa de diálisis.

Consideraciones sobre el trasplante renal en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

La experiencia acumulada hasta la actualidad^{89–94} indica que no hay diferencias en la supervivencia a medio plazo (3–5 años) ni en la supervivencia del injerto entre pacientes con infección por el VIH adecuadamente seleccionados y pacientes no infectados por el VIH. La incidencia de rechazo agudo, sin embargo, puede ser más elevada que en la población no infectada⁹². Datos preliminares indican que un protocolo inmunosupresor basado en un anticuerpo antirreceptor de IL-2 en la inducción, junto con niveles valle más elevados de ciclosporina y una monitorización predosis de micofenolato en los 6 primeros meses postrasplante, podría asociarse con tasas de rechazo de sólo el 13%⁹⁷.

Uno de los temores clásicos cuando se planteaba el trasplante de órgano sólido en los pacientes infectados por el VIH era que la inmunosupresión necesaria en el período postrasplante pudiera favorecer la progresión a sida y a muerte relacionada. Sin embargo, los datos disponibles hasta ahora sugieren que no hay más riesgo de infecciones oportunistas o neoplasias en el paciente infectado por el VIH, e incluso algunos de los inmunosupresores podrían mejorar el control de la replicación del VIH⁸⁹. Con TAR, la cifra de linfocitos CD4 se mantiene estable y la mayoría de los pacientes mantiene carga viral indetectable. Existen datos controvertidos con respecto al riesgo de infecciones bacterianas y a la recuperación inmunológica en los pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento inmunosupresor con timoglobulina^{98,99}.

Un problema importante es el tratamiento de las interacciones farmacocinéticas entre inmunosupresores y algunos antirretrovirales. El uso de antirretrovirales que actúan como inhibidores del citocromo P450 (CYP), como los IP, puede condicionar una elevación de las concentraciones de inmunosupresores (especialmente de los inhibidores de la calcineurina) potencialmente tóxicas. Por el contrario, aquellos antirretrovirales que actúan

Tabla 14

Vacunas recomendadas en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en diálisis

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Si CD4 > 200 cel/mm ³ , administrar una sola dosis Para pacientes vacunados con CD4 < 200 cel/mm ³ que posteriormente alcanzan CD4 > 200 cel/mm ³ , administrar una dosis adicional Es preferible vacunar antes de llegar a IRC terminal Debe revacunarse cada 3–5 años
Virus influenza	Vacunación anual
Hepatitis A	Indicada en pacientes sin anticuerpos anti-VHA y con riesgo para la infección por hepatitis A (drogadicción, prácticas sexuales de riesgo) o con hepatopatía crónica, incluida la hepatitis por VHB o VHC
Hepatitis B	Debe evaluarse a todos los pacientes para conocer su estado serológico y deben vacunarse si no están inmunizados Es preferible vacunar antes de llegar a IRC terminal La tasa de respuesta es baja, por lo que se recomienda administrar una pauta de 3 dosis de la vacuna (0, 1 y 6 meses) con doble cantidad de antígeno (40 µg en vez de 20 µg) (B-I) ⁸⁸

IRC: insuficiencia renal crónica; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

como inductores, como los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINN), pueden, aunque más lentamente, disminuir la concentración de inmunosupresores y favorecer el rechazo. Además, el mofetilmicofenolato puede aumentar los niveles intracelulares de abacavir, ddI y tenofovir, lo que puede aumentar su toxicidad⁹⁵. Por tanto, es necesaria una monitorización del tratamiento^{89,95}.

En los pacientes con coinfección por el VHC y el VIH, el trasplante es más complejo por los siguientes motivos: 1) el tratamiento inmunosupresor postrasplante puede favorecer la replicación del VHC y acelerar la progresión de la hepatopatía crónica⁹⁶; 2) la infección por el VHC no tratada se asocia a un mayor riesgo de muerte tanto en pacientes en hemodiálisis como en los receptores de trasplante renal; 3) el VHC facilita la aparición de algunos tipos de GN en el receptor de trasplante que pueden condicionar la función y la supervivencia del injerto, y 4) el tratamiento con interferón está contraindicado en el trasplantado renal (por riesgo de rechazo agudo o nefropatía intersticial aguda). A pesar de todo, el trasplante renal mejora la supervivencia global de los pacientes con IRC avanzada infectados por el VHC, y la coinfección no se considera una contraindicación, a menos que exista cirrosis⁸⁹.

Recomendaciones sobre tratamiento renal sustitutivo con trasplante en pacientes con infección por el VIH:

- Todos los pacientes infectados por el VIH con ERC deben ser evaluados como posibles candidatos a trasplante renal de acuerdo con los criterios de inclusión recogidos en el documento de consenso de la Organización Nacional de Trasplantes, el GESIDA, el GESITRA y la Secretaría del PNS resumidos en la [tabla 15](#)⁹⁰ (A-III).
- La complejidad del tratamiento del paciente con VIH que recibe un trasplante renal requiere la colaboración multidisciplinaria de nefrólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y expertos en trasplante, además de otros especialistas de apoyo.
- Es importante seleccionar la pauta del TAR y ajustar la dosis de los fármacos a la situación de insuficiencia renal avanzada del paciente. Siempre que sea posible se evitará administrar antirretrovirales con toxicidad mitocondrial (p. ej., ddI, d4T). Las necesidades de ajuste de dosis en insuficiencia renal avanzada y en diálisis pueden consultarse en este documento, el documento de TAR del GESIDA/PNS, que se actualiza periódicamente: <http://www.gesida.seimc.org> y en otras fuentes acreditadas (<http://www.interaccionesshiv.com/>).
- En los casos de coinfección por el VIH y el VHB, es importante elegir fármacos activos frente a ambos virus (habitualmente una combinación que incluya lamivudina o emtricitabina y tenofovir). Algunos expertos estiman que la presencia de replicación activa del VHB a pesar del tratamiento antiviral constituye un criterio de exclusión para el trasplante.
- En los pacientes con coinfección por el VHC y el VIH es imprescindible disponer de una valoración del grado de fibrosis. Debido a la complejidad del trasplante en los pacientes coinfectados por el VHC, siempre que sea posible debe planificarse el tratamiento del VHC antes del trasplante.
- Para prevenir infecciones se recomienda vacunación pretrasplante frente a *Haemophilus influenzae b*, hepatitis B (en los pacientes sin inmunidad), *Streptococcus pneumoniae* (en no vacunados o vacunados hace más de 3 años), gripe (anual, a principios de otoño), varicela (en pacientes seronegativos, y demorar un mes el trasplante) y hepatitis A. En el período pretrasplante debe investigarse también la presencia de infecciones latentes (incluida la tuberculosis) (A-II). Los detalles pueden consultarse en la web de GESITRA (<http://www.gesida.seimc.org>).
- El TAR se reiniciará tan pronto como sea posible una vez llevado a cabo el trasplante. Debe prestarse una especial atención a las interacciones farmacocinéticas entre los fármacos antirretrovirales (sobre todo los IP y los ITINN) y los inmunosupresores. Es importante conocer estas potenciales interacciones y monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas de los inmunosupresores, especialmente en el primer mes (A-III). Siempre que sea posible, se deben elegir pautas con menos interacciones con los inmunosupresores y evitar el uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos. Las pautas basadas en inhibidores de la integrasa, como el raltegravir, que no es inductor, inhibidor ni sustrato del CYP, son prometedoras, pero la experiencia es todavía muy limitada. Debe monitorizarse la función renal en aquellos pacientes tratados con tenofovir, que debería cambiarse por otro análogo de nucleósidos u otros fármacos en caso de detectarse una disminución del FG.
- Una vez conseguidas las concentraciones plasmáticas adecuadas de inmunosupresores, no se debe modificar el TAR sin

Tabla 15

Criterios de trasplante renal en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana⁹⁰

Relacionados con la enfermedad renal que motiva el trasplante

Cualquier paciente con insuficiencia renal crónica terminal y una expectativa de vida superior a 5 años

Relacionados con la infección por el VIH

Pacientes infectados por el VIH sin criterios de tratamiento antirretroviral (cifra de linfocitos CD4 > 350/μl*)

Pacientes infectados por el VIH con criterios de tratamiento antirretroviral

No haber tenido infección oportunista definitoria de sida, salvo tuberculosis, candidiasis esofágica o neumonía por *Pneumocystis jiroveci*

Tener una cifra de linfocitos CD4 > 200/μl

Tener una carga viral plasmática del VIH indetectable (< 50 copias/ml) en el momento del trasplante o tener opciones terapéuticas efectivas y duraderas para el período postrasplante

Criterios generales y relacionados con la conducta de riesgo

Abstinencia de drogas (heroína, cocaína) durante al menos 2 años

No consumir alcohol, *Cannabis* o drogas de diseño durante al menos 6 meses

Evaluación psicológica/psiquiátrica favorable

Comprender la técnica y las obligaciones que el trasplante renal comporta

Tener estabilidad social

En mujeres, no estar embarazada

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

* En la actualidad, en algunas situaciones se inicia el tratamiento antirretroviral con linfocitos CD4 por encima de 350/μl.

consulta ni conocimiento de los especialistas en trasplante y VIH (B-III).

- Tras el trasplante, los pacientes deben recibir una gran cantidad de medicamentos (inmunosupresores, antirretrovirales, profilaxis de infecciones oportunistas), lo que puede comprometer la adherencia. Es importante reforzar y evaluar periódicamente el cumplimiento del tratamiento (B-III).

Los episodios de rechazo agudo deben tratarse con bolos de metilprednisolona. La información disponible sugiere que el tratamiento de 2 o más episodios de rechazo se asocia a una mayor tasa de complicaciones, momento en que debe considerarse el abandono (nefrectomía) del injerto. Dada la complejidad del tratamiento del trasplante en el paciente infectado por el VIH, es recomendable que el diagnóstico de rechazo agudo se confirme histológicamente. Debido al riesgo de enfermedad por citomegalovirus y de neoplasias postrasplante, se desaconseja la utilización de OKT3 en el rechazo agudo.

Uso de fármacos en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana que presentan insuficiencia renal o reciben tratamiento renal sustitutivo con diálisis

En general debe extremarse al máximo la indicación de cualquier fármaco en pacientes con IRC, intentando evitar los que sean nefrotóxicos y, en todo caso, conocer el perfil farmacocinético (biodisponibilidad, vía de eliminación, metabolismo, unión a proteínas), analizar las características y la situación del paciente al que se le va a administrar (edad, sexo, peso, talla, función hepática, función renal, nivel de albúmina, estado de hidratación, equilibrio acidobásico y otros fármacos administrados) y determinar si se requiere ajuste en su dosificación. Los ajustes se pueden realizar reduciendo la dosis, alargando el intervalo de administración o de ambas maneras.

En los pacientes en diálisis se debe conocer el grado de eliminación del fármaco durante la diálisis y dar una dosis suplementaria tras cada sesión si se elimina por esta vía. Es importante hacer hincapié en todos estos aspectos, ya que se ha señalado que con frecuencia los clínicos que atienden a pacientes con infección por el VIH no realizan el ajuste de dosis necesario en las personas con algún grado de IRC¹⁰⁰.

Fármacos antirretrovirales

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN) se excretan principalmente por vía renal, en muchos casos no sólo por FG sino también por secreción tubular. El ajuste de dosis es especialmente importante en el caso de fármacos cuya sobredosificación conllevaría un aumento en el riesgo de toxicidad renal, como ocurre con el tenofovir, o en los que con más frecuencia producen toxicidad mitocondrial, como la estavudina^{101,102} y la didanosina^{103–105}. La presencia de insuficiencia renal se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica¹⁰⁶. Otra de las características comunes a los ITIAN es su baja unión a proteínas y su bajo peso molecular, por lo que son fácilmente eliminados por la diálisis. Debido a ello se recomienda administrar la dosis tras la diálisis; en general, no es necesario administrar dosis extras durante la sesión de diálisis¹⁰⁷. El único fármaco de la clase que se diferencia del resto es el abacavir; su metabolismo es principalmente por vía hepática y no requiere ningún ajuste en la insuficiencia renal, si bien sí se recomienda su administración tras la diálisis para

reducir la posible eliminación de fármaco durante el procedimiento¹⁰⁸. Los ajustes de dosis necesarios para el resto de ITIAN se resumen en la tabla 16A,B. En pacientes con IRC estable se deben seguir las recomendaciones de dosificación de tenofovir establecidas en la ficha técnica^{109–111}. Debe tenerse en cuenta que la información disponible sobre la seguridad y la eficacia del tenofovir en pacientes con función renal alterada es muy limitada¹¹². Sólo debe emplearse en pacientes con insuficiencia renal si se considera que los beneficios superan a los posibles riesgos. En general no se recomienda su uso en pacientes con ClCr inferior a 50 ml/min, excepto cuando no existan otras alternativas. En todo caso, en aquellos pacientes en los que el deterioro de la función renal esté directamente relacionado con el tenofovir o se trate de un trastorno agudo, no se recomienda usar este fármaco.

En general, se desaconseja el uso de ITIAN coformulados a dosis fijas (Kivexa[®], Truvada[®], Trizivir[®] y Combivir[®]) en pacientes con ClCr inferior a 50 ml/min. En estos casos deben emplearse los fármacos por separado, y realizar los ajustes correspondientes de la dosis de cada fármaco.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Los ITINN se metabolizan por vía hepática y la excreción por vía renal del principio activo es mínima, por lo que no requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Su eliminación durante la diálisis es también muy escasa dada su alta unión a proteínas^{113–120}.

Inhibidores de la proteasa

Los IP se metabolizan fundamentalmente en el hígado. La excreción urinaria supone alrededor de un 10% del principio activo para el indinavir y de un 7,5% o menos para otros fármacos de esta familia. La mayoría de los IP se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas, lo que impide que se aclaren durante la diálisis^{115–117,121–123}. Ninguno de los IP actualmente disponibles precisa ajuste de dosis en pacientes con IRC^{124,125}.

Inhibidores de la fusión

La enfuvirtida, el único inhibidor de la fusión disponible actualmente, se une fuertemente a proteínas¹²⁶. Su aclaramiento no se altera en pacientes con IRC ni durante la diálisis, por lo que no es necesario realizar ajuste de dosis^{127,128}.

Inhibidores de la integrasa

El metabolismo de los inhibidores de la integrasa es fundamentalmente hepático, con limitada eliminación renal. Datos en voluntarios sanos indican que un 32% del raltegravir se elimina por vía renal, un 9% como fármaco activo y un 23% como metabolito glucuronizado¹²⁹. En un estudio reciente no se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos de raltegravir entre pacientes con IRC (n=10) y sujetos sanos (n=10)¹³⁰. No se recomienda, por tanto, realizar ningún ajuste de dosis. Todavía no se conoce su aclaramiento durante la diálisis, por lo que puede ser conveniente administrar la dosis después de la diálisis (tabla 16A,B)¹²⁹. No se han publicado todavía datos farmacocinéticos del elvitegravir en pacientes con IRC o en diálisis, aunque por su metabolismo fundamentalmente hepático¹³¹ y la escasa eliminación renal de fármaco activo no se espera que sea necesario realizar ajustes importantes en la dosis.

Inhibidores del correceptor CCR5

En la actualidad existen 2 fármacos, el maraviroc (ya comercializado) y el vicriviroc (en fases avanzadas de desarrollo). El maraviroc sufre fundamentalmente metabolismo

Tabla 16A

Fármacos antirretrovirales. Ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Familias	Fármaco	Dosis habitual	Dosis en insuficiencia renal	En hemodiálisis
Inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleósidos	Abacavir	600 mg v.o./od 300 mg v.o./bid	En todos los ClCr No requiere ajuste	No requiere ajuste
Inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos de los nucleósidos	Nevirapina Efavirenz	200 mg v.o./bid 600 mg v.o./od 400 mg v.o./bid	No requiere ajuste No requiere ajuste No requiere ajuste	No requiere ajuste, se recomienda una dosis adicional tras la diálisis
Etravirina				
Inhibidores de la proteasa	Indinavir Saquinavir Nelfinavir Fosamprenavir Ritonavir Lopinavir/ritonavir Atazanavir Tipranavir	800 mg v.o./tid 600 mg v.o./tid 750 mg v.o./tid 1.400 mg v.o./od 700 mg v.o. bid 600 mg v.o./bid 400/100 mg v.o./bid 400 mg v.o./od 500 mg v.o./bid	No requiere ajuste No requiere ajuste	En el caso de atazanavir no potenciado, la exposición se reduce en un 25-40% con hemodiálisis. Se recomienda usarlo potenciado con ritonavir Las concentraciones plasmáticas pueden reducirse. Puede requerir una dosis suplementaria
	Darunavir	600 mg v.o./bid	No requiere ajuste	Las concentraciones plasmáticas pueden reducirse
Inhibidores de la fusión	Enfuvirtida	90 mg s.c./bid	ClCr \geq 35 ml/min: no requiere ajuste	
Inhibidores de la integrasa	Raltegravir	400 mg v.o./bid	No requiere ajuste	Las concentraciones plasmáticas pueden reducirse
Antagonistas correceptor CCR5	Maraviroc	300 mg v.o./bid 150 mg v.o./bid 600 mg v.o./bid	Administrado sin inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, claritromicina, telitromicina, IP potenciados) o coadministrado con tipranavir/ritonavir o fosamprenavir/ritonavir, no requiere ajuste de dosis Administrado con inhibidores potentes del CYP3A, con o sin inductor de CYP3A, como los IP potenciados (excepto tipranavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir), ajustar dosis si ClCr < 80 ml/min: alargar intervalo de bid a od. Administrado con saquinavir/ritonavir ClCr de 50-80 ml/min: 150 mg od ClCr de 30-49 ml/min: 150 mg/ 48 h ClCr < 30 ml/min: 150 mg/72 h	

bid: cada 12 h; ClCr: aclaramiento de creatinina; od: cada 24 h; s.c.: subcutánea; tid: cada 8 h; v.o: vía oral.

Tabla 16B

Fármacos antirretrovirales. Ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Familias/fármacos	Fármaco	Dosis habitual	Dosis en insuficiencia renal	En hemodiálisis	
Inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleósidos/nucleótidos	Zidovudina	300 mg v.o./bid	ClCr \geq 15 ml/min: ClCr < 15 ml/min:	No requiere ajuste 100 mg v.o./tid	100 mg v.o./tid
	Lamivudina	150 mg v.o./bid 300 mg v.o./od	ClCr \geq 50 ml/min:	No requiere ajuste	50 mg v.o. 1. ^a dosis,
			ClCr 30–49 ml/min:	150 mg v.o./od	después 25 mg v.o./od
			ClCr 15–29 ml/min:	150 mg v.o. 1. ^a dosis, después 100 mg v.o./od	
	Estavudina	Peso \geq 60 kg: 40 mg v.o./bid Peso < 60 kg: 30 mg v.o./bid	ClCr 5–14 ml/min	150 mg v.o. 1. ^a dosis, después 50 mg v.o./od	
			ClCr > 50 ml/min	No requiere ajuste	20 mg v.o./od
			ClCr 26–50 ml/min	20 mg v.o./bid	
	Didanosina cápsula entérica	Peso > 60 kg: 400 mg v.o./od Peso < 60 kg: 250 mg v.o./od	ClCr \leq 25 ml/min	20 mg v.o./od	15 mg v.o./od
			ClCr > 50 ml/min	No requiere ajuste	
			ClCr 26–50 ml/min	15 mg v.o./bid	
	Emtricitabina	200 mg v.o./od	ClCr \leq 25 ml/min	15 mg v.o./bid	
			ClCr \geq 60 ml/min	No requiere ajuste	No utilizar
ClCr 30–59 ml/min			125 mg v.o./od		
Tenofovir	300 mg v.o./od	ClCr 10–29 ml/min	125 mg v.o./od		
		ClCr < 10 ml/min	No utilizar		
		ClCr \geq 50 ml/min	No requiere ajuste	200 mg/96 h v.o.	
		ClCr 30–49 ml/min	200 mg/48 h v.o.		
		ClCr 15–29 ml/min	200 mg/72 h v.o.		
		ClCr < 15 ml/min	200 mg/96 h v.o.		
		ClCr \geq 50 ml/min	No requiere ajuste	300 mg/7 días v.o.	
		ClCr 30–49 ml/min	300 mg/48 h v.o.*		
		ClCr 10–29 ml/min	300 mg/72 h v.o.*		

bid: cada 12 h; ClCr: aclaramiento de creatinina; od: cada 24 h; tid: cada 8 h; v.o: vía oral.

* La información disponible sobre el uso tenofovir en pacientes con función renal alterada es limitada. En general no se recomienda su uso en pacientes con ClCr inferior a 50 ml/min, excepto cuando no existan otras alternativas.

hepático a través del CYP3A4. La excreción se realiza fundamentalmente por vía intestinal (76%) y sólo un 25% en orina. El 33% del fármaco excretado es el principio activo sin metabolizar. Aunque no existen datos farmacocinéticos en pacientes con IRC, se han realizado estudios de simulación y en la actualidad sólo se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal que estén recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4, como los IP (excepto tipranavir/ritonavir), ketoconazol, itraconazol, claritromicina y telitromicina. En presencia de estos inhibidores metabólicos, el aclaramiento renal puede llegar a representar hasta el 70% del aclaramiento total de maraviroc y, por tanto, en este caso se puede producir un incremento significativo de la exposición al fármaco¹³² (tabla 16A,B).

Fármacos no antirretrovirales

Fármacos para el tratamiento o la profilaxis de infecciones y tumores asociados a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Muchos de estos fármacos precisan ajustes de dosis (p. ej., aciclovir o ganciclovir) o son nefrotóxicos (p. ej., foscarnet, anfotericina, sulfamidas), por lo que se deben emplear con gran precaución en pacientes con insuficiencia renal, ajustar cuidadosamente su dosis y vigilar estrechamente la evolución de la función renal durante su uso. En la tabla 17 se presentan los ajustes de dosis necesarios en función del ClCr de los antivirales, antibacterianos y antifúngicos de mayor uso en estos pacientes. Las necesidades de ajuste de dosis de los fármacos antineoplásicos deben consultarse en fuentes acreditadas¹³³.

Fármacos para el tratamiento de la coinfección por el virus de la hepatitis C

El aclaramiento renal de la molécula de peginterferón α -2a es escaso y la farmacocinética se modifica únicamente en pacientes con ClCr inferior a 20 ml/min, con IRC o en diálisis, donde se produce una reducción del aclaramiento de un 25–45% y se recomienda disminuir la dosis¹³⁴. En el caso del peginterferón α -2b, su exposición aumenta en pacientes con insuficiencia renal y las dosis se deberían reducir un 50% en casos de IRC avanzada (ClCr < 30 ml/min) y un 25% en casos de IRC moderada (ClCr < 60 ml/min)¹³⁵. La ribavirina se excreta fundamentalmente por vía renal y, en los pacientes con insuficiencia renal, se han descrito episodios de hemólisis grave. En la ficha técnica se especifica que no debe administrarse a los pacientes con creatinina sérica por encima de 2,0 mg/dl o ClCr inferior a 50 ml/min¹³⁶, aunque algunos expertos consideran que podría emplearse bajo estrecha vigilancia¹³⁷.

Fármacos para el tratamiento de las alteraciones metabólicas

Tratamiento hipolipidemiante

La K/DOQI publicó en 2003 un documento de consenso para el tratamiento de la dislipidemia en pacientes con insuficiencia renal¹³⁸, recientemente revisado¹³⁹.

Es importante conocer los ajustes de dosis y las interacciones más relevantes de los fármacos^{140,141}. Los fibratos se deben emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal y, cuando se usen, se recomienda ajustar la dosis a la función renal, reducir el ejercicio físico y evitar la combinación con estatinas

Tabla 17
Fármacos antimicrobianos. Ajuste de dosis en insuficiencia renal

Fármaco	Dosis habitual	Dosis en insuficiencia renal	En hemodiálisis	
Aciclovir	200–800 mg 5 veces al día v.o.	ClCr > 50 ml/min	200–800 mg v.o. 5 veces al día;	
	5–12,4 mg/kg i.v./tid	ClCr 50–30 ml/min	5–12,4 mg/kg i.v./tid	
		ClCr 10–29 ml/min	200–800 mg v.o./6h;	
		ClCr < 10 ml/min	5–12,4 mg/kg i.v./bid 200–800 mg v.o./bid; 5–12,4 mg/kg i.v./od 200–800 mg v.o./bid; 2,5–6 mg/kg i.v./od	
Dar una dosis adicional tras la diálisis				
Adefovir	10 mg v.o./od	ClCr 20–59 ml/min ClCr 10–19 ml/min	10 mg v.o./48h 10 mg v.o./72h	10 mg cada 7 días tras la diálisis
Anfotericina B desoxicolato	20–50 mg i.v./od	ClCr > 50 ml/min ClCr 10–50 ml/min ClCr < 10 ml/min	20–50 mg i.v./od 20–50 mg i.v./od 20–50 mg i.v./24 h–36h	20–50 mg i.v./od
Anfotericina B en dispersión coloidal	3–6 mg/kg i.v./od	ClCr > 50 ml/min ClCr 10–50 ml/min ClCr < 10 ml/min	3–6 mg/kg i.v./od 3–6 mg/kg i.v./od 3–6 mg/kg i.v./24–36 h	3–6 mg/kg i.v./od
Anfotericina B en complejo lipídico	5 mg/kg i.v./od	ClCr > 50 ml/min ClCr 10–50 ml/min ClCr < 10 ml/min	5 mg/kg i.v./od 5 mg/kg i.v./od 5 mg/kg i.v./24–36 h	5 mg/kg i.v./od
Anfotericina B liposomal	3–5 mg/kg i.v./od	ClCr > 50 ml/min ClCr 10–50 ml/min ClCr < 10 ml/min	3–5 mg/kg i.v./od 3–5 mg/kg i.v./od 3–5 mg/kg i.v./24–36 h	3–5 mg/kg i.v./od
Cidofovir	5 mg/kg i.v./15 días (con probenecid e hidratación)	↑ niveles de creatinina 0,3–0,4 respecto al valor basal ↑ niveles de creatinina ≥ 0,5 respecto al valor basal o aparición de proteinuria de grado 3+ Niveles de creatinina basal > 1,5; ClCr ≤ 55 ml/min, o proteinuria de grado ≥ 2+	3 mg/kg i.v./15 días (con probenecid e hidratación) Retirar	
Ciprofloxacino	500–750 mg v.o./bid	ClCr > 30	No requiere ajuste	250–500 mg v.o. tras la diálisis
	200–400 mg i.v./bid	ClCr 10–30 ml/min	500–750 mg v.o./od; 200–400 mg i.v./bid	200 mg i.v. tras la diálisis
		ClCr < 10 ml/min	500 mg v.o./od; 200 mg i.v./od	
Claritromicina	500 mg v.o./bid	ClCr < 30 ml/min	Reducir la dosis a la mitad o doblar el intervalo	
Etambutol	15–25 mg/kg v.o./od	ClCr 10–50 ml/min ClCr < 10 ml/min	15–25 mg/kg v.o./24–36 h 15–25 mg/kg v.o./48h	
Famciclovir	250–500 mg v.o./bid	ClCr 20–39 ml/min ClCr < 20 ml/min	125–250 mg v.o./bid 125–250 mg v.o./od	125 mg v.o. tras la diálisis
Fluconazol	50–400 mg v.o. o i.v./od	ClCr < 50 ml/min	Mitad de dosis (ya sea por v.o. o i.v.)	Una dosis completa tras la diálisis
Foscarnet	90–120 mg/kg i.v./od	ClCr > 1,4 ml/min por kg peso	Dosis bajas: 90 mg/kg i.v./od Dosis altas: 120 mg/kg i.v./od	
		ClCr 1,0–1,4 ml/min por kg peso	Dosis bajas: 70 mg/kg i.v./od Dosis altas: 90 mg/kg i.v./od	
		ClCr 0,8–1,0 ml/min por kg peso	Dosis bajas: 50 mg/kg i.v./od Dosis altas: 65 mg/kg i.v./od	
		ClCr 0,6–0,8 ml/min por kg peso	Dosis bajas: 80 mg/kg i.v./48 h Dosis altas: 104 mg/kg i.v./48 h	
		ClCr 0,5–0,6 ml/min por kg peso	Dosis bajas: 60 mg/kg i.v./48 h Dosis altas: 80 mg/kg i.v./48 h	
		ClCr 0,5–0,4 ml/min por kg de peso	Dosis bajas: 50 mg/kg i.v./48 h Dosis altas: 65 mg/kg i.v./48 h	
Ganciclovir	5 mg/kg i.v./od o 6 mg/kg i.v./od 5 días a la semana	ClCr < 0,4 ml/mg por kg peso	No recomendado	
		ClCr 50–69 ml/min	2,5 mg/kg i.v./24 h	
		ClCr 25–49 ml/min	1,25 mg/kg i.v./24 h	
		ClCr 10–24 ml/min ClCr < 10 ml/min	0,625 mg/kg i.v./ 24 h 0,625 mg/kg i.v./3 veces a la semana	
Isoniacida	300 mg v.o./od			Dosis adicional tras la diálisis
Levofloxacino	250–500 mg v.o./od	ClCr 50–20 ml/min	500 mg v.o. dosis de carga, después 250 mg v.o./od	No dar dosis adicional después de la diálisis
	Las dosis i.v. serían equivalentes	ClCr 19–10 ml/min	500 mg v.o. dosis de carga, después 250 mg v.o./48 h	
Pentamidina	4 mg/kg i.v./od	ClCr 10–50 ml/min ClCr < 10 ml/min	4 mg/kg i.v./od 4 mg/kg i.v./24 h–36 h	
Pirazinamida	25–30 mg/kg v.o./od	ClCr < 10 ml/min	50–100% de dosis completa/od	25–30 mg/kg v.o. después de la diálisis

Tabla 17 (continuación)

Fármaco	Dosis habitual	Dosis en insuficiencia renal	En hemodiálisis
Rifampicina	600 mg v.o./od	ClCr 10–50 ml/min	50–100% de dosis completa
Trimetoprim-sulfametoxazol	Dosis para profilaxis de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> un comprimido de doble dosis v.o./od un comprimido de doble dosis v.o./3 veces semana un comprimido de dosis habitual v.o./od	ClCr < 10 ml/min	50–100% de dosis completa
		ClCr 15–30 ml/min	Mitad de dosis
Valaciclovir	500 mg–1 g v.o./tid	ClCr < 15 ml/min	Mitad de dosis o uso de fármacos alternativos
		ClCr 10–50 ml/min	3–5 mg/kg i.v./bid (de trimetoprim)
	Dosis para tratamiento de la neumonía por <i>P. jirovecii</i> 3–5 mg/kg i.v./6–8 h (de trimetoprim)	ClCr < 10 ml/min	3–5 mg/kg i.v./od (de trimetoprim)
		ClCr ≥ 30 ml/min	500 mg–1 g v.o./tid
		ClCr < 30 ml/min	500 mg c/24–48 h

bid: cada 12 h; ClCr: aclaramiento de creatinina; i.v.: intravenosa; od: cada 24 h; tid: cada 8 h; v.o.: vía oral.

para reducir el riesgo de miositis y rabdomiólisis¹⁴⁰. Las estatinas se eliminan fundamentalmente por metabolismo hepático. Todas, excepto la pravastatina, se metabolizan por el complejo enzimático del CYP, especialmente la isoenzima CYP3A4, lo que da lugar a una serie de interacciones con otras medicaciones que se usan habitualmente en estos pacientes (ciclosporina A, tacrolimus, antifúngicos azólicos, macrólidos, fibratos, derivados del ácido nicotínico, IP y warfarina).

Los escasos estudios realizados no indican que exista la necesidad de realizar ajustes de dosis de las estatinas en pacientes con IRC¹⁴², pero las compañías farmacéuticas que las comercializan recomiendan iniciar el tratamiento con dosis bajas en esta situación y aumentar las dosis con precaución. Se recomienda monitorizar los niveles de CPK y de las enzimas hepáticas para controlar la toxicidad. Estas recomendaciones son especialmente importantes si el paciente toma ciclosporina o tacrolimus.

Insulina e hipoglucemiantes orales

Existe cierta controversia sobre el tipo de insulina que debe utilizarse en caso de IRC; algunos expertos recomiendan no utilizar preparados de larga duración mientras que otros lo aconsejan^{143,144}. Debe tenerse en cuenta que el aclaramiento de insulina puede reducirse y puede haber un aumento de las necesidades, lo que obliga a ser cuidadosos con las dosis y a realizar controles muy frecuentes de la glucemia.

La metformina se elimina sin metabolizar prácticamente en su totalidad por vía urinaria, por lo que se debe usar con suma precaución en pacientes con IRC, comenzar con dosis bajas y vigilar estrechamente la respuesta del paciente y la tolerancia ante los incrementos. De especial relevancia es el mayor riesgo de acidosis láctica en estos pacientes, sobre todo si concurren otros factores de riesgo. No se recomienda su utilización en varones con creatinina superior a 1,5 mg/dl ni en mujeres con creatinina superior a 1,4 mg/dl¹⁴⁵.

El aclaramiento de las sulfonilureas y sus metabolitos se realiza fundamentalmente por vía renal, y se han descrito episodios graves de hipoglucemia en pacientes con IRC terminal en hemodiálisis¹⁴⁶, por lo que en pacientes con estadios 3–5 de IRC (ClCr < 60 ml/min) deben evitarse. Algunas sulfonilureas de segunda generación, como la gliquidona o la glipizida, se pueden usar con seguridad en pacientes con IRC, ya que sus metabolitos son inactivos y existe poco riesgo de desarrollo de hipoglucemia¹⁴⁷.

Las tiazolidinedionas se metabolizan por vía hepática y se ha demostrado que son efectivas en pacientes con IRC, incluidos

los tratados con hemodiálisis^{148–151} y los que reciben trasplante renal¹⁵¹, y no se asocian a un mayor riesgo de hipoglucemia.

Fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial

Los fármacos de elección en los pacientes con IRC son los bloqueantes del sistema renina-angiotensina, aunque en muchos pacientes puede ser necesario utilizar también diuréticos, betabloqueantes y antagonistas del calcio. Deben recordarse las potenciales interacciones de los antagonistas del calcio con los IP con riesgo de hipotensión y alteraciones de la conducción¹⁵². Los diuréticos tiazídicos deben evitarse si la creatinina sérica es superior a 2,5 mg/dl o si el ClCr es inferior a 30 ml/min. Los diuréticos de asa se utilizan a menudo en pacientes con IRC e HTA no complicada. Se deben evitar los diuréticos ahorradores de potasio en pacientes con IRC grave por el riesgo de hiperpotasemia. Los betabloqueantes hidrofílicos, los antagonistas del calcio y los alfabloqueantes no precisan ajuste de dosis.

Recomendaciones generales sobre el uso de fármacos en pacientes con infección por el VIH que presentan insuficiencia renal o reciben tratamiento renal sustitutivo con diálisis:

- En los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal se recomienda vigilar estrechamente la función renal y evitar los fármacos nefrotóxicos (A-III).
- En los pacientes con IRC avanzada se debe realizar el ajuste de dosis recomendado por las fichas técnicas de cada medicamento teniendo en cuenta las posibles interacciones entre los diferentes fármacos, más frecuentes y peligrosas en esta situación (A-II).
- Es necesario ajustar las dosis de los inhibidores de la ITIAN, excepto en el caso del abacavir (A-II).
- No se requiere ajuste de dosis para los ITINN, para los IP, para enfuvirtide ni para raltegravir (A-II).
- El maraviroc requiere ajuste de dosis si se emplea en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, como los IP (excepto tipranavir/ritonavir), ketoconazol, itraconazol, claritromicina y telitromicina (A-II).
- Se desaconseja el uso de coformulaciones de fármacos anti-retrovirales en pacientes con insuficiencia renal significativa. En estos casos deben emplearse los fármacos por separado y realizar los ajustes correspondientes de la dosis de cada fármaco (A-III).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

A los Drs. J.C. Trullas, F. Cofán y J.E. Losa por sus valiosas aportaciones.

Miembros del Panel de expertos de GESIDA y PNS

Todos los miembros de este Panel son autores del artículo.

Coordinadores

Félix Gutiérrez, Hospital General Universitario de Elche, Alicante.

Rosa Polo, Secretaría del Plan Nacional del Sida, Ministerio de Sanidad y Política Social, Madrid.

Redactores

Auxiliadora Mazuecos, Hospital Puerta del Mar, Cádiz.
 Fernando Lozano, Hospital Universitario de Valme, Sevilla.
 Manuel Praga, Hospital 12 de Octubre, Madrid.
 Guillermina Barril, Hospital de la Princesa, Madrid.
 José Antonio Iribarren, Hospital de Donostia.
 José Sanz, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares.
 María Jesús Pérez Elías, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.
 María José Galindo, Hospital Clínico Universitario, Valencia.
 Piedad Arazo, Hospital Miguel Servet, Zaragoza.
 Xavier Fulladosa, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona.

Revisores

Carlos Quereda, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.
 Celia Miralles, Hospital Xeral de Vigo, Pontevedra.
 Esteban Martínez, Hospital Clinic, Barcelona.
 Hernando Knobel, Hospital del Mar, Barcelona.
 Jesús Sanz, Hospital de la Princesa, Madrid.
 Juan Miguel Santamaría, Hospital de Basurto, Bilbao.
 José López-Aldeguer, Hospital La Fe, Valencia.
 José M. Miró, Hospital Clinic, Barcelona.
 Miguel Cervero, Hospital de Leganés, Madrid.
 Pere Domingo, Hospital San Pau, Barcelona.
 Rosario Palacios, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga.

Bibliografía

- Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, Klotman ME, Winston JA, Klotman PE. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2412–20.
- Rao TK, Friedman EA, Nicastrì AD. The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1987;316:1062–8.
- Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Gooze L, et al. Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1199–206.
- Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: An urban epidemic. *AIDS.* 2007;21:2101–3.
- Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2007;21:1119–27.
- Szczech LA, Gange SJ, Van der HC, Bartlett JA, Young M, Cohen MH, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int.* 2002;61:195–202.
- Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola JA, Van der HC, Sidney S, et al. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS.* 2007;21:1003–9.
- Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: Risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS.* 2006;20:561–5.
- Franceschini N, Napravnik S, Eron Jr JJ, Szczech LA, Finn WF. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int.* 2005;67:1526–31.
- Selik RM, Byers Jr RH, Dworkin MS. Trends in diseases reported on US death certificates that mentioned HIV infection, 1987–1999. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:378–87.
- Palella Jr FJ, Baker RK, Mooman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, et al. 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;43:27–34.
- Lucas GM, Mehta SH, Atta MG, Kirk GD, Galai N, Vlahov D, et al. End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS.* 2007;21:2435–43.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137–47.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1–266.
- 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;35:884–8.
- Izzedine H, Baumelou A, Deray G. Acute renal failure in HIV patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2757–62.
- Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA, Carpenter CC, Rompalo AM, et al. Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;32:203–9.
- Roling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1488–95.
- Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, et al. Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med.* 2005;165:1179–84.
- Seaberg EC, Munoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, et al. Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS.* 2005;19:953–60.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:804–17.
- Franceschini N, Napravnik S, Finn WF, Szczech LA, Eron Jr JJ. Immunosuppression, hepatitis C infection, and acute renal failure in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42:368–72.
- Heffelfinger J, Hanson D, Voetsch A, McNaghten A, Sullivan P. Renal Impairment Associated with the Use of Tenofovir. 13th Conference On Retroviruses and Opportunistic Infections; 2006 Feb 5–8; Denver, Colorado, EE.UU.
- Gupta SK, Mamlin BW, Johnson CS, Dollins MD, Topf JM, Dube MP. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol.* 2004;61:1–6.
- Sorli ML, Guelar A, Montero M, González A, Rodríguez E, Knobel H. Chronic kidney disease prevalence and risk factors among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48:506–8.
- Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci.* 2008;335:89–94.
- Cheng JT, Anderson Jr HL, Markowitz GS, Appel GB, Pogue VA, D'Agati VD. Hepatitis C virus-associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:1566–74.
- Herman ES, Klotman PE. HIV-associated nephropathy: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Semin Nephrol.* 2003;23:200–8.
- Humphreys MH. Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1995;48:311–20.
- D'Agati V, Appel GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8:138–52.
- Glasscock RJ, Cohen AH, Danovitch G, Parsa KP. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the kidney. *Ann Intern Med.* 1990;112:35–49.
- Laradi A, Mallet A, Beaufile H, Allouache M, Martinez F. HIV-associated nephropathy: Outcome and prognosis factors. Groupe d' Etudes Nephrologiques d'Ile de France. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:2327–35.
- D'Agati V, Appel GB. Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol.* 1998;18:406–21.
- Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: A 12-year cohort study. *AIDS.* 2004;18:541–6.
- Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC, Keay S, Ramos E. HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet.* 1998;352:783–4.
- 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;21:2809–13.

37. 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;64:1462–71.
38. Smith MC, Pawar R, Carey JT, Graham Jr. RC, Jacobs GH, Menon A, et al. Effect of corticosteroid therapy on human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med.* 1994;97:145–51.
39. Nochy D, Glotz D, Dosquet P, Pruna A, Guettier C, Weiss L, et al. Renal disease associated with HIV infection: A multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8:11–9.
40. Gutiérrez E, Morales E, Gutiérrez ME, Manzanares MJ, Rosello G, Merida E, et al. Glomerulopathies associated to HIV infection: A Spanish perspective. *Nefrologia.* 2007;27:439–47.
41. Morales E, Alegre R, Herrero JC, Morales JM, Ortuno T, Praga M. Hepatitis-C-virus-associated cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis in patients infected by HIV. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:1980–4.
42. Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2006;69:436–9.
43. Masia-Canuto M, Bernal-Morell E, Gutiérrez-Rodero F. Lipid alterations and cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24:637–48.
44. Szczec LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R, et al. The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int.* 2004;66:1145–52.
45. Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV-associated renal diseases: Current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int.* 2003;63:1618–31.
46. Alpers CE. Light at the end of the TUNEL: HIV-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int.* 2003;63:385–96.
47. Gadallah MF, El-Shahawy MA, Campese VM, Todd JR, King JW. Disparate prognosis of thrombotic microangiopathy in HIV-infected patients with and without AIDS. *Am J Nephrol.* 1996;16:446–50.
48. Peraldi MN, Maslo C, Akposso K, Mougnot B, Rondeau E, Sraer JD. Acute renal failure in the course of HIV infection: A single-institution retrospective study of ninety-two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1578–85.
49. Fine DM, Fogo AB, Alpers CE. Thrombotic microangiopathy and other glomerular disorders in the HIV-infected patient. *Semin Nephrol.* 2008;28:545–55.
50. Gerntholtz TE, Goetsch SJ, Katz I. HIV-related nephropathy: A South African perspective. *Kidney Int.* 2006;69:1885–91.
51. Morales E, Gutiérrez-Solis E, Gutiérrez E, González R, Martínez MA, Praga M. Malignant hypertension in HIV-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3901–7.
52. Clarke BL, Wynne AG, Wilson DM, Fitzpatrick LA. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: Clinical and diagnostic features. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43:479–90.
53. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:292–309.
54. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: Review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS.* 2008;22:99–103.
55. James CW, Steinhaus MC, Szabo S, Dressier RM. Tenofovir-related nephrotoxicity: Case report and review of the literature. *Pharmacotherapy.* 2004;24:415–8.
56. Nelson M, Azwa A, Sokwala A, Harania RS, Stebbing J. Fanconi syndrome and lactic acidosis associated with stavudine and lamivudine therapy. *AIDS.* 2008;22:1374–6.
57. D'Ythurbide G, Goujard C, Mechai F, Blanc A, Charpentier B, Snanoudj R. Fanconi syndrome and nephrogenic diabetes insipidus associated with didanosine therapy in HIV infection: A case report and literature review. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:3656–9.
58. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: The first 4 years. *AIDS.* 2007;21:1273–81.
59. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis.* 2008;197:102–8.
60. Padilla S, Gutiérrez F, Masía M, Cánovas V, Orozco C. Low frequency of renal function impairment during 1-year therapy with tenofovir-containing regimens in the real-world scenario: A case-control study. *AIDS Patient Care STD.* 2005;19:421–4.
61. Crane HM, Kestenbaum B, Harrington RD, Kitahata MM. Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir. *AIDS.* 2007;21:1431–9.
62. Masia M, Gutiérrez F, Padilla S, Ramos JM, Pascual J. Severe toxicity associated with the combination of tenofovir and didanosine: Case report and review. *Int J STD AIDS.* 2005;16:646–8.
63. Kiser JJ, Carten ML, Aquilante CL, Anderson PL, Wolfe P, King TM, et al. The effect of lopinavir/ritonavir on the renal clearance of tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;83:265–72.
64. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvalle C, Domínguez S, Ghosn J, et al. Association between ABC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis.* 2006;194:1481–91.
65. Kiser JJ, Aquilante CL, Anderson PL, King TM, Carten ML, Fletcher CV. Clinical and genetic determinants of intracellular tenofovir diphosphate concentrations in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:298–303.
66. Rodríguez Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, et al. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: A pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis.* 2009;48:e108–16.
67. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41.
68. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med.* 1999;130:461–70.
69. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145:247–54.
70. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension.* 2003;42:1050–65.
71. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296–305.
72. Coresh J, Astor B, Sarnak MJ. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13:73–81.
73. Day SL, Leake Date HA, Bannister A, Hankins M, Fisher M. Serum hypophosphatemia in tenofovir disoproxil fumarate recipients is multifactorial in origin, questioning the utility of its monitoring in clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:301–4.
74. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med.* 1983;309:1543–6.
75. Amanzadeh J, Reilly Jr JF. Hypophosphatemia: An evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006;2:136–48.
76. Isnard BC, Du Montcel ST, Fonfrede M, Jaudon MC, Thibault V, Carcelain G, et al. Changing electrolyte and acido-basic profile in HIV-infected patients in the HAART era. *Nephron Physiol.* 2006;103:131–8.
77. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659–63.
78. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: A patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139:244–52.
79. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004;43:S1–290.
80. Mandayam S, Ahuja TS. Dialyzing a patient with human immunodeficiency virus infection: What a nephrologist needs to know. *Am J Nephrol.* 2004;24:511–21.
81. European best practice guidelines for haemodialysis. Section VI. Haemodialysis-associated infection. *Nephrol Dial Transplant.* 2002; 17: 72–87.
82. Tourret J, Tostivint I, Du Montcel ST, Bragg-Gresham J, Karie S, Vigneau C, et al. Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1241–7.
83. Roland ME, Barin B, Carlson L, Frassetto LA, Terrault NA, Hirose R, et al. HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant.* 2008;8:355–65.
84. Rivera GM, Merino Rivas JL, Arcon Garcelan MC, Galeano AC, Manuel O, Teruel Briones JL, et al. Outcome of HIV-infected patients of peritoneal dialysis: Experience in a center and literature review. *Nefrologia.* 2008;28:505–10.
85. Lucas C, Carrera F, Jorge C, Boquinhas H, Pais MJ. Effectiveness of weekly darbepoetin alfa in the treatment of anaemia of HIV-infected haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:3202–6.
86. Oberai PC, Dalal D, Zhang L, Wang C, Eustace J, Parekh RS. Incidence of atherosclerotic cardiovascular disease among HIV patients receiving dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:848–55.
87. Barril G, Trullas JC, González-Parra E, Moreno A, Bergada E, Jofré R, et al. Prevalence of HIV-1-infection in dialysis units in Spain and potential candidates for renal transplantation: Results of a Spanish survey. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:335–9.
88. 2008 prevention of opportunistic infections in HIV-infected adolescents and adults guidelines. Recommendations of GESIDA/National AIDS Plan AIDS Study Group (GESIDA) and National AIDS Plan. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:437–64.
89. Trullas JC, Miro JM, Barril G, Ros S, Burgos FJ, Moreno A, et al. Renal transplantation in patients with HIV infection. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:363–74.
90. Miro JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:353–62.
91. Kuo PC, Stock PG. Transplantation in the HIV+ patient. *Am J Transplant.* 2001;1:13–7.

92. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation.* 2003;75:425–9.
93. Abbott KC, Swanson SJ, Agodoa LY, Kimmel PL. Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1633–9.
94. Qiu J, Terasaki PI, Waki K, Cai J, Gjertson DW. HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation.* 2006;81:1658–61.
95. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, et al. Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2007;7:2816–20.
96. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 1997;29:608–14.
97. Gruber SA, Doshi MD, Cincotta E, Brown KL, Singh A, Morawski K, et al. Preliminary experience with renal transplantation in HIV+ recipients: Low acute rejection and infection rates. *Transplantation.* 2008;86:269–74.
98. Carter JT, Melcher ML, Carlson LL, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated Cd4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2006;6:753–60.
99. Trullas JC, Cofan F, Cocchi S, Cervera C, Linares L, Agüero F, et al. Effect of thymoglobulin induction on HIV-infected renal transplant recipients: Differences between HIV-positive and HIV-negative patients. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2007;23:1161–5.
100. Szczech LA, Kalayjian R, Rodríguez R, Gupta S, Coladonato J, Winston J. The clinical characteristics and antiretroviral dosing patterns of HIV-infected patients receiving dialysis. *Kidney Int.* 2003;63:2295–301.
101. Zerit, Package Insert (Rev September 2007).
102. Grasela DM, Stoltz RR, Barry M, Bone M, Mangold B, O'Grady P, et al. Pharmacokinetics of single-dose oral stavudine in subjects with renal impairment and in subjects requiring hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2149–53.
103. Knupp CA, Hak LJ, Coakley DF, Falk RJ, Wagner BE, Raasch RH, et al. Disposition of didanosine in HIV-seropositive patients with normal renal function or chronic renal failure: Influence of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther.* 1996;60:535–42.
104. Singlas E, Taburet AM, Borsa LF, Parent de Curzon O, Sobel A, Chauveau P, et al. Didanosine pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function: Influence of hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1519–24.
105. Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, Mercie P, Dupon M, Gemain MC, et al. Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: A case-control study. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1324–8.
106. Masiá M, Gutiérrez F, Padilla S, Ramos JM, Pascua J. Didanosine-associated toxicity: a predictable complication of therapy with tenofovir and Didanosine? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35:427–8.
107. Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. An appraisal of antiretroviral drugs in hemodialysis. *Kidney Int.* 2001;60:821–30.
108. Izzedine H, Launay-Vacher V, Aymard G, Legrand M, Deray G. Pharmacokinetics of abacavir in HIV-1-infected patients with impaired renal function. *Nephron.* 2001;89:62–7.
109. Kearney BP, Yale K, Shah J, Zhong L, Flaherty JF. Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45:1115–24.
110. Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V, Aymard G, Duvivier C, Deray G. Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1931–3.
111. Tenofovir, Package Insert (Rev September 2007).
112. Jao J, Wyatt CM. Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010;17:72–82.
113. Smith PF, DiCenzo R, Morse GD. Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:893–905.
114. Izzedine H, Launay-Vacher V, Aymard G, Legrand M, Deray G. Pharmacokinetic of nevirapine in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:192–3.
115. Taburet AM, Gerard L, Legrand M, Aymard G, Berthelot JM. Antiretroviral drug removal by haemodialysis. *AIDS.* 2000;14:902–3.
116. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Pharmacokinetics of ritonavir and nevirapine in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:643.
117. Taylor S, Little J, Halifax K, Drake S, Back D. Pharmacokinetics of nelfinavir and nevirapine in a patient with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Antimicrob Chemother.* 2000;45:716–7.
118. Gill MJ, Ostrop NJ, Fiske WD, Brennan JM. Efavirenz dosing in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *AIDS.* 2000;14:1062–4.
119. Izzedine H, Aymard G, Launay-Vacher V, Hamani A, Deray G. Pharmacokinetics of efavirenz in a patient on maintenance haemodialysis. *AIDS.* 2000;14:618–9.
120. Barry M, Gibbons S, Back D, Mulcahy F. Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32:194–209.
121. Izzedine H, Aymard G, Hamani A, Launay-Vacher V, Deray G. Indinavir pharmacokinetics in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15:1102–3.
122. Izzedine H, Launay-Vacher V, Peytavin G, Valantin MA, Deray G. Atazanavir: A novel inhibitor of HIV-protease in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20:852–3.
123. Agarwala S, Eley T, Child M, Wang Y, Persson A, Filoramo D. Pharmacokinetics of atazanavir in severely renally impaired subjects including those on hemodialysis. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 2007 Apr 16–18; Budapest, Hungary.
124. Giguère P, La Porte C, Zhang G, Cameron B. Pharmacokinetics of darunavir, etravirine and raltegravir in an HIV-infected patient on haemodialysis. *AIDS.* 2007;21:740–2.
125. Prezista, Package Insert (Rev February 2007).
126. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, Salgo M, Buss N. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44:175–86.
127. Leen C, Wat C, Nieforth K. Pharmacokinetics of enfuvirtide in a patient with impaired renal function. *Clin Infect Dis.* 2004;39:e119–21.
128. Tebas P, Bellos N, Lucasti C, Richmond G, Godofsky E, Patel I, et al. Enfuvirtide does not require dose adjustment in patients with chronic kidney failure: Results of a pharmacokinetic study of enfuvirtide in HIV-1-infected patients with impaired kidney function. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:342–5.
129. Raltegravir, Package Insert (Rev May 2009).
130. Iwamoto M, Hanley WD, Petry AS, Friedman EJ, Kost JT, Breidinger SA, et al. Lack of a clinically important effect of moderate hepatic insufficiency and severe renal insufficiency on raltegravir pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:1747–52.
131. DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Cohen C, Hawkins T, Ruane P, et al. Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43:1–5.
132. Maraviroc, Package Insert (Rev February 2008).
133. Kintzel PE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination: Dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev.* 1995;21:33–64.
134. European Medicines Agency (EMA) 2005. European public assessment report on Pegasys (Rev 2) [consultado [16/04/2007]. 2007.
135. European Medicines Agency (EMA) 2005. European public assessment report on PegIntron (Rev 5) [consultado [16/06/07]. 2009.
136. Copegus, Package Insert (Rev September 2007).
137. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1559–85.
138. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1–91.
139. Nogueira J, Weir M. The unique character of cardiovascular disease in chronic kidney disease and its implications for treatment with lipid-lowering drugs. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:766–85.
140. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32:S142–56.
141. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm Jr. R, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: A report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant.* 2004;4:13–53.
142. Stern RH, Yang BB, Horton M, Moore S, Abel RB, Olson SC. Renal dysfunction does not alter the pharmacokinetics or LDL-cholesterol reduction of atorvastatin. *J Clin Pharmacol.* 1997;37:816–9.
143. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial.* 2004;17:365–70.
144. Rave K, Heise T, Pflutzner A, Heinemann L, Sawicki PT. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2001;24:886–90.
145. Glucophage Package Insert (Rev June 2001).
146. Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CM. Prolonged sulfonyleurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:500–5.
147. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:S12–54.
148. Thompson-Culkin K, Zussman B, Miller AK, Freed MI. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with end-stage renal disease. *J Int Med Res.* 2002;30:391–9.
149. Chapelsky MC, Thompson-Culkin K, Miller AK, Sack M, Blum R, Freed MI. Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:252–9.
150. Mohideen P, Bornemann M, Sugihara J, Genadio V, Sugihara V, Arakaki R. The metabolic effects of troglitazone in patients with diabetes and end-stage renal disease. *Endocrine.* 2005;28:181–6.
151. Villanueva G, Baldwin D. Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation.* 2005;80:1402–5.
152. Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Hall S, et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:143–53.