

# **Documento de consenso sobre la evaluación y manejo de la afectación renal en pacientes con infección por el**

## **VIH**

Julio 2014

**Autores:** Panel de Expertos del Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA), la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC).

### **Correspondencia:**

Dr. Félix Gutiérrez. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Elche, Universidad Miguel Hernández, Alicante. [gutierrez\\_fel@gva.es](mailto:gutierrez_fel@gva.es)

Dr José Luis Górriz. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr Peset. Valencia. [jlgorriz@senefro.org](mailto:jlgorriz@senefro.org)

## Autoría y Filiaciones para las páginas Web de la SEN, GESIDA-SEIMC y SEQC.

### **Panel (orden alfabético):**

#### **Coordinadores:**

##### **José Luis Górriz**

*Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.*

##### **Félix Gutiérrez**

*Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Elche,  
Alicante.*

##### **José M. Miró**

*Servicio de Enfermedades infecciosas  
Hospital Clínic – IDIBAPS. Universidad de Barcelona, Barcelona.*

#### **Redactor General**

##### **Joan C. Trullas**

*Servicio de Medicina Interna  
Hospital Sant Jaume, Olot (Girona). Universitat de Girona, Girona.*

#### **Expertos de GESIDA (por orden alfabético)**

##### **Piedad Arazo**

*Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Miguel Servet,  
Zaragoza*

##### **José R. Arribas**

*Unidad de VIH-SIDA.  
Hospital Universitario La Paz, IdiPAZ, Madrid*

##### **Miguel Cervero**

*Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid.*

##### **Pere Domingo**

*Sección de VIH-SIDA.  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona,  
Barcelona.*

##### **Vicente Estrada**

*Unidad de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Clínico San Carlos, Madrid.*

##### **María José Galindo**

*Unidad de Enfermedades Infecciosas.*

*Hospital Clínico Universitario. Valencia*

**Félix Gutiérrez**

*Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital General Universitario de Elche, Alicante.*

**José Antonio Iribarren**

*Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario Donostia, San Sebastián.*

**Hernando Knobel**

*Unidad de VIH.  
Hospital Universitario Nuestra Señora del Mar, Barcelona.*

**José López-Aldeguer**

*Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario La Fe-IISLaFe, Valencia.*

**Fernando Lozano**

*Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla*

**Esteban Martínez**

*Servicio de Enfermedades infecciosas  
Hospital Clínic – IDIBAPS. Universidad de Barcelona, Barcelona.*

**Celia Miralles**

*Unidad de VIH.  
Hospital Universitario Xeral, Vigo.*

**José M. Miró**

*Servicio de Enfermedades infecciosas.  
Hospital Clínic – IDIBAPS. Universidad de Barcelona, Barcelona.*

**Eugenia Negrodo**

*Fundación de la Lluita contra la Sida  
Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.*

**María Jesús Pérez-Elías**

*Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid.*

**Rosario Palacios**

*Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga*

**Joaquín Portilla**

*Unidad Enfermedades Infecciosas  
Hospital General Universitario de Alicante, Alicante  
Universidad Miguel Hernández, Alicante*

**Antonio Rivero**

*Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.*

**Juan M. Santamaría**

*Servicio de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital de Basurto, Bilbao.*

**Jesús Sanz**

*Unidad de Enfermedades Infecciosas  
Hospital Universitario de la Princesa, Madrid.*

**José Sanz**

*Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.*

**Joan C. Trullàs**

*Servicio de Medicina Interna  
Hospital Sant Jaume, Olot (Girona). Universitat de Girona, Girona.*

**Expertos de la S.E.N. (por orden alfabético)**

**Guillermina Barril**

*Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.*

**Frederic Cofán**

*Servicio de Nefrología  
Hospital Clínic – IDIBAPS. Universidad de Barcelona, Barcelona.*

**Xavier Fulladosa**

*Servicio de Nefrología  
Hospital Universitari de Bellvitge – IDIBELL, Universidad de Barcelona,  
L'Hospitalet de Llobregat.*

**José Luis Górriz**

*Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.*

**Alberto Martínez-Castelao**

*Presidente de la SEN  
Servicio de Nefrología  
Hospital Universitari de Bellvitge – IDIBELL, Universidad de Barcelona,  
L'Hospitalet de Llobregat.*

**M<sup>a</sup> Auxiliadora Mazuecos**

*Servicio de Nefrología.  
Hospital Puerta del Mar. Cádiz*

**Manuel Praga**

*Servicio de Nefrología*

*Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.*

**Carlos Quereda**

*Servicio de Nefrología*

*Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.*

**Expertos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) (por orden alfabético)**

**Sílvia Gràcia**

*Servicio de Laboratorio*

*Fundació Puigvert, Barcelona.*

**Rosario Montañés**

*Servicio de Laboratorio*

*Fundació Puigvert, Barcelona.*

## **Título, Autoría y Filiaciones para PubMed**

**Título:** Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por el VIH.

**Autores:** Panel de Expertos del Grupo de Estudio de SIDA (GESIDA), la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), Jose L. Gorri<sup>1\*</sup>, Felix Gutierrez<sup>2\*</sup>, Joan C Trullas<sup>3</sup>, Piedad Arazo<sup>4</sup>, Jose R. Arribas<sup>5</sup>, Guillermina Barril<sup>6</sup>, Miguel Cervero<sup>7</sup>, Frederic Cofan<sup>8</sup>, Pere Domingo<sup>9</sup>, Vicente Estrada<sup>10</sup>, Xavier Fulladosa<sup>11</sup>, Maria J. Galindo<sup>12</sup>, Silvia Gracia<sup>13</sup>, Jose A. Iribarren<sup>14</sup>, Hernando Knobel<sup>15</sup>, Jose Lopez-Aldeguer<sup>16</sup>, Fernando Lozano<sup>17</sup>, Alberto Martinez-Castelao<sup>11</sup>, Esteban Martinez<sup>8</sup>, Maria A. Mazuecos<sup>18</sup>, Celia Miralles<sup>19</sup>, Rosario Montañes<sup>13</sup>, Eugenia Negro<sup>20</sup>, Rosario Palacios<sup>21</sup>, Maria J. Perez-Elias<sup>22</sup>, Joaquin Portilla<sup>23</sup>, Manuel Praga<sup>24</sup>, Carlos Quereda<sup>21</sup>, Antonio Rivero<sup>25</sup>, Juan M. Santamaria<sup>26</sup>, Jose Sanz<sup>27</sup>, Jesus Sanz<sup>6</sup> y Jose M. Miro<sup>8\*</sup>.

\* Méritos equivalentes.

**Centros:** <sup>1</sup>Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia; <sup>2</sup>Hospital General Universitario de Elche, Alicante; <sup>3</sup>Hospital Sant Jaume de Olot, Universitat de Girona, Girona; <sup>4</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza; <sup>5</sup>Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ, Madrid; <sup>6</sup>Hospital Universitario de la Princesa, Madrid; <sup>7</sup>Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganes, Madrid; <sup>8</sup>Hospital Clinic-IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona; <sup>9</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universidad Autonoma de Barcelona, Barcelona; <sup>10</sup>Hospital Clinico de San Carlos, Madrid; <sup>11</sup>Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Universidad de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona; <sup>12</sup>Hospital Clínico Universitario, Valencia; <sup>13</sup>Fundació Puigvert, Barcelona; <sup>14</sup>Hospital Universitario Donostia, San Sebastián; <sup>15</sup>Hospital Universitario Nuestra Señora del Mar, Barcelona; Hospital Universitario La Fe-IISLaFe, Valencia; <sup>17</sup>Hospital Universitario Virgen del Valme, Sevilla; <sup>18</sup>Hospital Universitario Puerta del Mar, Cadiz; <sup>19</sup>Hospital Universitario Xeral, Vigo; <sup>20</sup>Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona; <sup>21</sup>Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Malaga; <sup>22</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal-IRYCIS, Madrid; <sup>23</sup>Hospital General Universitario, Universidad Miguel Hernández, Alicante; <sup>24</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid; <sup>25</sup>Hospital Universitario Reina Sofia, Cordoba; <sup>26</sup>Hospital de Basurto, Bilbao; y <sup>27</sup>Hospital Universitario Principe de Asturias, Alcala de Henares, Madrid.

### **Correspondencia:**

Dr. Félix Gutiérrez. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario de Elche, Alicante; [gutierrez\\_fel@gva.es](mailto:gutierrez_fel@gva.es)

Dr. José Luis Górriz. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia; [jlgorriz@senefro.org](mailto:jlgorriz@senefro.org)

## **Agradecimientos:**

Las Juntas Directivas de Gesida, SEQC y de la S.E.N. agradecen las aportaciones y opiniones de los socios que han contribuido a mejorar la redacción y enriquecer el contenido del documento de consenso: Drs. Anunciación González y Ángel Chocarro (Hospital Virgen de la Concha, Zamora), Dr. Antonio Buño (Hospital Universitario La Paz, Madrid), Dra. Carmen Mar (Hospital de Galdakano, Vizcaya),

Los Drs. José Luis Gorriz, Alberto Martínez-Castelao, Manuel Praga, Carlos Quereda, Silvia Gràcia y Rosario Montañes son miembros del RETIC/REDinREN (RD12/0021/0019), ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER)". Los Drs. Félix Gutiérrez, José R. Arribas, Pere Domingo, José A. Iribarren, José López-Aldeguer, Fernando Lozano, Esteban Martínez, Eugenia Negro, María J. Pérez-Elias, Joaquín Portilla, Antonio Rivero, y José M<sup>a</sup> Miró son miembros de la Red de Investigación del Sida (RIS) (ISCIII-RETIC RD12/0017) del Ministerio de Sanidad y Consumo, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

**Abreviaturas usadas:**

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AEE	Agentes estimulantes de la eritropoyesis
AINES	Antiinflamatorios no esteroideos
APV	Amprenavir
ATV	Atazanavir
ARA-II	antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II
CAC	Cociente albúmina / creatinina en orina
CAP	Cociente albúmina / proteína en orina
CG	Cockcroft-Gault
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
COB	Cobicistat
CPC	Cociente proteína / creatinina en orina
d4T	Estavudina
ddl	Didanosina
DM	Diabetes mellitus
DRV	Darunavir
DTG	Dolutegravir
ECV	Enfermedad cardiovascular
EFF	Excreción fraccional de fosfato
EHT	Enfermedad hepática terminal
ERC	Enfermedad renal crónica
EFV	Efavirenz
EMA	European Medicines Agency
ENF	Enfuvirtida
ERC	Enfermedad renal crónica

ETR	Etravirina
EVG	Elvitegravir
FG	Filtrado glomerular
FGe	Filtrado glomerular estimado
FPV	Fosamprenavir
FRA	Fracaso Renal Agudo
FTC	Emtricitabina
GESIDA	Grupo de Estudio del SIDA
GN	Glomerulonefritis
GRADE	Grading of Recommendations of Assesment Development and Evaluations
Hb	Hemoglobina
HbA1c	Hemoglobina glicada
HTA	Hipertensión arterial
IDMS	Isotope dilution mass spectrometry (dilución isotópica – espectrometría de masas)
IDV	Indinavir
IECA	Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina
IF	Inhibidores de la fusión
IFN	Interferon
InInt	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IRA	Insuficiencia renal aguda
ISAT	Indice de saturación de transferrina
ITIAN	Inhibidor/es transcriptasa inversa análogos nucleósido o nucleótido
ITINAN	Inhibidor/es transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

Iv	Intravenoso
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
K/DOQI	National Kidney Foundation Kidney/Disease Outcomes Quality Initiative
LPV	Lopinavir
LPV/rtv	Lopinavir/ritonavir
MAT	Microangiopatía trombótica
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MVC	Maraviroc
NAG	n-acetil $\beta$ -glucosaminidasa
NAVIH	Nefropatía asociada al HIV
NFV	Nelfinavir
NGAL	Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos
NVP	Nevirapina
PA	Presión Arterial
PA <sub>s</sub>	Presión Arterial Sistólica
PA <sub>d</sub>	Presión Arterial Diastólica
PEG	Polietilenglicol
PTH	Hormona paratiroidea
PTH-i	Hormona paratiroidea intacta
RBP	Proteína enlazante del retinol
RAL	Raltegravir
RCV	Riesgo cardiovascular
RPV	Rilpivirina
RTF	Reabsorción tubular de fosfato
RTV	Ritonavir
SEIMC	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología

	Clínica
SEN	Sociedad Española de Nefrología
SEQC	Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SQV	Saquinavir
TARV	Tratamiento antirretroviral; ídem. de alta eficacia
TDF	Tenofovir (disoproxil fumarato)
TLOVR	Tiempo hasta la pérdida de la eficacia virológica
THR	Trasplante hepato-renal
TOH	Trasplante ortotópico hepático
TPV	Tipranavir
TR	Trasplante renal
TRP	Trasplante de riñón y páncreas
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
Vo	Vía oral
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
ZDV, AZT	Zidovudina

## **Conflictos de intereses**

**Jose Luis Gorriz**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie para reuniones presenciales en la creación de un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH y ha recibido honorarios por conferencias de: Abbvie, ViiV Healthcare, Bristol-Myers Squibb y Merck.

**Félix Gutiérrez**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag and ViiV Healthcare; ha recibido compensaciones económicas por charlas de los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag and ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educativas para Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, and ViiV Healthcare.

**Joan Carles Trullàs**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie por la participación en un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH.

**Piedad Arazo**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha recibido compensaciones económicas por escritura de manuscritos de los laboratorios Abbvie y Janssen, así como pagos por desarrollos de presentaciones educativas para Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

**José R. Arribas**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Tobira y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Janssen, MSD y Gilead; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

**Guillermina Barril**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie por la participación en el grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH y ha recibido honorarios por consultorías y /o cursos o conferencias de Abbvie y Gilead Sciences.

**Miguel Cervero**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie por la participación en un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, ViiV Healthcare y Merck, y ayudas para asistencia a Congresos de Gilead, Janssen-Cilag, Boehringer Ingelheim y Bristol-Myers Squibb.

**Frederic Cofán**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie por la participación en un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH y ha recibido honorarios por consultoría y conferencias de Fresenius, Novartis, Roche, Bristol-Myers-Squibb y Abbvie.

**Pere Domingo**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie en la creación de un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH y ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare.

**Vicente Estrada**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Gilead Sciences, Janssen y MSD. Ha recibido becas para investigación clínica de Janssen, MSD y

Abbvie, y compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

**Xavier Fulladosa**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie por la participación en un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH y ha realizado labores de consultoría en los laboratorios Gilead Sciences y ha recibido compensación económica por conferencias de Gilead Sciences.

**María J. Galindo**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, y Merck; ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Glaxo, Janssen y ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y Roche; ha colaborado en la elaboración de materiales educativos para Janssen, Pfizer, ViiV, Glaxo y Abbvie.

**Sílvia Gràcia**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie por la participación en un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH.

**José Antonio Iribarren**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Gilead Sciences y Janssen-Cilag, ha recibido becas de investigación clínica de laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gobierno Vasco, FIPSE y FISS, ayudas para asistencia a Congresos de Abbvie, Gilead, Janssen-Cilag y ViiV y ha participado en actividades educativas, charlas o simposios patrocinados por Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Merck, Novartis Janssen, Pfizer y ViiV.

**Hernando Knobel** ha recibido compensación económica por labores de consultoría y charlas de los laboratorios Abbott Laboratories, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

**José López-Aldeguer** ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen y ViiV Healthcare, ha disfrutado de becas para investigación clínica de Bristol-Myers Squibb, ViiV Healthcare y Merck, ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

**Fernando Lozano** ha efectuado labores de consultoría para Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck-Sharp & Dome, Pfizer, Roche Pharmaceuticals y ViiV Healthcare, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Jansen, Merck-Sharp & Dome, Pfizer, Roche Pharmaceuticals y ViiV Healthcare.

**Alberto Martínez-Castelao**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie en la creación de un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH y ha recibido honorarios por conferencias de: Abbvie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Esteve, Novartis y Roche y ha participado en labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Esteve, Janssen-Cilag y Novartis.

**Esteban Martínez**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Theratechnologies, Tibotec, y ViiV Healthcare; ha recibido compensaciones económicas por charlas de los laboratorios Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Theratechnologies, Tibotec, y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educativas

para Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, y ViiV Healthcare.

**María Auxiliadora Mazuecos**, ha coordinado un grupo de investigación en trasplante renal en pacientes VIH recibiendo ayudas para el desarrollo de esta investigación de Astellas Pharma.

**Celia Miralles**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha recibido compensaciones económicas por escritura de manuscritos de los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollos de presentaciones educacionales para Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

**Rosario Montañés**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie por la participación en un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH.

**Eugenia Negro**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, y ViiV Healthcare; ha recibido compensaciones económicas por charlas de los laboratorios Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Roche, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollo de presentaciones educacionales para Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, y ViiV Healthcare.

**Rosario Palacios**, ha efectuado labores de consultoría en laboratorios Boehringer Ingelheim y ha recibido compensación económica por charlas de Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, ViiV Healthcare y Roche.

**María J. Pérez Elías** ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de laboratorios Abbott Laboratories, Gilead Sciences, ViiV Healthcare, y Janssen; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollos de presentaciones educacionales para Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Janssen, Merck Sharp Dome y ViiV Healthcare.

**Joaquín Portilla**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie por la participación en un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH y ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare, ha disfrutado de becas para investigación clínica de Abbvies, Janssen, Merck y ViiV Healthcare y ha recibido compensación económica por charlas de Abbvies, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck, Roche y ViiV Healthcare.

**Manuel Praga**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie por la participación en un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH y ha recibido ayudas a la investigación y honorarios por asesorías y conferencias de Novartis, Astellas, Gambro, Fresenius, Alexion, Abbvie, Glaxo, Gilead, Roche, Merck, Janssen y Pfizer.

**Carlos Quereda**, declara no tener conflicto de intereses en este proyecto.

**Antonio Rivero**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen , Merck y ViiV Healthcare; ha disfrutado de becas para investigación clínica de laboratorios Abbvie, Gilead Sciences, Merck y ViiV Healthcare; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen , Merck y ViiV Healthcare, así como pagos por desarrollos de presentaciones educacionales para Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

**Juan M. Santamaría**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie por la participación en un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH.

**Jesús Sanz**, ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck , ViiV Healthcare y Boehringer Ingelheim; ha recibido compensación económica por charlas de Abbott Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck , ViiV Healthcare y Boehringer Ingelheim y ha recibido pagos por desarrollo de presentaciones educacionales para ViiV Healthcare .

**José Sanz**, ha impartido charlas de carácter formativo y ha efectuado trabajos de consultoría, por lo que ha recibido honorarios procedentes de ViiV Healthcare, Bristol-Myers-Squibb, Gilead Sciences, Janssen, MSD, Boehringer-Ingelheim y Abbvie.

**José M. Miró**, ha recibido honorarios por parte de Abbvie en la creación de un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH y ha efectuado labores de consultoría en los laboratorios Abbvie Laboratories, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Merck, Novartis y Sanofi, ha disfrutado de becas para investigación clínica de Cubist, Novartis, Merck, Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto de Salud Carlos III (Madrid), Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE, Madrid), Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI, Madrid), *National Institutes of Health* (NIH, Bethesda, MA, USA) y NEAT, ha recibido compensación económica por charlas de Novartis y ViiV Healthcare.

Finalmente, la logística de las reuniones presenciales de los miembros de este panel que han participado en un grupo de trabajo sobre las alteraciones renales en el VIH han sido financiadas por los laboratorios Abbvie España.

## Resumen

**Objetivo:** Actualizar las recomendaciones sobre la evaluación y manejo de la afectación renal en pacientes con infección por el VIH.

**Métodos:** Este documento ha sido consensuado por un panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA), de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y de la Sociedad Española de Química Clínica y Patología Molecular (SEQC). Para la valoración de la calidad de la evidencia y la graduación de las recomendaciones se ha utilizado el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

**Resultados:** La evaluación renal debe incluir la medida de la concentración sérica de creatinina, la estimación del filtrado glomerular (ecuación CKD-EPI), la medida del cociente proteína/creatinina en orina, y un sedimento urinario. El estudio básico de la función tubular debe incluir la concentración sérica de fosfato, y la tira reactiva de orina (glucosuria). En ausencia de alteraciones el cribado será anual. En pacientes tratados con tenofovir o con factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) se recomienda una evaluación más frecuente. Se debe evitar el uso de antirretrovirales potencialmente nefrotóxicos en pacientes con ERC o factores de riesgo para evitar su progresión. En este documento se revisan las indicaciones de derivación del paciente a Nefrología y las de la biopsia renal, así como las indicaciones y la evaluación y el manejo del paciente en diálisis o del trasplante renal.

**Conclusiones:** La función renal debe monitorizarse en todos los pacientes con infección por el VIH y este documento pretende optimizar la evaluación y manejo de la afectación renal.

**Número de palabras** 250 (250 palabras)

**Title:** Consensus document on the evaluation and management of renal disease in HIV-infected patients.

## **Abstract**

**Objective:** To update the 2010 recommendations on the evaluation and management of renal disease in HIV-infected patients.

**Methods:** This document was approved by a panel of experts from the AIDS Working Group (GESIDA), the Spanish Society of Nephrology (SEN), and the Spanish Society of Clinical Chemistry and Molecular Pathology (SEQC). The quality of evidence and the level of recommendation were evaluated using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) system.

**Results:** The basic renal work-up should include measurements of serum creatinine, estimated glomerular filtration rate by CKD-EPI, Urine protein-to-creatinine ratio, and urinary sediment. Tubular function tests should include determination of serum phosphate levels and urine dipstick for glucosuria. In the absence of abnormal values, renal screening should be performed annually. In patients treated with tenofovir or with risk factors for chronic kidney disease (CKD), more frequent renal screening is recommended. In order to prevent disease progression, potentially nephrotoxic antiretroviral drugs are not recommended in patients with CKD or risk factors for CKD. The document advises on the optimal time for referral of a patient to the nephrologist and provides indications for renal biopsy. The indications for and evaluation and management of dialysis and renal transplantation are also addressed.

**Conclusions:** Renal function should be monitored in all HIV-infected patients. The information provided in this document should enable clinicians to optimize the evaluation and management of HIV-infected patients with renal disease.

## **1.- Introducción:**

Desde finales de la década de los 90 se ha producido una modificación progresiva de la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con un descenso mantenido en la incidencia de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y de la mortalidad relacionada con el mismo [1]. En la actualidad, la mayoría de los pacientes con buena adherencia al tratamiento tienen una larga esperanza de vida [2] y aquellos que han recibido tratamiento antirretroviral (TARV) durante al menos 6 años y han alcanzado una cifra de linfocitos CD4+ superior a 500 células/mL, tienen una mortalidad estimada similar a la población general [3]. A pesar de esta disminución de la mortalidad relacionada con el VIH, existe un incremento en la proporción de muertes por otras causas. Además, con el aumento de la longevidad se ha incrementado también la comorbilidad relacionada con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia y las enfermedades cardíacas, entre otras [4].

En los últimos años, diversos estudios de cohortes han puesto de relieve la importancia de las enfermedades renales como causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por VIH [5, 6]. Además de las nefropatías asociadas específicamente con el VIH o la co-infección 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 enfermedad renal crónica 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 muchos fármacos

antirretrovirales y de otros medicamentos necesarios para el tratamiento de las comorbilidades asociadas.

Las guías clínicas actuales recomiendan el inicio de TARV ante el diagnóstico de nefropatía asociada al VIH (NAVIH), independientemente de cuál sea el estado virológico e inmunológico del paciente [7, 8].

La incidencia y prevalencia de ERC en los pacientes con infección por el VIH son difíciles de determinar y varían en función del tipo de estudio, de la región geográfica de procedencia y de los criterios utilizados para definir la afectación renal (estimación del filtrado glomerular, elevación de la concentración sérica de creatinina, presencia de proteinuria, etc.) [9]. Estudios realizados en el ámbito de la Unión Europea señalan que la prevalencia de infección por el VIH en los pacientes en diálisis es baja y se sitúan alrededor del 0.5% [10, 11, 12].

El objetivo de este documento es proporcionar recomendaciones, basadas en la evidencia científica, sobre la prevención, diagnóstico y manejo de la patología renal en los pacientes con infección por el VIH, actualizando las recomendaciones para la evaluación y tratamiento de las alteraciones renales publicadas en Abril de 2009 por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida [13]. En él se han consensuado estrategias para la vigilancia, el control y la prevención del daño renal en pacientes infectados por el VIH.

Este documento va dirigido a todos aquellos profesionales de diferentes especialidades que atienden a pacientes con infección por el VIH.

## **2.- Metodología**

Este documento conjunto es el resultado de la integración de la versión actualizada del documento previo de GeSIDA y PNS [13] y de un documento de trabajo elaborado por un grupo *ad hoc*. Los documentos originales fueron redactados por expertos en Enfermedades Infecciosas y VIH, especialistas en Nefrología, y especialistas en Bioquímica clínica,

seleccionados por las Juntas Directivas del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA), de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC). Cada miembro del panel emitió una declaración de conflicto de intereses que se incluye al final de este documento. Para la integración de los dos documentos y la redacción del documento conjunto se designaron tres coordinadores (uno por GESIDA, otro por la S.E.N. y otro por la SEIMC) y un redactor general. Los coordinadores elaboraron el temario de este documento que fue aprobado por todos los miembros del panel. Los capítulos relacionados con el VIH fueron redactados y revisados por expertos de GESIDA, los relacionados con la patología renal por expertos de la S.E.N. y los aspectos referidos con las pruebas de laboratorio para el estudio de la función renal por expertos de la SEQC.

El documento conjunto ha sido revisado y consensuado por los coordinadores y todos los redactores, y sometido a una revisión externa exponiéndose durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras (GESIDA, S.E.N. y SEQC) para que los profesionales a los que va dirigido y cualquier persona interesada pudieran sugerir matices o cambios que fueron considerados por el grupo y eventualmente incluidos.

En este documento la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia que la sustentan se basan en el sistema GRADE (*Grading of Recommendations of Assessment Development and Evaluations*) [14-19] siendo las definiciones resumidas en un documento previo [20] En aquellas situaciones en donde no se pudo clasificar la recomendación se utilizó el término: "Recomendación basada en consenso". GESIDA, la SEN y la SEQC se comprometen a actualizar estas guías en el futuro en función de la evolución de los conocimientos sobre este tema.

### **3.- CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES RENALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH**

### **3.1.- Tipos de enfermedad renal en los pacientes con infección por el VIH**

La enfermedad renal en los pacientes con infección por VIH puede presentarse de forma aguda o crónica (Tabla 1).

#### **3.1.1.- Insuficiencia renal aguda:**

Se caracteriza por un deterioro rápido en la función renal que incluye dificultad en la eliminación de productos tóxicos, agua y electrolitos.

Definimos insuficiencia o daño renal agudo como un aumento de la concentración sérica de creatinina igual o superior a 0.3 mg/dL (26.5  $\mu$ mol/L) en 48 horas, o un incremento igual o superior al 50% (x 1.5) de su valor basal en un período de 7 días, o una diuresis inferior a 0.5 mL/kg/h en 6 horas [21].

La insuficiencia renal aguda (IRA) está presente en el 6 % de los pacientes hospitalizados con infección por VIH, asociándose a una mortalidad del 27 % [22], por ello se recomienda la monitorización estrecha de la función renal durante los episodios de hospitalización, especialmente por causas graves [23, 24]. En pacientes ambulatorios la prevalencia es del 10%, con una incidencia de 5,9 episodios por 100 pacientes-año [25], siendo secundaria a fármacos en el 33% de los casos. En general la IRA suele ser reversible y los factores que favorecen su aparición son similares a la población general: edad avanzada, enfermedades preexistentes, ERC, sepsis, enfermedades sistémicas graves, infecciones agudas y crónicas, y exposición a agentes nefrotóxicos, entre ellos, antirretrovirales y otros fármacos utilizados en el tratamiento de infecciones oportunistas [22, 26]. La inmunodeficiencia también se ha considerado como un importante factor de riesgo de IRA [27]. En ocasiones puede aparecer un deterioro transitorio de la función renal, favorecido por factores extrarrenales como deshidratación, vómitos, diarrea, hipotensión, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) o la combinación de varios de estos factores y si la situación persiste puede provocar la aparición de ERC, favorecida por el uso de fármacos antirretrovirales potencialmente nefrotóxicos [28, 29].

### 3.1.2.- Enfermedad renal crónica:

Se define por la presencia de una disminución del FG ( $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) o de lesión renal (presencia de proteinuria, albuminuria, alteraciones histológicas en la biopsia, en el sedimento urinario o en técnicas de imagen) que persiste durante más de tres meses [30-31].

Recientemente, a partir de los resultados de distintos estudios clínicos que incluyen individuos sanos (*o sin ERC*), individuos con riesgo de desarrollar ERC y pacientes con ERC, la organización internacional KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) [32] (tabla 2) ha establecido una nueva clasificación pronóstica de la ERC basada en los valores de FG y albuminuria. Esta clasificación contempla una división de 6 categorías de riesgo en función del FG que se complementan con 3 categorías de riesgo según el valor de cociente albúmina/creatinina en orina a partir de datos de un metaanálisis de cohortes de población general. El riesgo mostrado en la tabla con diferentes colores se ha calculado a partir de datos de un metaanálisis de cohortes de población general e incluye cinco eventos: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal [32].

La prevalencia de ERC en pacientes con infección por el VIH depende de las poblaciones estudiadas, siendo mayor en individuos de raza negra y en zonas con menor acceso a tratamiento.

En torno al 7,1 % de los pacientes con infección por el VIH presenta un filtrado glomerular estimado (FGe)  $< 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  [31] y en otros estudios la prevalencia de albuminuria ha oscilado entre el 11-15,5 % [33].

Entre los factores de riesgo para la aparición de ERC destacan la presencia de HTA, DM, edad avanzada, factores genéticos, raza negra, historia familiar de ERC, coinfección por virus de la hepatitis B (VHB) o VHC, nadir de CD4 bajo, elevada carga viral del VIH y el uso de medicación potencialmente nefrotóxica [34]. Es de destacar que a medida que la

población con infección por el VIH incrementa su expectativa de vida, los factores de riesgo cardiovascular tradicionales como la HTA y la DM toman un mayor protagonismo como favorecedores de la aparición de ERC.

La incidencia y prevalencia de ERC en los pacientes con infección por el VIH son difíciles de determinar y varían en función del tipo de estudio, de la región geográfica de procedencia y de los criterios utilizados para definir la afectación renal (estimación del filtrado glomerular, elevación de la concentración sérica de creatinina, presencia de proteinuria, etc.) [9]. Estudios realizados en el ámbito de la Unión Europea señalan que la prevalencia de infección por el VIH en los pacientes en diálisis es baja y se sitúa alrededor del 0.5% (0,54 en España, 61% con coinfección por VHC en el 2006) [10, 11, 12]. Muchos de estos pacientes pueden tener acceso a trasplante renal.

Las causas que motivan el inicio de terapia sustitutiva renal han cambiado en los últimos años. En la primera época del Sida, la nefropatía asociada al VIH (NAVIH) y las nefropatías relacionadas con el VHB y el VHC eran las causas más frecuentes. En la actualidad existe un aumento de las causas relacionadas con el uso de fármacos, y con la comorbilidad asociada, fundamentalmente DM o HTA [35, 36]. El uso generalizado del TARV ha modificado el curso clínico de la enfermedad renal en los enfermos con infección por el VIH [37].

### **3.1.3.- Nefrotoxicidad por fármacos antiretrovirales:**

La nefrotoxicidad asociada al TARV es poco frecuente aunque es previsible que aumente en relación con el aumento en la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH y la presencia de comorbilidades. La etiopatogenia de la toxicidad renal de los fármacos antirretrovirales se debe principalmente a alteraciones funcionales de las proteínas transportadoras en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal, toxicidad mitocondrial, lesión vascular y precipitación de cristales a nivel tubular. En la mayoría de casos los fármacos implicados en la toxicidad renal son los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos (ITIAN) y en particular el TDF y los inhibidores de la

proteasa (IP). Algunos IP (ATV y LPV) se han asociado a un mayor riesgo de disminución del filtrado glomerular estimado, aunque este efecto clínico es controvertido y podría deberse a la interacción de RTV con TDF cuando se administran concomitantemente [38-44].

En el caso de los ITIAN, TDF es el principal fármaco implicado en nefrotoxicidad, cuya excreción está mediada por la acción de proteínas transportadoras que ayudan a eliminar el fármaco a la luz tubular para aparecer en orina. El bloqueo de dichas proteínas puede favorecer la acumulación del fármaco a nivel de la célula tubular renal y nefrotoxicidad [45, 46]. La toxicidad por TDF puede producir disfunción tubular proximal y necrosis tubular aguda, con posibilidad de progresión a ERC. La disfunción tubular proximal o síndrome de Fanconi incluye fosfaturia, glucosuria con normoglicemia, acidosis tubular renal con anión gap normal, aminoaciduria, proteinuria tubular e insuficiencia renal a medio-largo plazo. Los signos más precoces son fosfaturia, acidosis metabólica y glucosuria. La toxicidad de TDF suele ser reversible al retirar el fármaco, aunque la recuperación puede no ser completa [47]. En el caso de los IP (indinavir –IDV- y atazanavir –ATV- principalmente) la toxicidad renal se produce por la baja solubilidad de dichos fármacos en orina a determinadas condiciones de pH, causando cristaluria y obstrucción tubular. La toxicidad por cristales es más frecuente con IDV, muy poco utilizado en la actualidad, que es soluble en orina ácida, pero relativamente insoluble en orina alcalina, favoreciéndose en esta última situación la formación de cristales [48]. La precipitación de cristales en orina también se ha descrito con darunavir (DRV) [49].

Algunos de los nuevos fármacos antirretrovirales interfieren con la secreción tubular activa de creatinina. Se han identificado interacciones con el transporte de la creatinina con rilpivirina [50], dolutegravir [51] y el potenciador farmacocinético cobicistat [52, 53]. Mientras que rilpivirina y dolutegravir inhiben principalmente el transportador renal de cationes orgánicos tipo 2 (OCT2) [50, 51], cobicistat inhibe sobre todo el transportador de expulsión de tóxicos y fármacos tipo 1 (MATE1) [53]. Esta interacción con los transportadores implicados en la secreción tubular de creatinina puede causar incrementos ligeros de la

creatinina sérica y la consecuente disminución del filtrado glomerular estimado que no traducen decrementos reales en el FG [51, 54]. Si bien en la mayoría de los ensayos clínicos realizados hasta ahora no se han identificado señales de que la coadministración de estos fármacos incremente significativamente el riesgo de desarrollar toxicidad tubular con tenofovir, la información disponible sobre la seguridad renal de estas combinaciones es todavía limitada y podría haber diferencias entre los distintos fármacos. En uno de los ensayos clínicos de desarrollo de la coformulación de tenofovir/emtricitabina/cobicistat/elvitegravir (TDF/FTC/COBI/EVG), el estudio GS-236-0103, en el análisis a las 96 semanas, 10 (1,4%) pacientes en el grupo de TDF/FTC/COBI/EVG (n = 701) y 2 (0,6%) en el grupo comparador que recibía tenofovir/emtricitabina/atazanavir/ritonavir (TDF/FTC/ATV/r) (n = 355) tuvieron que discontinuar la pauta asignada debido a una reacción adversa renal. De estas discontinuaciones, 7 en el grupo de TDF/FTC/COBI/EVG y 1 en el de TDF/FTC/ATV/r sucedieron en las primeras 48 semanas [55, 56]. El perfil de toxicidad renal observado con TDF/FTC/COBI/EVG fue similar al descrito previamente con tenofovir y consistió principalmente en una tubulopatía proximal, generalmente reversible con la retirada del fármaco. De los 4 pacientes que presentaron síndrome de Fanconi en el ensayo GS-236-0103, dos tenían alteración basal de la función renal (aclaramiento de creatinina estimado <70 mL/min) [55, 56]. El ajuste de fármacos antiretrovirales en pacientes con distintos grados de disfunción renal se describe ampliamente en la sección 9.

#### **3.1.4.- Nefrotoxicidad por otros fármacos no antiretrovirales:**

El paciente con infección por el VIH puede, en algún momento de su evolución, recibir otros fármacos con potencial nefrotoxicidad. Son varios los mecanismos de nefrotoxicidad entre ellos: nefrotoxicidad directa (contrastes yodados, aminoglucósidos, anfotericina B, vancomicina, pentamidina, foscarnet) debiendo evitarse en pacientes con insuficiencia renal o requiriendo ajuste de dosis (aciclovir, ganciclovir), por mecanismos hemodinámicos [AINEs o IECA (inhibidores del enzima conversor de la angiotensina) / ARA II (antagonistas de los

receptores AT1 de la angiotensina II]] en determinadas situaciones como FG disminuído) o por producción de cristaluria. En la **Tabla 3** se resumen los medicamentos no antirretrovirales potencialmente nefrotóxicos y el mecanismo de lesión renal.

La administración de IECAs o ARA II puede asociarse a deterioro renal en determinadas situaciones clínicas (ver apartado: 7.2.3.3.3), en cambio son fármacos especialmente útiles en el caso de proteinuria o en el tratamiento de la HTA. Igualmente los AINES pueden producir deterioro hemodinámico en pacientes con función renal disminuida, si se administran largos periodos de tiempo o en asociación con otros fármacos que interfieran en la hemodinámica glomerular o potencialmente nefrotóxicos como tenofovir (ver apartado 7.7.2). Los AINES podrían administrarse si es estrictamente necesario en pacientes con función renal normal, que no reciban simultáneamente fármacos que alteren la hemodinámica glomerular y durante periodos cortos de tiempo. Estos fármacos deben emplearse con gran precaución (ver apartado: 7.2.3.3.3) en pacientes con insuficiencia renal, ajustar cuidadosamente su dosis y vigilar estrechamente la evolución de la función renal durante su uso. En la sección 9 se tratará de forma específica el ajuste de fármacos antirretrovirales y no antirretrovirales según FGe.

### **3.2.- Enfermedades renales más frecuentes en pacientes con infección por el VIH**

Los pacientes con infección por el VIH pueden desarrollar diversas nefropatías glomerulares, vasculares, túbulo-intersticiales y obstructivas relacionadas en algunos casos con el propio virus, con los fármacos administrados o con las co-infecciones que padecen.

#### **3.2.1.- Nefropatías glomerulares y vasculares**

El espectro de la patología glomerular en pacientes con infección por el VIH depende de la raza, el estado de control del VIH y de la presencia o no de infecciones acompañantes, como el VHC. Sin duda ha variado en los últimos años de tal forma que se ha observado una menor incidencia de NAVIH y un mayor predominio de la hialinosis segmentaria y focal

clásica, asociada a mayor edad y a un mayor número de factores de riesgo cardiovascular [57].

### **3.2.1.1.- Nefropatía asociada al VIH.**

Este tipo de afección glomerular es la nefropatía asociada al VIH mejor caracterizada. Es mucho más frecuente en pacientes de raza negra que en los de raza caucásica (12:1) [58, 59]. Aunque las descripciones iniciales asociaron la aparición de NAVIH a estadios avanzados de la infección por el VIH, puede desarrollarse también en pacientes asintomáticos [60]. La manifestación central de la NAVIH es una proteinuria importante, generalmente superior a 2-3 g/24h, y que frecuentemente llega a rango nefrótico (>3.5g/24h) [58, 61]. Pese a ello, la repercusión clínica de la proteinuria (edema, hipoalbuminemia, hiperlipidemia) es menor que en pacientes con otras causas de síndrome nefrótico. El sedimento urinario es poco expresivo, si bien en muchos pacientes se observa microhematuria y leucocituria poco importantes. A pesar de la característica tendencia a la HTA de los pacientes de raza negra con enfermedades renales, la hipertensión no siempre acompaña al síndrome nefrótico de la NAVIH. El tamaño de los riñones es normal o incluso está aumentado y es característica su marcada hiperecogenicidad. La evolución de la NAVIH sin TARV es desfavorable, con un rápido desarrollo de insuficiencia renal que requiere diálisis dentro del primer año del diagnóstico, y con una elevada mortalidad [62]. Desde la introducción del TARV combinado el curso clínico suele ser considerablemente más lento [63]. Su sustrato histológico es una glomeruloesclerosis focal de carácter colapsante con una intensa afectación tubulointersticial y dilatación de los túbulos renales, que en ocasiones forman auténticos pseudoquistes [64]. La inmunofluorescencia renal suele mostrar depósitos de carácter inespecífico de IgM y C3. No se observan depósitos de inmunocomplejos, lo cual constituye un dato importante para el diagnóstico diferencial. Respecto a la patogenia, se considera que existe una implicación directa del propio VIH en la producción de las alteraciones celulares glomerulares [65]. Junto a esto, una mutación

genética recientemente identificada (locus MYH9-APOL1) muy frecuente en pacientes afroamericanos, explica la asociación del NAVIH con la raza negra [66].

Aunque no existen ensayos clínicos controlados, datos de estudios observacionales sugieren que el TARV reduce el riesgo de desarrollar NAVIH y mejora el pronóstico de los pacientes que ya han desarrollado dicha nefropatía [63, 67-70].

El bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante IECAs o ARA-II induce un efecto antiproteinúrico y renoprotector en los pacientes con NAVIH, comparable al observado en otras nefropatías [71] y puede retrasar la progresión de la insuficiencia renal. Algunos estudios han mostrado un descenso de la proteinuria y una tendencia a la estabilización o 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 inmunidad [72].

El tratamiento de la NAVIH incluye TARV, IECAs o ARA II y glucocorticoides. Los IECAs o ARA II están indicados si hay hipertensión arterial o proteinuria [71]. Los corticoides no se usan de rutina en estos pacientes, y aunque algunos pequeños ensayos clínicos han mostrado beneficio, se deben administrar solo en pacientes con enfermedad renal progresiva a pesar del TARV y ARA II o IECAs [72]. La histología en la biopsia puede informar de parámetros que requieran tratamiento con esteroides (por ejemplo semilunas) .

### ***3.2.1.2.- Glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos.***

Además de la NAVIH, los pacientes con infección por el VIH presentan una mayor incidencia de otras glomerulonefritis (GN) cuya patogenia es generalmente atribuida 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 han sido observadas sobre todo en países europeos [73-75]. La histología renal observada en estos pacientes es muy variada, incluye formas proliferativas (10-80%), lupus-like, y mixtas proliferativas o esclerosas. En ocasiones no se asocian directamente con la

infección por VIH sino con otras coinfecciones como la producida por el VHB o el VHC relacionadas con una gran variedad de enfermedades renales como la glomerulonefritis membranoproliferativa con crioglobulinemia o la nefropatía membranosa. La nefropatía IgA (glomerulonefritis mesangial por depósitos de IgA) es una de las nefropatías por inmunocomplejos más frecuente en los pacientes con infección por VIH en Europa.

Las manifestaciones clínicas de las GN por inmunocomplejos suelen ser muy evidentes (hematuria macroscópica, edema, fracaso renal agudo, HTA grave) aunque existen también casos de presentación más larvada que son diagnosticados de manera casual (p.ej., proteinuria no nefrótica, microhematuria o deterioro lentamente progresivo de la función renal). En algunos casos de GN membranoproliferativa las manifestaciones extrarrenales de la crioglobulinemia destacan en la presentación clínica, con púrpura, manifestaciones digestivas e incluso hemorragia alveolar. En estos pacientes puede aparecer un fracaso renal agudo (FRA) unido a la hematuria y proteinuria, encontrándose en la biopsia renal, además de las típicas lesiones de GN membranoproliferativa, un depósito de crioglobulinas en las luces de los capilares glomerulares. Las crioglobulinas asociadas al VHC son generalmente del tipo mixto (IgG-IgM). Se detectan crioglobulinas circulantes en la mayoría de casos, junto con factor reumatoide elevado y descenso del complemento, sobre todo C4. Este perfil clínico-serológico es muy similar al de las GN membranoproliferativas asociadas al VHC en pacientes sin infección por el VIH. Se considera que son GN inducidas patogénicamente por el VHC, sin que la presencia concomitante del VIH juegue un papel patogénico destacable [75-77].

Aunque el perfil clínico puede orientar hacia el tipo de GN (Tabla 4), para el diagnóstico definitivo se requiere una biopsia renal. La indicación de biopsia debe ser siempre individualizada, sopesando el riesgo del procedimiento y los beneficios clínicos que sus resultados pueden aportar al paciente. Este aspecto se comenta en el punto 7 (indicaciones de biopsia renal).

Los datos disponibles sobre el tratamiento de las GN mediadas por inmunocomplejos en pacientes con infección por el VIH son muy limitados. La información sobre su historia natural es todavía muy escasa y se desconoce si puede modificarse mediante las intervenciones terapéuticas empleadas en pacientes sin infección por el VIH (esteroides, inmunosupresores, anticalcineurínicos). El efecto del tratamiento con interferón y ribavirina sobre la evolución de las nefropatías asociadas al VHC en pacientes infectados por el VIH es en gran medida desconocido. Las recomendaciones terapéuticas se basan en la experiencia con el tratamiento de las GN membranoproliferativas asociadas al VHC en pacientes mono infectados. Existen series de casos en las que un tratamiento antivírico eficaz (negativización mantenida del ARN del VHC en el plasma) ha ido seguido de una mejoría de las manifestaciones renales [77, 78]. Sin embargo, la crioglobulinemia puede persistir durante largos períodos tras la negativización del ARN-VHC plasmático y ser sintomática. El rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, ha producido una mejoría prolongada de las manifestaciones renales en casos de GN membranoproliferativa en pacientes mono infectados en los que no se había logrado controlar virológicamente el VHC [78].

### ***3.2.1.3.- Nefropatía diabética y nefropatía hipertensiva***

Durante los últimos 20 años, en la población general se ha producido un aumento de la frecuencia de enfermedad renal terminal secundaria a nefropatía diabética y nefroangiosclerosis hipertensiva, llegando a representar el 70% de todos los casos de enfermedad renal terminal diagnosticados. Las complicaciones metabólicas del TARV (dislipemia, alteraciones de la grasa corporal, resistencia a la insulina, DM) 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 con infección por el VIH [79]. 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% de las biopsias [80, 81].

Teniendo en cuenta que en los pacientes con infección por el VIH se ha descrito una elevada prevalencia de albuminuria (un predictor establecido de enfermedad cardiovascular y renal) y se ha observado una estrecha asociación entre la cuantía de la microalbuminuria y los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, como la resistencia insulínica y la HTA [82], cabe esperar una creciente incidencia de nefropatía diabética e hipertensiva en estos enfermos en los próximos años.

### **3.3.1.4.- Microangiopatía trombótica.**

La incidencia de microangiopatía trombótica (MAT), con afección renal y/o neurológica, probablemente es más alta en los pacientes con infección por el VIH que en la población general [83-86]. Diversas proteínas del VIH pueden dañar directamente la célula endotelial, induciendo apoptosis [84] y en animales de experimentación infectados por el VIH se desarrolla frecuentemente MAT, lo que hace sospechar que el propio VIH puede jugar un papel clave en el daño endotelial asociado a la MAT [87]. El curso clínico es agresivo y el pronóstico sombrío. La clínica es similar a la observada en los casos de MAT en pacientes sin infección por el VIH [83-86].

La mayoría de pacientes son varones y jóvenes y el deterioro progresivo de la función renal se acompaña de los hallazgos hematológicos típicos de la MAT: anemia con esquistocitos en sangre periférica, trombopenia, LDH elevada y haptoglobina reducida. Aunque la mayoría de los casos presentan un deterioro manifiesto y rápidamente progresivo de la función renal, de manera similar a los cuadros de síndrome hemolítico-urémico, en otros puede haber manifestaciones neurológicas predominantes, como ocurre en la púrpura trombótica trombocitopénica. El deterioro de función renal, si no hay un proceso glomerular concomitante, puede manifestarse por oligoanuria progresiva con escasa proteinuria y anomalías urinarias leves. En otros casos, por el contrario, puede observarse hematuria

macroscópica y proteinuria en rango nefrótico. La biopsia renal muestra cambios similares a los de la MAT idiopática. En la mayoría de los casos se produce insuficiencia renal irreversible y la mortalidad es muy elevada. Las plasmaféresis, la administración de plasma fresco y más recientemente el eculizumab, un inhibidor específico del complejo de ataque del Complemento, son los tratamientos recomendados en el Síndrome hemolítico urémico [88], pero no existe información acerca de su posible eficacia en la MAT asociada a infección VIH.

#### **3.2.1.4.- Hipertensión arterial maligna.**

La HTA maligna se define por la presencia de cifras muy elevadas de presión arterial con retinopatía hipertensiva grado III o IV. Se ha descrito asociada a diversas enfermedades glomerulares en pacientes con infección por el VIH [89, 90], entre ellas la nefropatía IgA, GN membranoproliferativa, nefropatía membranosa y 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. El control estricto de la presión arterial (PA), con un uso precoz y en dosis elevadas de bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECA o ARA-II) permite la mejoría del FRA que acompaña a la mayoría de casos con HTA esencial malignizada [91]. No obstante, el pronóstico de la hipertensión maligna asociada a infección por el VIH es considerablemente peor.

#### **3.2.2.- Nefropatías tubulares e intersticiales**

Los pacientes con infección por el VIH pueden presentar una amplia variedad de nefropatías tubulares e intersticiales, las principales se describen en los apartados siguientes.

##### **3.2.2.1.- Necrosis tubular aguda.**

En muchos FRA prerrenales secundarios a enfermedades intercurrentes cuando no se corrige rápida y adecuadamente la causa subyacente puede producirse una necrosis tubular

aguda. Así mismo, la nefrotoxicidad tubular intrínseca de determinados medicamentos y de los contrastes yodados radiológicos puede causar necrosis tubular en los pacientes con infección por el VIH. La recuperación puede precisar días o semanas, según el grado de lesión, aunque no siempre es completa. Debe considerarse la necrosis tubular aguda ante un FRA progresivo, habitualmente, aunque no siempre, con diuresis conservada, en el contexto de un paciente séptico y/o hemodinámicamente inestable, o cuando se han administrado contrastes yodados o alguno de los fármacos potencialmente implicados, como AINES, bloqueantes de la angiotensina, aminoglucósidos, trimetopin-sulfametoxazol, pentamidina, anfotericina B, foscarnet, cidofovir o TDF.

### **3.2.2.2.- Nefropatías tubulares por fármacos.**

El síndrome de Fanconi es la expresión clínica mejor caracterizada de la lesión y disfunción de las células tubulares proximales del riñón. La forma más florida se caracteriza por un defecto generalizado en la reabsorción a nivel del túbulo proximal, propiciando la pérdida urinaria de fosfato, calcio, urato, aminoácidos, glucosa y bicarbonato, entre otros. Esto puede expresarse como fosfaturia 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, hipopotasemia, 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 la misma, 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 cortejo sindrómico se presente de forma incompleta, principalmente en forma de hipofosfatemia, glucosuria normoglucémica y proteinuria variables.

Las causas de síndrome de Fanconi, completo o parcial, son múltiples, con dos grupos principales: las causas 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 TDF [92, 93] y con menor frecuencia otros análogos de nucleósidos, como didanosina (ddi) y estavudina (d4T) [94-96]. Otros fármacos cuya asociación con el síndrome de Fanconi ha sido bien establecida 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 TDF, entre ellos la presencia de ERC previa, la administración conjunta con otros fármacos nefrotóxicos, un peso corporal bajo, una mayor edad y un recuento bajo de linfocitos CD4 [97]. En algunos estudios el antecedente de infecciones oportunistas, la presencia de “comorbilidad”, la HTA, la administración de AINEs [98], el dolor crónico (un marcador de uso de AINEs), el uso simultáneo de ddi y la co-administración de IP potenciados [99-103] se han asociado también con un mayor riesgo de nefrotoxicidad con el uso de TDF. Los IP potenciados pueden disminuir el aclaramiento renal de TDF y favorecer su acumulación en las células del epitelio tubular [104]. En una revisión reciente de 164 casos de síndrome de Fanconi asociado a TDF, el 84% estaban recibiendo simultáneamente IP, en la mayoría de los casos potenciados con ritonavir (RTV) [92]. Por último, determinados polimorfismos en los genes que codifican las proteínas transportadoras de TDF en las células de los túbulos proximales renales, concretamente determinados haplotipos del gen ABCC2 (MRP2) y del ABCC4 (MRP4) [105-107] se han asociado también con un mayor riesgo de nefrotoxicidad con el uso de este fármaco.

### **3.2.2.3.- 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 presencia de eosinofilia periférica, rash cutáneo y febrícula debe de sugerir este diagnóstico en un paciente con FRA de causa no clara, particularmente

en presencia de proteinuria no nefrótica, leucocituria y cilindros leucocitarios en ausencia de infección urinaria y ante el inicio reciente de un nuevo tratamiento [108]. La biopsia renal es la única forma de establecer el diagnóstico, aunque en pacientes ancianos o con problemas graves asociados, es frecuente optar por un tratamiento empírico sin biopsia renal [108]. La rápida retirada del fármaco causante es la base principal del tratamiento. Junto a ello, un ciclo corto de esteroides (de 4-6 semanas) favorece la recuperación completa de la función renal [109]. Los antibióticos y los AINEs son los fármacos que con más frecuencia causan nefritis inmunoalérgica, aunque cualquier fármaco, y entre ellos los antirretrovirales, pueden desencadenarla [110].

#### **3.2.2.4.- Nefropatía obstructiva intrarrenal por depósito de cristales.**

Se produce por el depósito masivo y 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 [111]. Los fármacos implicados en los pacientes con infección por el VIH pueden ser la sulfadiazina, IDV, ATV, foscarnet y aciclovir a dosis altas. Con IDV y ATV se ha descrito también nefrolitiasis por acúmulo de los mismos cristales excretados. Se ha descrito la presencia de cristaluria en pacientes tratados con DRV [111], pero hasta ahora no se ha documentado casos de nefropatía obstructiva por depósito de cristales en pacientes tratados con este IP. 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 túbulo-intersticial crónica persistente.

#### **3.2.2.5.- Rabdomiólisis.**

La lesión muscular aguda producida por fármacos, isquemia secundaria a síndromes compartimentales, sepsis o trastornos hidroelectrolíticos, no es infrecuente en los enfermos

con infección por el VIH. La mioglobina liberada y filtrada en el glomérulo produce un FRA característico, con orinas oscuras, elevación masiva de enzimas musculares y obstrucción y necrosis de los túbulos renales por cilindros de mioglobina.

### ***3.2.3. Insuficiencia renal crónica inespecífica***

Además de los procesos glomerulares y túbulointersticiales, cuyas manifestaciones clínicas son en general muy evidentes, se está describiendo en los últimos años una elevada incidencia de ERC en los pacientes con infección por el VIH, caracterizada por un descenso del FG de severidad variable, no acompañado de proteinuria significativa o de alteraciones del sedimento que sugieran enfermedad glomerular. La causa de la ERC en estos casos es probablemente multifactorial: en algunos pacientes puede ser la secuela de episodios previos de FRA resueltos de manera incompleta y en otros, el efecto nefrotóxico de determinados tratamientos mantenidos durante años, incluidos ciertos fármacos antirretrovirales. El cuadro clínico-analítico de esta forma de ERC en los pacientes con infección por el VIH es muy similar al de la enfermedad renal crónica “silenciosa” u “oculta”, cuya incidencia entre sujetos de edad avanzada, por otra parte normales, es elevada (hasta un 10-33 % de sujetos mayores de 70 años) [112]. En la población general, esta “epidemia de ERC oculta” se ha puesto en relación con trastornos crónicos (HTA, DM), además de los cambios renales atribuibles al envejecimiento. Es posible que estos mismos factores intervengan en los pacientes con infección por el VIH a una edad más precoz, por mecanismos aún no bien conocidos. Es interesante destacar que en grupos de pacientes con infección por el VIH que no han recibido TARV, también se ha descrito esta elevada prevalencia de ERC, sin que la HTA o la DM la expliquen de forma satisfactoria [113].

## **4.- Evaluación renal del paciente con infección por el VIH**

La prevención del daño renal en pacientes con infección por el VIH debe incluir la actuación sobre los factores de riesgo de 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 el desarrollo de la ERC (tabla 6) como en su progresión (tabla 7) con particular atención a los fármacos, tanto antirretrovirales como otros empleados para tratar las complicaciones asociadas a la infección por VIH. La evaluación periódica tanto de la función renal, como de la presencia de marcadores de lesión renal, tiene como objetivos: la detección precoz de enfermedad renal, su seguimiento y el ajuste de dosis de fármacos nefrotóxicos o de eliminación renal.

Desde el punto de vista operativo, en estas recomendaciones las pruebas empleadas para evaluar la función renal se han clasificado en “estudio renal básico o cribado”, 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 (Tablas 6-7) y el registro de la presión arterial y el peso corporal.

**El estudio renal básico** incluirá la medida de la concentración sérica de creatinina y la estimación del filtrado glomerular, medida del cociente proteína/creatinina (CPC) y CAC (en caso de DM o HTA), ambos en la primera orina de la mañana, sedimento urinario y evaluación básica de la función tubular (concentración sérica de fosfato, proteinuria ya descrita y glucosuria mediante tira reactiva) (Tabla 8).

**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, debe tratar de identificarse la causa y determinar los factores asociados y el pronóstico. En estos casos puede requerirse un estudio ampliado marcadores en sangre y orina (Tabla 8) y eventualmente pruebas de imagen y biopsia renal.

Así en el caso de posible afectación tubular secundaria a toxicidad por antirretrovirales se determinarán en suero las concentraciones de urato, potasio y bicarbonato (o equilibrio ácido-base), y en orina las concentraciones de fosfato, urato, potasio y se realizarán los

calculos de excreción fraccional y reabsorción tubular de fosfato y urato. En caso de sospecha de enfermedad glomerular se realizarán estudios específicos según se sospeche una glomerulopatía primaria o secundaria: enfermedad glomerular por inmunocomplejos, nefropatía lúpica, diabética, hipertensiva, etc.

A continuación se describen detalladamente cada una de las pruebas de laboratorio a realizar en la evaluación de la función renal del paciente con infección por el VIH.

#### **4.1-. La medida de la concentración sérica de creatinina y la estimación del filtrado glomerular mediante la ecuación CKD-EPI**

La concentración sérica de creatinina es la magnitud biológica más utilizada para la valoración de la función renal; sin embargo, presenta una importante variabilidad biológica interindividual debida, principalmente, a diferencias en la edad, el sexo y la masa muscular que limita la utilidad de los valores de referencia poblacionales en la detección precoz de alteraciones de la función renal.

Las ecuaciones de estimación del FG que incluyen, además de la concentración sérica de creatinina, otras variables como la edad, el sexo y el grupo racial son consideradas, en la actualidad, la mejor forma de evaluar la función renal. En los pacientes con infección por el VIH, igual que en el resto de la población, se aconseja la estimación del FG mediante la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) [114]. Esta ecuación ha mostrado su superioridad frente a otras ecuaciones de estimación del FG basadas en la concentración sérica de creatinina (MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*), cistatina C o en la combinación de ambas [115-117]. La ecuación CKD-EPI infraestima menos que la ecuación de MDRD el verdadero valor del FG lo que permite ampliar hasta 90 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, los valores de FGe que pueden ser informados mediante esta ecuación [118]. Esto puede ser de gran interés en los pacientes con infección por el VIH, ya que en algunos casos puede requerirse un ajuste de fármacos en tramos del FGe entre 60 y 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, situación que no era posible con MDRD porque esta

ecuación proporcionaba resultados con una mayor dispersión especialmente con FGe superior a  $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , por ello con dichos valores solo se informaba como “ $> 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ” sin especificar un valor absoluto.

En los últimos años se ha producido la estandarización de la mayoría de los procedimientos de medida de creatinina con el objetivo de disminuir su variabilidad y la repercusión de ésta sobre la estimación del FG [119]. La estandarización tiene consecuencias sobre el tipo de ecuación a utilizar [120]. En la actualidad, la mayoría de los laboratorios clínicos españoles informan el valor del FG mediante las ecuaciones MDRD-IDMS (dilución isotópica – espectrometría de masas) o MDRD, en función de si el método de medida de creatinina se encuentra o no estandarizado [121].

En la actualidad la ecuación CKD-EPI, para métodos de creatinina estandarizados, está reemplazando a MDRD-IDMS en los informes del laboratorio. Durante este proceso de transición pueden ser utilizadas ambas ecuaciones (Tabla 9). La ecuación de Cockcroft-Gault (CG) [122], clásicamente utilizada para el ajuste de dosis de fármacos, no puede ser re-expresada para los métodos actuales de medida de creatinina por lo que no debería ser usada. Las ecuaciones CKD-EPI o MDRD-IDMS pueden ser utilizadas con este fin ya que se basan en procedimientos de medida de creatinina estandarizados, correlacionan mejor con el FG medido que CG para valores de  $\text{FG} < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ , que son los más susceptibles de ajuste de dosis y están disponibles en la mayoría de los informes de los laboratorios clínicos, al contrario que CG [123-125].

Por otra parte, para cualquier valor de FG, MDRD o CKD-EPI son más precisas que CG [21, 30, 121]. Otro problema es la falta de estudios que hayan utilizado el FG estimado para el ajuste de fármacos ya que hasta ahora la mayoría expresan los ajustes según aclaramiento de creatinina estimado por fórmula de CG. Recientemente un estudio ha mostrado la validez de MDRD para el ajuste de fármaco, siendo incluso superior a CG [125]. Algunas guías para ajuste de la dosis de TARV [126] ya utilizan la ecuación de MDRD, indicando que se puede utilizar como alternativa la ecuación de CG. Probablemente en

breve, las guías para el ajuste de fármacos utilizarán FG estimado según las recomendaciones de las sociedades científicas utilizando MDRD o CKD-EPI.

La medida de la concentración sérica de cistatina C se ha propuesto como un marcador útil para valorar la función renal ya que su concentración es independiente de la masa muscular, es filtrada por el glomérulo y completamente reabsorbida por el túbulo renal [127]. Sin embargo, algunos estudios han mostrado incrementos séricos de cistatina C, en pacientes con infección por el VIH, asociados a elevadas concentraciones de proteína C reactiva (un marcador de inflamación que puede estar elevado en los pacientes con infección por el VIH), una elevada carga viral y un recuento bajo de linfocitos CD4+ [128]. Los escasos estudios realizados en pacientes con infección por el VIH, la heterogeneidad en los resultados obtenidos (en parte explicados por los diferentes métodos utilizados para la medida del FG, creatinina y cistatina C) [116, 117, 129-132] y su elevado coste, no permiten, por el momento, la recomendación de inclusión de la cistatina C como marcador de función renal en el cribado y seguimiento de pacientes con infección por el VIH.

La medida del aclaramiento de creatinina (utilizando orina de 24 horas), no aporta ninguna ventaja sobre la estimación del FG mediante una ecuación, está sujeto a una mayor variabilidad, además de los inconvenientes que presenta para los pacientes la recogida de orina de 24 horas. Su uso debería quedar relegado para aquellas situaciones en las que la utilización de una ecuación de estimación del FG no es adecuada, como: individuos que siguen dietas especiales, pesos extremos (índice de masa corporal  $< 19 \text{ kg/m}^2$  o  $> 35 \text{ kg/m}^2$ ), alteraciones importantes en la masa muscular o hepatopatía grave [133].

En individuos con infección por el VIH, la concentración sérica de creatinina y por consiguiente el valor del FG estimado mediante las ecuaciones que la incluyen, puede verse afectados por factores no debidos a alteraciones reales del FG. Así, los pacientes con una disminución importante de la masa muscular, malnutrición intensa, o hepatopatía avanzada secundaria a la infección por VHC o VHB pueden presentar descensos en la concentración sérica de creatinina con la consiguiente sobrestimación del valor del FGe. Así mismo, existen determinados fármacos que pueden provocar una elevación de la concentración de

creatinina por inhibición de su secreción activa tubular. Este efecto provoca un descenso espurio del FGe por las ecuaciones MDRD y CKD-EPI sin que exista una verdadera disminución del FG real. Los principales fármacos implicados y que pueden ser prescritos en los pacientes con infección por el VIH son el trimetoprim (habitualmente coformulado con sulfametoxazol), la cimetidina (antiácido poco prescrito en la actualidad) y diversos fármacos antiretrovirales de nueva generación como rilpivirina (RPV) y dolutegravir (DTG) o potenciadores de los mismos como el cobicistat (COB) [134, 135]. Diversos estudios han objetivado que su utilización se acompaña de un incremento discreto de la concentración sérica de creatinina, sin alteración del FG medido por métodos isotópicos. Esta característica puede generar preocupación al clínico sobre todo si se administra conjuntamente con fármacos potencialmente nefrotóxicos, como por ejemplo TDF. Ni la estimación del FG mediante las ecuaciones que incluyen la concentración sérica de creatinina ni el cálculo del aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas son útiles en estas circunstancias. En estos casos la utilización de otros marcadores de función renal (como la concentración sérica de cistatina C) o métodos isotópicos, más complejos, si se requiere una medida exacta del FG, podrían ser de utilidad. Estos métodos, además de ser costosos, no están al alcance de todos los centros.

Para diferenciar entre una elevación de la creatinina debido a un bloqueo de su secreción tubular o una elevación por un deterioro real del FG deberán tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- 1.- Debe conocerse el potencial efecto de los fármacos referidos sobre la concentración sérica de creatinina.
- 2.- El incremento de la concentración sérica de creatinina debido al bloqueo de su secreción tubular:
  - debe ser leve, habitualmente < 30% de la concentración de creatinina inicial.
  - aparecer de forma precoz tras la administración del fármaco, frecuentemente durante los primeros días, y posteriormente mantenerse estable si la situación clínica y

metabólica del paciente no cambia. Para confirmar la estabilidad se recomienda repetir una determinación de la concentración de creatinina en un plazo máximo de 4 semanas.

- tras la retirada del fármaco la concentración sérica de creatinina vuelve a sus valores basales.
- la concentración sérica de urea se mantendrá invariable a diferencia de lo que ocurre con la creatinina.
- No se acompañará de proteinuria, glucosuria normoglicémica ni alteraciones del sedimento urinario.

Otros fármacos como los fibratos se asocian a un aumento de la concentración sérica de creatinina por mecanismos no bien esclarecidos [136, 137].

#### **4.2.- La medida del cociente proteína/creatinina y/o albúmina/creatinina en la primera orina de la mañana:**

La concentración persistentemente elevada de proteína o de albúmina en orina es un signo de lesión renal y junto con el descenso del FG constituyen los criterios más utilizados para el diagnóstico y clasificación en estadios de la ERC. Pequeños incrementos de la concentración de proteína en orina preceden, a menudo, al aumento de la concentración sérica de creatinina o al descenso del FG. La proteinuria puede presentarse hasta en un 30% de los pacientes con infección por el VIH [76, 138], es un mejor marcador de progresión a enfermedad renal terminal que la disminución del FG [139] y es un factor de riesgo cardiovascular y de mortalidad [28]. Para la selección de la magnitud biológica a utilizar en la evaluación de la proteinuria deben considerarse tanto el contexto clínico del paciente como aspectos metodológicos relacionados con la medida de albúmina y proteína en orina. Desde el punto de vista clínico los pacientes con infección por el VIH pueden presentar:

- a). Proteinuria glomerular, secundaria a diversas glomerulopatías o a la presencia de nefropatía diabética o hipertensiva y caracterizada por un aumento de la eliminación de albúmina en orina predominantemente.

b). Proteinuria tubular, secundaria a nefropatías tubulointersticiales o a la toxicidad asociada al tratamiento con antiretrovirales y caracterizada por un aumento de la concentración urinaria de proteínas de bajo peso molecular como  $\alpha_1$ -microglobulina,  $\beta_2$ -microglobulina, proteína transportadora del retinol (RBP), n-acetil  $\beta$ -glucosaminidasa (NAG) o lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos (NGAL).

c). Proteinuria mixta (glomerular y tubular) por la coexistencia de los procesos anteriormente descritos.

Desde el punto de vista metodológico debe tenerse en cuenta que:

a). Los procedimientos de medida de proteína en orina reconocen mayoritariamente albúmina y son menos sensibles en la detección de otras proteínas como las globulinas y las proteínas de bajo peso molecular que deben hallarse en concentraciones relativamente elevadas para poder ser detectadas.

b). Los procedimientos de medida de albúmina presentan una mayor sensibilidad analítica y mejor estandarización que los de proteína [140, 141].

c). El uso de la tira reactiva de orina para el cribado de la proteinuria en pacientes con infección por el VIH es un método semicuantitativo de cribado y está desaconsejado debido a que su sensibilidad analítica es inferior a la de los métodos cuantitativos, es especialmente sensible a la albúmina y menos a globulinas y proteínas de bajo peso molecular, pueden existir resultados falsos negativos en orinas diluidas y falsos positivos en orinas concentradas, alcalinas ( $\text{pH} > 7$ ), hematóricas o con presencia de componentes coloreados. En un estudio realizado en pacientes con infección por el VIH, el 21% de los casos con proteinuria significativa ( $> 300 \text{ mg/g}$ ) no fueron detectados con la tira reactiva y sí mediante el cociente proteína/creatinina [142]. La tira reactiva de orina puede ser útil para valorar la presencia de hematuria, leucocituria y glucosuria.

d). El espécimen de elección es una orina aleatoria, de preferencia la primera de la mañana, ya que ha mostrado una buena correlación y concordancia con los valores obtenidos en orina de 24 horas, a excepción de la proteinuria de rango nefrótico ( $> 3 \text{ g/día}$ ) dónde el espécimen recomendado es la orina de 24 horas [143].

e). La expresión de los resultados como cocientes CAC o CPC, en lugar de concentración, evita los errores derivados de una mayor o menor dilución de la muestra de orina en relación a la diuresis.

f). Los métodos que miden específicamente proteínas de bajo peso molecular no están disponibles en la mayoría de los laboratorios clínicos.

La determinación de albuminuria y proteinuria puede estar influida por algunas condiciones clínicas que pueden modificar sus valores. Algunas situaciones elevan la cifra de albuminuria detectada: ejercicio físico intenso, infección activa, fiebre, descompensación hiperglucémica o insuficiencia cardíaca.

Se debe tener en cuenta que la excreción de albuminuria mediante el CAC o CPC puede estar sobrestimada en un paciente con masa muscular disminuida. Por el contrario, en personas muy musculadas o en la raza negra (afro-americanos) puede estar infraestimada [32]. En estos casos extremos (peso y masa muscular) la determinación de proteinuria/albuminuria en orina de 24 horas puede ayudar a una mejor interpretación de la evaluación renal.

Recientemente se ha descrito la utilización del cociente albúmina/proteína (CAP) en muestra aislada de orina, que puede ayudar a diferenciar la proteinuria de origen glomerular de la de origen tubular. Un CAP en orina  $>0.4$  es sugerente de proteinuria glomerular (GN, HTA y DM), y un CAP  $< 0.4$  es sugerente de proteinuria tubular, ya que la mayoría de la proteinuria es diferente de la albúmina, que serán proteína tubulares [144]. Estos datos se obtuvieron de un estudio en pacientes con diferentes enfermedades renales y en los que el diagnóstico etiológico se hizo con biopsia renal. En dichos pacientes se determinaron proteínas totales en orina, albuminuria y proteínas tubulares (NAG y  $\beta$ -2 microglobulina). El punto de corte del cociente de 0.4 mostró una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 99 %.

Estos datos han sido confirmados en un estudio en pacientes con infección por el VIH para la diferenciación entre proteinuria tubular y glomerular [145].

#### **4.3.- El estudio del sedimento urinario:**

La presencia de células tubulares renales, hematíes dismórficos, cilindros eritrocitarios y cilindros céreos, son patognomónicos de lesión renal y puede orientar al diagnóstico de determinadas patologías.

#### **4.4.- Evaluación de la función tubular:**

La disfunción tubular en pacientes con infección por el VIH se presenta fundamentalmente debida a toxicidad por TDF. Si por diversas causas (no ajuste del fármaco al FGe, presencia de factores de riesgo para toxicidad renal, otros fármacos que potencian la nefrotoxicidad o existencia de determinados genotipos que influyen en la metabolización de TDF y favorecen la toxicidad tubular) se produce dicha toxicidad, se alterarán las funciones fisiológicas del túbulo proximal: reabsorción de proteínas, fósforo, glucosa, ácido úrico, aminoácidos y bicarbonato, produciéndose el síndrome de Fanconi que puede ser completo o en la mayoría de los casos incompleto. En síndrome de Fanconi también puede obedecer a otras causas diferentes de la toxicidad por TDF (Tabla 5).

Por ello el estudio de la disfunción tubular incluirá además de la proteinuria ciertas sustancias como fosfato, ácido úrico y glucosa, cuya reabsorción es predominantemente proximal.

Las proteínas de bajo peso molecular son libremente filtradas en el glomérulo y consecuentemente reabsorbidas en el túbulo proximal en pacientes sin patología tubular renal, apareciendo una mínima cantidad de proteínas en orina. Cuando existe alteración en la reabsorción tubular, se incrementa la excreción en orina de dichas proteínas. Como no hay reabsorción distal de proteínas, la medida en orina de proteínas de bajo peso molecular ha sido ampliamente aceptada como un marcador de daño tubular proximal. Estas proteínas de bajo peso molecular constituyen la proteinuria tubular, que son proteínas diferentes de la albúmina (proteína mayoritaria en orina habitualmente). De ahí la utilidad del CAP en orina para la diferenciación entre proteinuria tubular y glomerular [144, 145].

La disfunción tubular renal proximal es una complicación relativamente frecuente, generalmente reversible, del tratamiento a largo plazo con TDF asociado a IP. El síndrome de Fanconi es el cuadro clínico más importante y se presenta entre el 0.3 y 2% de los pacientes. La presencia aislada de alteraciones de la función tubular como hipofosfatemia, glucosuria normoglicémica, acidosis tubular renal proximal con  $\text{pH} > 5.5$ , o una disminución de la reabsorción tubular de fosfato, son mucho más frecuentes (4-50%, según las series) pero su significación clínica, tanto a corto como largo plazo, es incierta [146, 147]. La presencia de concentraciones urinarias elevadas de proteínas de bajo peso molecular como la  $\beta_2$ -microglobulina y la RBP, se han observado hasta en el 70% de los pacientes, como consecuencia de disfunción mitocondrial asociada al tratamiento con TDF. Además, los trastornos de la función tubular, incluso importantes, pueden pasar desapercibidos hasta que no conducen a una disminución del FG. Las guías de práctica clínica publicadas no son uniformes en cuanto a recomendaciones sobre qué pruebas diagnósticas identifican mejor la presencia de lesión tubular en estos pacientes [8, 24, 28, 126].

En general, las recomendaciones existentes sugieren que la disminución progresiva del FGe, el aumento del valor del CPC, la presencia de hipofosfatemia o de alteraciones detectadas en la tira reactiva de orina ( $\text{pH} > 5.5$ ), glucosuria normoglicémica) deben hacer sospechar la existencia de lesión tubular y aconsejar la realización de pruebas más específicas que podrían incluir: la medida de la concentración de fosfato y urato séricos y urinarios y el cálculo de las respectivas excreciones fraccionadas, de bicarbonato sérico medido, o calculado a partir del equilibrio ácido base, y de potasio sérico y urinario (**Tabla 8**).

En el caso de presencia de hipofosfatemia, ésta puede ser debida a múltiples causas diferentes de la tubulopatía proximal (ver apartado hipofosfatemia). En estos casos la realización de excreción fraccional de fosfato (EFF) o de ácido úrico pueden ayudar al diagnóstico. Una EFF normal ( $< 20\%$ ), tanto de fosfato como ácido úrico puede indicar que el túbulo está indemne y no afectado por toxicidad por TDF. En cambio una EFF elevada ( $> 20\%$ ) no es tan específica porque puede estar influenciada por la presencia de

hiperparatiroidismo primario o secundario, niveles de 25 OH vitamina D u otras causas, que hacen bajar la especificidad de la prueba.

Para calcular la EFF se puede recurrir a calculadoras de páginas web. No obstante en muchas de ellas no se dispone de la EFF, pero sí de la reabsorción tubular de fosfato (RTF). Se puede calcular directamente ya que la  $EFF = 1 - RTP$  (ver tabla 9).

La medida de proteínas específicas de función tubular como la concentración urinaria de RBP o de  $\beta_2$ -microglobulina, puede ser de interés aunque aspectos como su escasa implementación en los laboratorios clínicos, el estado de estandarización de dichos métodos, o las fuentes de variación deben ser considerados.

#### **4.5. Recomendaciones sobre la evaluación renal en los individuos con infección por el VIH:**

La evaluación de la afectación renal en individuos con infección por VIH incluirá:

- 1.- La medida de la concentración sérica de creatinina y la estimación del filtrado glomerular preferentemente mediante la ecuación CKD-EPI o en su defecto la ecuación MDRD. Calidad de la evidencia: Alta, Fuerza de la recomendación: Fuerte.
- 2.- La medida del cociente proteína/creatinina en orina, preferentemente de la primera micción, en su defecto una orina aleatoria es aceptable. En pacientes con DM y/o HTA se realizará también el cociente albúmina/creatinina. Recomendación basada en el consenso.
- 3.- Valoración básica de la disfunción tubular mediante las determinaciones anteriores (punto 1 y 2), concentración sérica de fosfato, y la detección de glucosuria mediante tira reactiva de orina preferentemente en la primera orina de la mañana. Recomendación basada en el consenso.
4. Ante la presencia de alteraciones confirmadas en cualquiera de las pruebas anteriores (estudio básico) por sospecha de nefrotoxicidad por antirretrovirales se aconseja la realización de estudios más específicos o estudio ampliado como: la medida de la concentración sérica y urinaria de fosfato y urato, acompañados del cálculo de las respectivas excreciones fraccionadas, el estudio del equilibrio ácido-básico en sangre y la

medida de la concentración de potasio sérico y urinario. En caso de sospecha de enfermedad glomerular se realizarán estudios específicos según se sospeche una glomerulopatía primaria o secundaria. Igualmente se considerará la realización de pruebas de imagen, o consulta a Nefrología según criterios de derivación que se describen en este documento. Recomendación basada en el consenso.

5.- La tira reactiva de orina puede ser útil para detectar la presencia de infección urinaria (esterasa y nitritos), de alteración tubular (glucosuria no hiperglucémica) o de alteraciones en el sedimento urinario (hematuria) y no debe ser utilizada para la valoración de la proteinuria. Recomendación basada en el consenso.

6.- El espécimen de elección es una orina aleatoria, de preferencia la primera de la mañana, ya que ha mostrado una buena correlación y concordancia con los valores obtenidos en orina de 24 horas, a excepción de la proteinuria de rango nefrótico (> 3 g/día) dónde el espécimen recomendado es la orina de 24 horas. Recomendación basada en el consenso.

## **5. - ¿Con qué periodicidad debe efectuarse el estudio renal básico? (Tabla 10 y Figura 1)**

El estudio renal básico debe realizarse en todos los pacientes infectados por el VIH sin excepción, ya que los factores que pueden favorecer el desarrollo de nefropatía son múltiples y frecuentes. Este estudio supone un bajo coste y no supone visitas adicionales para los pacientes apoyan la recomendación de hacerlo de forma general y periódica.

Este estudio básico debe llevarse a cabo en la primera visita tras el diagnóstico de la infección por VIH, inmediatamente antes de iniciar el TARV, y durante el seguimiento posterior. 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 (Tablas 6 y 7).

Dada la sencillez y bajo coste, este grupo recomienda que se realice en todas las revisiones programadas de los pacientes que reciben TARV pudiendo quedar incluido en el protocolo o perfil analítico habitualmente realizado en el paciente con infección por VIH, y muy

especialmente en los que toman TDF. En los individuos con algún factor de riesgo de enfermedad renal (ver Figura 1 y tablas 6 y 7), deberá realizarse el seguimiento de forma semestral y en los que presentan DM o HTA debe añadirse al control semestral la determinación de albuminuria (CAC). Los individuos tratados con TDF, por su potencial efecto tóxico sobre el túbulo renal, deben realizar controles de función renal y proteinuria, al mes del inicio del fármaco, y posteriormente de forma semestral, añadiendo además la determinación del fosfato sérico, y de glucosa mediante tira reactiva de orina, preferentemente en la orina de la primera micción, aunque puede ser también válida en una muestra de orina aleatoria (con control de glicemia). También se ha sugerido que el primer control tras el inicio del TARV se pueda realizar entre los meses 2-3, en lugar de al mes [126]. Ante la presencia de alteraciones confirmadas en cualquiera de las pruebas anteriores se aconseja la realización del estudio ampliado (ver apartado 4). En caso de deterioro de la función renal, proteinuria y/o hematuria, deberá valorarse según se describe en los siguientes apartados.

Obviamente, esta periodicidad de controles se podrá incrementar a juicio clínico del médico que realice el seguimiento del paciente, especialmente en pacientes que reciben tratamiento con TDF.

#### **Recomendaciones sobre la periodicidad de los controles de la función renal:**

1.- En todos los pacientes con infección por el VIH debe realizarse el estudio renal básico para la detección de enfermedad renal al inicio del diagnóstico de la infección por el VIH, y de forma sistemática en su seguimiento posterior (Recomendación fuerte, alta calidad de evidencia)

2.- En los pacientes que no reciben TARV este estudio debe efectuarse: 1) cuando se diagnostica la infección por el VIH; 2) una vez al año si no presentan factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía; 3) cada seis meses cuando uno o más de dichos factores están presentes, y 4) antes de iniciar el TARV (Recomendación fuerte, baja calidad de evidencia).

3.- En los individuos tratados con TDF se debe aumentar la frecuencia de los controles. En pacientes sin factores de riesgo para ERC, se recomienda efectuar los controles coincidiendo con los realizados para la eficacia del tratamiento antirretroviral (entre 1-3 meses y posteriormente cada 6 meses). En los pacientes con ERC o factores de riesgo para la misma se recomienda adelantar el control al mes del inicio del fármaco. En cada control se incluirá la determinación del fosfato y glucosa séricos, y la tira reactiva de orina preferentemente en la orina de la primera micción (glucosuria no hiperglucémica) (Recomendación basada en el consenso, baja calidad de evidencia)

4.- En ausencia de alteraciones en el estudio básico se recomienda un seguimiento anual que incluya: la medida de la concentración sérica de creatinina, la estimación del FG, preferiblemente mediante la ecuación CKD-EPI, la determinación del cociente proteína/creatinina en orina de la primera micción y el estudio del sedimento urinario (Recomendación basada en el consenso, baja calidad de evidencia)

## **6.- INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL Y REMISIÓN A NEFROLOGIA**

### **6.1.- Recomendaciones para la realización de una biopsia renal:**

La indicación de biopsia renal será siempre individualizada, en función del balance entre el riesgo de la biopsia y los beneficios que nos pueda aportar. No hay ninguna evidencia de que los pacientes con infección por el VIH presenten más complicaciones relacionadas con la biopsia renal que los no infectados [148]. El diagnóstico de la biopsia es de interés para conocer no solo el diagnóstico, sino para conocer características histológicas que muestren datos sugerentes de progresión o de cronicidad, especialmente en pacientes que reciben TARV u otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, ya que nos pueden sugerir realizar cambios en el TARV [148, 149]. No obstante y ya que el TARV precoz proporciona los mejores resultados para la NAVIH, en casos de muy alta sospecha de NAVIH y una vez descartadas otras causas de disfunción renal/proteinuria podría no realizarse biopsia renal.

Si no hay respuesta (descenso de la proteinuria o mejoría de la insuficiencia renal) en un tiempo razonable (6-8 semanas), se podría plantear entonces la realización de biopsia renal.

De forma general, las indicaciones de biopsia renal son las mismas que para los pacientes sin infección por el VIH:

1.- Síndrome nefrótico: CPC >3-3.5 g/g (o su equivalente, proteinuria >3.5 g/24 horas) acompañada de hipoalbuminemia < 3 g/dl.

2.- Síndrome nefrítico: edema, HTA, hematuria (macroscópica en muchos casos), oliguria, deterioro variable de la función renal.

3.- Alteraciones urinarias persistentes: proteinuria asintomática significativa (CPC >1 g/g) sobre todo cuando no disminuye a <1g/g con IECA, ARA-II u otras medidas antiproteinúricas (se explican posteriormente) o cuando se acompaña de alteraciones del sedimento urinario o deterioro de la función renal. En los casos con CPC < 1 g/g (equivalente a 1 g/24horas), aislada o acompañada de microhematuria, se recomienda abordaje conservador, con empleo de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECA, ARA-II) y seguimiento programado. Se valorará la realización de biopsia renal cuando se acompañe de alteraciones muy importantes y persistentes del sedimento (microhematuria persistente y/o con brotes intercurrentes de hematuria macroscópica). En los casos de microhematuria persistente aislada, no se recomienda biopsia renal, salvo en casos con microhematuria acompañada de síntomas y/o signos sugestivos de enfermedades sistémicas. En los pacientes diabéticos con proteinuria lentamente progresiva y otros datos sugerentes de microangiopatía diabética, la biopsia no se considera necesaria, salvo si se asocia a datos que sugieran una etiología diferente de la nefropatía diabética.

4.- Insuficiencia renal aguda: la biopsia renal está indicada en los siguientes casos:

- Presencia de proteinuria, hematuria macroscópica o alteraciones del sedimento que hagan sospechar un fracaso renal agudo de causa glomerular
- Sospecha clínica de nefritis intersticial inmunoalérgica (relación cronológica con fármacos, rash cutáneo, eosinofilia, etc.)
- Fracaso renal agudo de causa desconocida

5.- Microangiopatía trombótica e HTA maligna: la biopsia renal está indicada si existe deterioro agudo de la función renal, proteinuria/hematuria de diverso rango, y si la situación general lo permite.

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 en los que presentan insuficiencia renal, puede ser necesario emplear medidas para la prevención del sangrado (p.ej. desmopresina iv) [150].

#### **Recomendaciones para indicar una biopsia renal:**

1.- La indicación de biopsia renal debe de ser individualizada, sopesando los riesgos y los beneficios. (Calidad de evidencia: Baja. Grado de recomendación: Basado en consenso)

2.- Las indicaciones de biopsia renal en pacientes con infección por el VIH son las mismas que para los pacientes no infectados. (Calidad de evidencia: Baja Grado de recomendación: Basado en consenso).

Las indicaciones de biopsia renal son las siguientes:

- Sdr nefrótico (Cociente Proteína/Creatinina  $>3$  g/g)
- Sdr nefrítico
- Alteraciones urinarias persistentes (Cociente Proteína/Creatinina  $>1$  g/g que no responde a tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina o si hay microhematuria persistente  $> 25-50$  hematíes/campo o brotes de hematuria)
- Insuficiencia renal aguda con sospecha de origen glomerular, inmunoalérgico o desconocido.
- Microangiopatía trombótica e HTA maligna

## 6.2.- Criterios de derivación a Nefrología:

La consulta a Nefrología debe considerarse como una colaboración para la adecuada interpretación y abordaje de los problemas renales, especialmente cuando son complejos o requieren actitudes diagnósticas o terapéuticas. Sus objetivos son el adecuado diagnóstico de los problemas renales, retrasar la progresión de la enfermedad renal terminal y reducir la morbimortalidad. La remisión o consulta a Nefrología se hará teniendo en cuenta el estadio de la ERC, su velocidad de progresión, grado de proteinuria, comorbilidad asociada y situación funcional del paciente.

Desde el punto de vista práctico se considerarán tres aspectos fundamentales para su remisión: filtrado glomerular estimado, proteinuria y otros motivos.

1.- Según proteinuria (CPC > 0.5 g/g o CAC > 300 mg/g): los pacientes con proteinuria asintomática moderada (CPC >0.5 g/g) ( o su equivalente, superior a 0.5 g/24horas, proteinuria asintomática significativa (CPC entre 1 - 3 g/g o su equivalente 1 a 3-3.5 g/24horas) y proteinuria nefrótica (CPC > 3 g/g o su equivalente > 3-3.5 g/24horas), así como los pacientes con CAC >300 mg/g (o su equivalente, albuminuria superior a 300 mg/24h) deberán ser remitidos a Nefrología.

2.- Según FGe: se remitirá los pacientes con FGe < 45 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.

3.- Otros motivos para remisión:

- Hematuria no urológica (> 25-50 hematíes por campo), especialmente si se asocia a proteinuria.

- Deterioro agudo en la función renal (descenso del FGe > 25 %) en dos controles consecutivos una vez descartados factores exógenos (diarrea, vómitos, depleción por diuréticos en tratamiento con IECAs, ARA-II, inhibidores directos de la renina o AINEs).

- Cualquier deterioro agudo renal con sospecha de GN o nefritis intersticial aguda.

- Pacientes que presenten progresión de deterioro de la función renal ( $> 5$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>/año) sin causa explicable
- ERC e HTA refractaria al tratamiento ( $> 140/90$  mmHg) con tres fármacos a dosis plenas, uno de ellos diurético.
- Alteración en la concentración sérica de potasio ( $> 5,5$  mEq/L o  $< 3,5$  mEq/L sin recibir diuréticos).
- Anemia de origen renal: hemoglobina (Hb)  $< 10,5$  g/dL con ERC a pesar de corregir ferropenia (índice de saturación de la transferrina -ISAT-  $> 20\%$  y ferritina  $> 100$  ng/ml), una vez descartadas otras causas de anemia.

### **Recomendaciones para remitir el paciente a Nefrología:**

3.- Se recomienda remitir a Nefrología aquellos pacientes con alguna de las siguientes alteraciones:

- Cociente Proteína/Creatinina  $> 0.5$  g/g ( $> 50$  mg/mmol), Cociente Albúmina/Creatinina  $> 300$  mg/g (0.3 g/g o 30 mg/mmol).
- Filtrado Glomerular  $< 45$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Hematuria ( $> 25-30$  hematíes por campo) no urológica.
- Deterioro agudo de función renal o deterioro progresivo de etiología no aclarada.
- ERC e hipertensión arterial refractaria al tratamiento
- Alteraciones en la cifra de potasio ( $> 5,5$  mEq/L o  $< 3,5$  mEq/L) no recibiendo diuréticos.
- Anemia de origen renal.

(Calidad evidencia: Baja Grado de recomendación: Basado en consenso).

### **7.- Manejo del paciente con enfermedad renal crónica**

## **7.1.- Actitud diagnóstica ante la sospecha de afectación renal en el paciente con infección por el VIH (deterioro renal, hematuria, proteinuria)**

### **7.1.1.- Definición de deterioro de la función renal:**

El deterioro de la función renal puede presentarse de forma aguda (insuficiencia renal aguda) o gradual, en cuyo caso hablaremos de progresión. Los criterios diagnósticos de insuficiencia renal aguda están claramente establecidos (ver apartado 3.1.1), sin embargo existe una importante controversia sobre los criterios de progresión de la ERC.

Para evaluar la progresión deben considerarse tanto los valores de FG como de proteinuria (o albuminuria), ya que ambas magnitudes están relacionadas con la velocidad de progresión hacia estadios más avanzados de ERC.

Se consideran criterios de progresión:

a) el cambio hacia un estadio de ERC más grave acompañado de una disminución del FGe > 25 % respecto al valor basal.

b) el descenso mantenido del FG > 5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/año [32].

Debe tenerse en cuenta que pequeñas fluctuaciones del FG son frecuentes, no son necesariamente indicativas de progresión de la ERC y están relacionadas con la variabilidad tanto biológica, como de los procedimientos de medida de la concentración sérica de creatinina. El descenso del FG (<25 %) que se produce como consecuencia de la depleción hidrosalina o de la administración de fármacos renoprotectores que afectan la hemodinámica glomerular por bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, no debe ser considerado como progresión. Así mismo, el cambio hacia una categoría superior de albuminuria o un aumento de más del 50 % del CAC respecto al valor basal, pueden ser indicadores de progresión [151].

### **7.1.2.- Actitud ante el deterioro de la función renal:**

Ante el hallazgo de una insuficiencia renal, debe definirse inicialmente la temporalidad del deterioro, y debe valorarse la progresión. Para ello deben revisarse los

valores de creatinina sérica anteriores, y en caso de no disponer de resultados previos debe repetirse un control de función renal en un plazo no mayor a 4 semanas para valorar la progresión, regresión o estabilidad. Tras el hallazgo de insuficiencia renal deberá realizarse el diagnóstico etiológico, valorando si es de causa prerrenal, parenquimatosa u obstructiva mediante una adecuada anamnesis y exploración física, determinación de proteinuria (CPC), estudio del sedimento urinario (detección de hematuria, leucocituria, cilindruria) y la realización de un estudio ecográfico renal. La ecografía permite, además de descartar procesos obstructivos urinarios, valorar el tamaño y la ecoestructura renal. Unos riñones de tamaño reducido (habitualmente < 9 cm de diámetro longitudinal) y sobretodo con reducción del grosor de la cortical renal (habitualmente < 1 cm) e hiperecogenicidad de la misma suelen indicar cronicidad, aunque el tamaño renal reducido no siempre está presente en los pacientes con infección por VIH y ERC. En la **Figura 2** se esquematiza el proceso a seguir ante un deterioro de la función renal.

### **7.1.3.- Actitud ante la presencia de hematuria:**

Ante la presencia de hematuria se debe realizar una historia clínica orientada (antecedentes de infecciones urinarias o litiasis, disuria, tenesmo vesical, polaquiuria, nicturia, síntomas prostáticos, historia familiar de hematuria o litiasis), una exploración física completa, un análisis que incluya un hemograma, la concentración sérica de creatinina y estimación del FG, el estudio del sedimento urinario, urinocultivo, CPC en orina y una ecografía renal.

Los siguientes criterios harán sospechar una probable causa urológica: síntomas miccionales o prostáticos, presencia de coágulos, color rojo brillante en hematuria macroscópica, presencia de factores de riesgo para tumores urológicos (edad > 40 años, tabaquismo, tratamiento con ciclofosfamida, consumo de analgésicos, trabajo con materiales químicos o pintura) o una ecografía patológica. En estos casos se puede solicitar citologías

urinarias y se debe remitir al paciente a Urología, de forma urgente si la hematuria es macroscópica.

Nos harán sospechar una causa glomerular la ausencia de síntomas acompañantes, la presencia de proteinuria, HTA, insuficiencia renal, hematuria macroscópica de color oscuro (coluria), presencia de cilindros hemáticos, hematíes dismórficos o cilindros céreos en el sedimento o una ecografía renal normal. En estos casos se debe remitir al paciente a Nefrología, de forma urgente si la hematuria es macroscópica o si hay deterioro agudo de la función renal.

Algunos fármacos, especialmente zidovudina (AZT) y en menor grado d4T o lamivudina (3TC) pueden incrementar el volumen corpuscular medio del hematíe (macrocitosis), de la misma forma que se ha detectado en pacientes co-infectados por el VHC [152, 153]. Aunque no hay estudios específicos que hayan analizado el efecto de dichas alteraciones en los hematíes en orina en caso de que el paciente presentara hematuria, y por otra parte aunque AZT no está en los esquemas terapéuticos actuales, estos cambios en el tamaño de los hematíes deberían tenerse en cuenta como una limitación en la interpretación del volumen corpuscular medio en orina en el caso de que se utilice esta prueba para el estudio de la hematuria.

En la **Figura 3** se esquematiza el proceso a seguir ante la presencia de hematuria macro o microscópica persistente.

#### **7.1.4.- Actitud ante la presencia de proteinuria: (Ver punto 7.2.2)**

##### **Recomendaciones si se detecta deterioro de la función renal o hematuria**

1.- Ante todo empeoramiento de la función renal debe investigarse si se trata de un deterioro agudo o de un proceso crónico, observando la evolución de los resultados previos (de la concentración de creatinina sérica y de la estimación del FG, fundamentalmente) (Calidad evidencia: bajo Grado de recomendación: Fuerte)

2.- Se consideran criterios de progresión:

a) el cambio hacia un estadio de ERC más grave acompañado de una disminución del FGe > 25 % respecto al valor basal.

b) el descenso mantenido del FG > 5 mL/min/1.73m<sup>2</sup>/año .

3.- En pacientes con hematuria, debe realizarse el diagnóstico diferencial entre causas urológicas o glomerulares (Calidad evidencia: bajo; Grado de recomendación: basado en consenso)

## **7.2.- Manejo de los factores de progresión de la enfermedad renal crónica, factores de riesgo cardiovascular y otras alteraciones renales presentes en pacientes con infección por VIH y enfermedad renal crónica:**

Se conoce que diversas variables, incluyendo un aclaramiento de creatinina más elevado en el momento de la biopsia renal, una cifra de linfocitos CD4 más alta, una carga viral plasmática del VIH indetectable, la ausencia de coinfección por VHC y/o de viremia por VHC, el uso de IECA o de ARA-II y el TARV son factores que se han asociado con un mejor pronóstico renal y/o una mayor supervivencia en pacientes con infección por el VIH diagnosticados de ERC mediante biopsia [67, 70, 80, 154].

Existe menos información sobre los factores que favorecen la progresión a enfermedad renal terminal. Recientemente se ha publicado un estudio de la cohorte de Veteranos de EE.UU. en el que se analizó una base de datos de 22.156 pacientes sin enfermedad renal preexistente. La incidencia de enfermedad renal terminal fue de 3 casos/1000 personas-año. Los factores de riesgo en este estudio fueron los ya conocidos: HTA, DM, enfermedad cardiovascular, CD4<200 células/ $\mu$ l, carga viral del VIH  $\geq$ 30.000 copias/ml, coinfección por VHC e hipoalbuminemia. Además, en este análisis, la combinación de un FGe bajo con una proteinuria elevada, se asociaron con una mayor tasa de enfermedad renal terminal, que llegó a ser de 193 eventos/1000 personas-año para pacientes con proteinuria  $\geq$  300 mg/dl y

FGe<30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Estos datos no son necesariamente extrapolables a otras poblaciones ni a mujeres, pero ponen de manifiesto la importancia de combinar el grado de proteinuria con el FG para estratificar el riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal [155].

En la tabla 7 se muestran los factores y variables 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, así como las medidas de tratamiento nefroprotector y de prevención cardiovascular recomendadas.

Se debe enfatizar la importancia del control de la proteinuria y de la HTA [156, 157] e insistir en la prevención y tratamiento precoz de los episodios de deterioro agudo de la función renal (por depleción de volumen u otros) y de la nefrotoxicidad, evitando en lo posible la utilización de sustancias nefrotóxicas (AINEs, contraste yodados etc), ajustando la dosis de los fármacos a la función renal, verificando con frecuencia las variaciones de FG cuando se utilizan medicamentos de riesgo y utilizando medidas profilácticas del FRA (p.ej., administración de suero fisiológico cuando se administren contrastes yodados). A continuación se describe la actitud ante la presencia de estos factores de progresión renal y riesgo cardiovascular en pacientes con infección por el VIH:

### **7.2.1.- Riesgo cardiovascular**

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son una de las principales causas de muerte no relacionada con la infección por el VIH [158]. En estos pacientes existe un incremento del riesgo cardiovascular (RCV) asociado con factores como la respuesta inflamatoria crónica a la infección por el VIH y por efectos secundarios metabólicos de la medicación antiretroviral (resistencia a la insulina, dislipemia, alteración en la distribución de la grasa e HTA) [159]. Igual que ocurre en la población general, los pacientes con infección por el VIH muestran un incremento en la expectativa de vida, lo que hace que presenten una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como la HTA y la DM [160]. El

diagnóstico precoz, el tratamiento y la prevención de las ECV se han convertido en una de las prioridades en la atención a los individuos con infección por el VIH.

Se recomienda realizar una evaluación del RCV en la visita basal y al menos una vez al año. La evaluación del RCV incluirá:

- Antecedentes de factores de RCV (cardiopatía isquémica, dislipemia, HTA, DM, tabaquismo, vasculopatía periférica) y estratificación del riesgo (Framingham).
- Datos antropométricos (peso, talla, PA, índice de masa corporal, perímetro cintura y cadera y signos clínicos de lipodistrofia).
- Datos analíticos: estudio lipídico (concentración en suero de colesterol, triglicérido, colesterol de HDL -cHDL- y colesterol de LDL -cLDL-), glucemia y función renal (concentración sérica de creatinina y FGe).

El paciente con ERC presenta un RCV muy elevado, por ello los objetivos a conseguir en algunos factores de riesgo son más estrictos que en la población general.

#### Recomendaciones de la sección 7.2.1 (riesgo cardiovascular).

- 1.- Los pacientes con ERC se consideran como de muy alto riesgo cardiovascular. Se recomienda realizar una evaluación del riesgo cardiovascular en la visita basal y al menos una vez al año. Recomendación basada en el consenso.
- 2.- Se realizará un tratamiento global de todos los factores de riesgo cardiovascular. Recomendación basada en el consenso.
- 3.- En pacientes diabéticos se debe de vigilar la aparición de albuminuria, como marcador precoz de nefropatía diabética y de hipertensión arterial. (Calidad evidencia: Alta Grado de recomendación: Fuerte).

#### 7.2.2.- Proteinuria:

Definiremos proteinuria asintomática moderada aquella comprendida entre un CPC entre 0.15-1 g/g (o su equivalente 0.15 -1g/24horas), proteinuria asintomática significativa la comprendida entre un CPC entre 1-3 g/g (o su equivalente entre 1 y 3-3.5 g/24horas), siempre que no se acompañe de edema o las características bioquímicas del síndrome nefrótico (hipoalbuminemia, hiperlipidemia) y finalmente proteinuria nefrótica si el CPC es superior a 3-3.5 g/g (o su equivalente > 3-3.5 g/24horas) y acompañada de edema o hipoalbuminemia, hipoproteinemia, hipercolesterolemia.

Se recomienda la remisión a Nefrología de los pacientes con un CPC superior a 0.5 g/g o los pacientes con un CAC superior a 300 mg/g.

La actitud a seguir en pacientes con proteinuria se muestra en la figura 4. El contexto clínico y los marcadores asociados pueden orientar sobre su origen. Cuando la proteinuria es intensa y/o existen alteraciones en el sedimento (sobre todo microhematurria 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 severa con o sin síndrome nefrótico, microhematuria y disminución del FG, debe sospecharse una NAVIH o nefropatía por inmunocomplejos (Tabla 4). Cuando existe DM y/o HTA lo más probable es que la proteinuria sea secundaria a nefropatía diabética o a nefroangioesclerosis. En presencia de coinfección VHB/VHC la principal consideración debe ser una GN membranosa o membranoproliferativa.

La cuantía de la proteinuria es un factor decisivo para la progresión de cualquier nefropatía, incluidas las asociadas a la infección por el VIH. Se ha demostrado que la reducción de la proteinuria con bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona enlentece significativamente dicha progresión. El objetivo general es conseguir un CPC < 0.5 g/g (o su equivalente, proteinuria < 0.5-1 g/24horas) y, en casos de difícil respuesta a las medidas antiproteinúricas, conseguir un CPC <1 g/g (o su equivalente proteinuria < 1 g/24horas), o al menos < 50-75% del valor basal. En el síndrome nefrótico, la consecución de una remisión parcial (CPC < 3-3.5 g/g o proteinuria inferior a 3-3.5 g/24horas) puede considerarse un

objetivo satisfactorio. Las medidas terapéuticas antiproteinúricas son las siguientes: IECA o ARA-II (incrementando dosis paulatinamente en busca de los objetivos de proteinuria y de presión arterial); valorar la introducción de un antialdosterónico (espironolactona, eplerenona) en casos de pobre respuesta a IECA/ARA-II (en pacientes con función renal conservada y sin hiperpotasemia); control adecuado de las cifras de PA (<130/80 mmHg) con el uso concomitante de otros hipotensores si es necesario; reducción de peso (dietas hipocalóricas, ejercicio físico) en pacientes obesos y dieta hiposódica y con moderada restricción proteica. Eplerenona puede aumentar su área bajo la curva potenciándose su efecto cuando se administra con inhibidores potentes del CYP34A (como RTV o nelfinavir – NFV-). Con espironolactona no se presenta dicha interacción.

## **Recomendaciones para a evaluación y tratamiento de la proteinuria. Seccion**

### **7.2.2.**

1.- Sea cual fuera la causa de la proteinuria, el manejo de los pacientes debe incluir la retirada de los fármacos nefrotóxicos, el control de la hipertensión arterial y la diabetes -si existieran- y, en todo caso, si la proteinuria es intensa, tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECAS o ARA II) (Calidad evidencia: basado en consenso; Grado de recomendación: fuerte)

2.- Cuando la proteinuria es >1g/24 h o se acompaña de microhematuria o de FG<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> debe ampliarse el estudio para identificar la causa (Calidad evidencia: basado en consenso; Grado de recomendación: fuerte)

3.- El tratamiento antiproteinúrico se basará principalmente (salvo contraindicaciones o intolerancia) en el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con IECA, ARA-II o diuréticos antialdosterónicos, incrementando la dosis paulatinamente en busca de los objetivos de proteinuria y de presión arterial, monitorización frecuente, y vigilando la función renal y la concentración de potasio sérico. (Calidad evidencia: Alta Grado de recomendación: Fuerte)

4.- En pacientes con proteinuria el objetivo terapéutico es conseguir un CPC < 0.5 g/g (o 50 mg/mmol) y en casos de difícil respuesta a las medidas antiproteinúricas un CPC < 1 g/g (o 100 mg/mmol) o al menos una reducción del CPC > 50-75% del valor basal. (Calidad evidencia: Moderada Grado de recomendación: Fuerte.)

5.- En pacientes con síndrome nefrótico, la consecución de una remisión parcial (CPC inferior a 3-3.5 g/g o 3-3.5 g/24horas) puede considerarse un objetivo satisfactorio. (Calidad evidencia: Moderada Grado de recomendación: Débil).

6. Cuando se sospeche una NAVIH, se recomienda iniciar TAR. Si no hay mejoría de las alteraciones renales en el plazo de 3 meses y/o se consideran otros diagnósticos, debe realizarse una biopsia renal (Recomendación basada en consenso).

### 7.2.3.- Hipertensión Arterial:

La HTA está presente en el 80-90% de los pacientes con ERC, especialmente en estadios avanzados de disfunción renal. En grandes cohortes de pacientes como en la Swiss HIV Cohort Study, la prevalencia de HTA en la población con infección por el VIH es del 25%, presentando en un elevado porcentaje un insuficiente control de la PA [161]. En un análisis transversal, el 55 % de los pacientes con VIH y ERC eran hipertensos y el 20% diabéticos [31].

Los resultados del control de PA sobre la progresión de la insuficiencia renal son contradictorios. Sin embargo, el control de PA es un objetivo terapéutico ya que disminuye significativamente la mortalidad y el número de eventos de causa cardiovascular y contribuye a una reducción de la proteinuria. Los objetivos son cifras de PA <140/90mmHg en pacientes sin albuminuria/proteinuria (CAC < 30 mg/g o CPC < 0.1 g/g) y menor de 130/80mmHg en los casos con albuminuria (CAC > 30 mg/g o CPC >0.1 g/g) (ver sección 7.2.2). El tratamiento antihipertensivo se adaptará a las características individuales de cada caso, aunque teniendo en cuenta lo dicho previamente, el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona constituirá la base fundamental del tratamiento antihipertensivo,

particularmente en los casos con albuminuria/proteinuria. Si se utilizan antagonistas del calcio, deben controlarse previamente las posibles interacciones farmacocinéticas con fármacos antirretrovirales. (Ver sección 7.2.3.3.5).

Aunque no hay estudios prospectivos que hayan evaluado el papel de estos tratamientos en la ERC de pacientes con infección por VIH, se considera que podrían obtenerse los mismos beneficios que en la población sin infección por VIH. Por ello las recomendaciones se basarán en las mismas que para los pacientes con ERC sin infección por el VIH [162, 163].

#### 7.2.3.1.- Cifras objetivo de presión arterial:

Aunque existe controversia acerca de las cifras objetivo de PA en pacientes con ERC en las distintas guías, especialmente por falta de ensayos clínicos, en pacientes con ERC los niveles objetivos son más reducidos que en la población general [162]:

- Los pacientes con CAC < 30 mg/g (o su equivalente CPC <0.1 g/g o albuminuria < 30 mg/24 h), en los que se detecten cifras de PA > 140/90mmHg deben recibir tratamiento para conseguir cifras objetivo de presión arterial sistólica (PAS) ≤ 140 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) ≤ 90 mmHg.
- Los pacientes con CAC > 30 mg/g (o su equivalente CPC >0.1 g/g o albuminuria > 30 mg/24 h), en los que se detecten cifras de PA > 130/80 mmHg deben recibir tratamiento para conseguir cifras objetivo de PAS ≤ 130 mmHg y PAD ≤ 80 mmHg, ya que la presencia de albuminuria es un indicador de progresión renal.

#### 7.2.3.2.- Tratamiento no farmacológico:

El tratamiento de la HTA en pacientes con ERC e infección por el VIH debe incluir medidas no farmacológicas (dieta hiposódica, ingesta < 6 gr de sal al día), evitar sobrepeso, evitar tabaquismo, restricción de ingesta de alcohol (no más de dos bebidas estándar al día en varones y una en mujeres) y practicar ejercicio físico aeróbico (30 minutos, 5 veces a la semana).

#### 7.2.3.3.- Tratamiento farmacológico:

El tratamiento antihipertensivo en pacientes con infección por el VIH se individualizará en base a la presencia de albuminuria/proteinuria, comorbilidades, efecto sobre algunos parámetros metabólicos, medicaciones concomitantes que pudieran favorecer la presencia de interacciones. En la tabla 11 se enumeran los grupos de antihipertensivos con sus posibles interacciones con TARV y ajuste para función renal.

Tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria, los pacientes con ERC y disminución del FG suelen requerir una media de 2-3 fármacos para el control de la HTA.

#### 7.2.3.3.1.- Grupo farmacológico a utilizar según presencia de albuminuria/proteinuria:

- En pacientes con CAC < 30 mg/g (o su equivalente CPC < 0.1 g/g o albuminuria < 30 mg en orina de 24 h) no hay evidencia que apoye el uso de uno u otro grupo farmacológico.
- En pacientes con CAC > 30 mg/g (o su equivalente CPC > 0.1 g/g o albuminuria > 30 mg en orina de 24 h) el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse con bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECA o ARA-II), cuando las cifras de PA lo indiquen.
- En pacientes con CAC > 300 mg/g (o su equivalente CPC > 0.3 g/g o proteinuria > 300 mg/24 h) se utilizarán IECA o ARA-II en dosis progresiva para lograr una PA ≤ 130/80 mmHg.

#### 7.2.3.3.2.- IECAs o ARA II en el tratamiento de la HTA

Los IECAs o los ARA II son los fármacos de primera elección en el caso de que el paciente presente albuminuria/proteinuria por su efecto en la reducción de la misma [162]. Por otra parte su excelente tolerancia, su efecto beneficioso en el perfil metabólico y la prácticamente ausencia de interacciones con el TARV hacen de ellos los fármacos a considerar en primer lugar en el paciente con infección por VIH. No se recomienda la combinación de IECAs y ARA II en el tratamiento de la HTA, por asociarse a un mayor riesgo de hiperkalemia y deterioro renal, especialmente en paciente ateromatosos, tanto en diabéticos [157] como en no diabéticos [32, 165, 166].

#### 7.2.3.3.3.- Precauciones en pacientes que reciben IECA o ARA II:

No obstante, y a pesar de ser los fármacos de elección, han de tenerse en cuenta algunas precauciones, especialmente relacionadas con el deterioro renal y la hiperkalemia en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de la misma [32].

Deterioro renal: la administración de IECA o ARA II produce una vasodilatación de ambas arteriolas glomerulares aferente y eferente, más acusada en la eferente, induciendo como consecuencia una disminución de la presión intraglomerular y consiguientemente en la albuminuria/proteinuria [167]. Este efecto puede producir en algunos casos una disminución del FG y un aumento de la concentración de creatinina, especialmente si se combinan con diuréticos a altas dosis, AINEs, en situación de insuficiencia cardíaca congestiva o en insuficiencia renal avanzada. Si esta disminución del FG o el incremento en la creatinina es menor del 25 % se considera atribuible a dicho mecanismo renoprotector cuando se produce tras inicio de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina. Descensos en el FG o incrementos en la creatinina sérica superiores al 25 %, y especialmente si son superiores al 30 % indican que puede haber una enfermedad ateromatosa de ambas arterias renales (estenosis), siempre que se hayan descartado factores funcionales (diarrea, vómitos, depleción por diuréticos) (Ver sección 3.1.1). Incluso aunque se produzca este deterioro renal, una vez se corrijan los factores funcionales, puede volver a reintroducirse el IECA o ARA-II siempre que no se presente de nuevo dicho deterioro y se haya descartado estenosis bilateral de la arteria renal. La administración de IECA o ARA-II se realizará con precaución si el  $FG < 30 \text{ mL/min/1,73m}^2$  por el mayor riesgo de deterioro renal e hiperkalemia

Hiperkalemia: La administración de IECA o ARA-II, y especialmente la combinación de ambos, o con AINEs o diuréticos ahorradores de potasio puede producir hiperkalemia. No se recomiendan las anteriores combinaciones, así como evitar su administración con cifras de potasio sérico  $> 5 \text{ mEq/L}$ .

#### **7.2.3.3.4.- Diuréticos**

Como la retención de sal es un factor importante en la patogenia de la HTA en la ERC, será un grupo farmacológico a utilizar. En los diuréticos podemos distinguir tres grupos: diuréticos tiacídicos (hidroclorotiacida, clortalidona y diurético tiacidas-like como la indapamida),

diuréticos de asa (furosemida, torasemida) y diuréticos distales (espironolactona, eplerenona). Los diuréticos tiacídicos tienen un efecto negativo sobre el metabolismo de la glucosa y pueden agravar la hiperglucemia y algunas características del síndrome metabólico, especialmente cuando se asocian a betabloqueantes. Por el contrario, tienen efecto beneficioso sobre la osteoporosis al incrementar la reabsorción renal de calcio, incrementando la densidad mineral y disminuyendo la incidencia de fracturas. En pacientes con  $FG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , producen un menor efecto natriurético, por lo que se recomienda que en estos pacientes se utilicen diuréticos de asa (furosemida, torasemida o bumetanida) [162]. Los diuréticos de asa no tienen efecto sobre la reabsorción de calcio. Se debe evitar la administración de diuréticos ahorradores de potasio (espironolactona, eplerenona, amilorida/triamterene) en pacientes con  $FG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  por el riesgo de hiperkalemia [162]. Pueden tener indicación como antiproteinúricos, pero con  $FG > 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ . Ninguno de ellos produce interacciones significativas con antiretrovirales salvo eplerenona, cuyo efecto puede ser potenciado cuando se administra con inhibidores potentes del CYP34A (como RTV o NFV).

7.2.3.3.5.- Antagonistas de los canales del calcio: Se metabolizan por el CYP34A y por lo tanto presentan potencial interacción con los IP y los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITINAN). La interacción con los IP produce un incremento en la respuesta de los antagonistas de los canales del calcio (cefalea, hipotensión, edema periférico y taquicardia), en cambio con los ITINANs, una menor respuesta antihipertensiva. Se ha descrito con todos los antagonistas de los canales del calcio (amlodipino, nifedipino, felodipino, diltiazem y verapamil) cuando se combinaron con IP. En algunos casos se ha descrito interacción grave [168, 169]. Lopinavir/ritonavir (LPV/r) puede incrementar el área bajo la curva de nifedipino en más del 90 %, IDV/ritonavir en un 89% y ATV potenciado con RTV aumenta el área bajo la curva de diltiazem en un 125% [170]. Por ello, si se requiere utilizar antagonistas de los canales del calcio junto con IP, se recomienda iniciarlos a baja dosis, observando posibilidad de exceso de efecto antihipertensivo, y con monitorización de frecuencia cardíaca en caso de diltiazem. Por el

contrario, la administración de ITINANs (efavirenz –EFV- o nevirapina –NVP-) disminuye el área bajo la curva de los antagonistas del calcio, especialmente diltiazem. Por ello en estos casos se aumentará a la dosis máxima según respuesta clínica [170]. No se han descrito interacciones con los inhibidores de la integrasa (InInt), raltegravir (RAL) y DTG.

7.2.3.3.6.- Betabloqueantes: algunos betabloqueantes (atenolol) tienen una eliminación fundamentalmente renal (> 85 %), por lo que requieren ajuste de dosis en pacientes con disminución del FG. No se requiere ajuste por insuficiencia renal en el resto de betabloqueantes. Estos fármacos tienen un efecto negativo sobre el perfil lipídico y metabolismo de la glucosa, especialmente si se asocian a diuréticos tiacídicos. Por otra parte algunos IP deben utilizarse con precaución o no utilizarse en pacientes con infección por VIH, ya que interaccionan y producen hipotensión y bloqueos de la conducción aurículo-ventricular por aumento leve en los niveles sanguíneos de betabloqueantes, especialmente metoprolol y propranolol. En caso de necesidad de administración de estos fármacos se recomienda monitorización de frecuencia cardíaca y de posibles efectos secundarios. No se han descrito interacciones significativas de antiretrovirales y otros betabloqueantes [170].

7.2.3.3.7.- Otros: En pacientes con HTA no controlada con los fármacos previos pueden utilizarse alfa-bloqueantes (doxazosina), agonistas alfa-adrenérgicos (metildopa, clonidina o moxonidina) o vasodilatadores directos (hidralacina). La experiencia con estos fármacos en pacientes con infección por VIH es menor.

### **Recomendaciones en el manejo de la hipertension arterial:**

1.- Las medidas no farmacológicas en el tratamiento de la hipertensión arterial son las mismas que el manejo de la HTA en la población general: Restricción de sal < 6 gr/día), control del exceso de peso, ejercicio físico (al menos caminar a paso vivo 30-45 minutos 4 días por semana) Calidad de la evidencia: Alto, Grado de recomendación: Débil.

2.- El objetivo del tratamiento antihipertensivo dependerá de la presencia o no de albuminuria/proteinuria.

3.- En pacientes con CAC < 30 mg/g (o su equivalente CPC < 0.1 g/g) el objetivo de presión arterial será < 140/90 mmHg. Calidad de la evidencia: Alta. Grado de recomendación: Fuerte.

4.- En pacientes con CAC > 30 mg/g (o su equivalente CPC > 0.1 g/g), el objetivo de presión arterial será < 130/80 mmHg. Calidad de la evidencia: Alta, Grado de recomendación: Débil.

5.- En presencia de albuminuria/proteinuria el tratamiento antihipertensivo debe iniciarse con bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (IECA o ARA-II), cuando las cifras de presión arterial lo indiquen. En pacientes con CAC < 30 mg/g (o su equivalente CPC < 0.1 g/g) no hay evidencia que apoye el uso de uno u otro grupo farmacológico. Calidad de la evidencia: Alta, Grado de la recomendación: Fuerte.

6.- Los antagonistas de los canales del calcio deberán utilizarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa del VIH (aumentan su efecto antihipertensivo) y los NNRTIs (disminuyen su efecto antihipertensivo) debido a la posibilidad de interacción medicamentosa. Si se requiere administrar antagonistas de los canales del calcio, se recomiendan pautas basadas en RAL/DTG. Recomendación basada en el consenso.

### **El tratamiento de la hipertension arterial debera seguir los siguientes escalones:**

- 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 concentración sérica de creatinina 2,0 mg/dl o FG > 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).
  - Diurético de asa con insuficiencia renal moderada-avanzada (FG < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>)
- Tercer escalón: beta-bloqueantes (evitar antagonistas del calcio si el paciente recibe tratamiento con inhibidores de la proteasa)

#### 7.2.4.- Tabaquismo

Algunas investigaciones sugieren que fumar puede favorecer la progresión de la ERC, que los fumadores importantes tienen un mayor riesgo de enfermedad renal y que el abandono del tabaquismo puede asociarse con una reducción de la tasa de progresión del fallo renal [171], motivo por el que se ha recomendado evitar el consumo de tabaco en pacientes con ERC.

#### 7.2.5.- Obesidad:

La influencia de la obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>) e incluso del sobrepeso (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) sobre la progresión a la insuficiencia renal terminal de diversas nefropatías ha sido comprobada en varios estudios [172, 173]. La obesidad, por sí misma, es una causa reconocida de enfermedad renal (glomerulopatía asociada a obesidad) y es la causa de la DM. El tratamiento consistirá en dieta hipocalórica.

#### 7.2.6.- Acidosis Metabólica:

En estudios prospectivos controlados se ha observado que el tratamiento con bicarbonato enlentece la progresión de pacientes con ERC y acidosis metabólica asociada [174]. Aunque aún no está claro el objetivo terapéutico en cuanto a niveles de pH y bicarbonato sérico, se debe de vigilar la presencia de acidosis metabólica en pacientes con enfermedad renal.

#### 7.2.7.- Hiperuricemia:

Investigaciones recientes sugieren que el tratamiento con alopurinol induce una mejoría en la progresión del daño renal, una reducción en los valores de presión arterial y una disminución de eventos cardiovasculares. Aunque se necesitan estudios más amplios que corroboren estos hallazgos y fijen objetivos terapéuticos en relación a la concentración de ácido úrico, se recomienda vigilar estos valores y pautar medidas dietéticas (dieta pobre

en purinas) y farmacológicas (alopurinol) en los casos resistentes, cuando existe gota úrica y probablemente cuando la concentración sérica de ácido úrico es muy elevada (>9-10 mg/dl) [175]. Aunque no existe experiencia en pacientes con infección por el VIH, en pacientes con ERC no infectados por el VIH, la administración de febuxostat ha demostrado una eficacia superior y una seguridad similar al alopurinol en la hiperuriciemia sintomática e insuficiencia renal leve o moderada [151]. No obstante y dado que el febuxostat tiene metabolismo hepático mediante el CYP450 y la glucorunoconjugación pudiera existir una potencial interacción farmacocinética con algunos fármacos antirretrovirales.

#### 7.2.8.- Episodios de fracaso renal agudo:

Los pacientes que hayan sufrido un episodio de fracaso renal agudo, de cualquier etiología, tienen un riesgo más elevado de desarrollar ERC. Por tanto se debe de vigilar la función renal en estos casos, aunque la resolución del fracaso renal agudo haya sido satisfactoria.

#### 7.2.9.- Raza:

Estudios recientes ha demostrado la relación entre mutaciones genéticas en el gen APOL 1 y la predisposición de los pacientes de raza negra a sufrir glomeruloesclerosis focal, HTA de difícil control y NAVIH [176]. El seguimiento y control de posibles anomalías renales en pacientes con infección VIH de raza negra deben ser estrechos.

#### 7.2.10.- Restricción proteica

Aunque diversos estudios han mostrado la utilidad de la restricción proteica para retrasar la progresión de la ERC [177], la dificultad del cumplimiento, el riesgo de malnutrición y los modestos beneficios esperados de esta medida hacen que su papel en pacientes sin infección por el VIH sea cuestionable y, en todo caso, restringido a pacientes con ERC moderada o grave bajo estricta supervisión dietética.

### 7.2.11.- Coinfección por el VHC (ver sección 8)

Recomendaciones en el abordaje de otros factores de riesgo (obesidad, tabaquismo, otros):

1.- Se recomienda la prevención y el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso, dada su asociación reconocida sobre la progresión de la insuficiencia renal. (Calidad evidencia: baja Grado de recomendación: Fuerte).

2.- El abandono del tabaquismo debe de ser un objetivo prioritario, dado que, además de su influencia sobre multitud de complicaciones, influye sobre la progresión de la insuficiencia renal. (Calidad evidencia: baja. Grado de recomendación: Fuerte).

3.- Se recomienda vigilar la presencia de acidosis metabólica y, en caso de ser grave y progresiva, iniciar tratamiento con bicarbonato oral, tal y como se hace en los pacientes no infectados. (Calidad evidencia: baja. Grado de recomendación: basada en consenso).

4.- Se recomienda vigilar la concentración sérica de ácido úrico, pautando medidas dietéticas en los casos de hiperuricemia moderada y añadiendo fármacos hipouricemiantes en casos resistentes o con concentraciones de urato muy elevadas. (Calidad evidencia: baja. Grado de recomendación: Débil).

### **7.3.- Manejo de la dislipemia en el paciente con ERC e infección por el VIH:**

Los pacientes con infección por el VIH presentan muy frecuentemente alteraciones metabólicas lipídicas que contribuyen a aumentar su RCV. Estas alteraciones son la hipertrigliceridemia y la reducción de c-HDL [178].

#### **7.3.1.- Patrón lipídico en la ERC:**

La ERC se asocia a alteraciones cuantitativas y cualitativas en el patrón lipídico que se acentúan a medida que lo hace la severidad de la ERC. El patrón lipídico típico consiste en

una elevación de la concentración de triglicéridos con descenso de la de c-HDL, mientras que el aumento de la concentración del colesterol total y del colesterol c-LDL es menos marcado en los estadios 1 y 2. Existe un predominio de partículas c-LDL pequeñas y densas, lo que ocasiona un mayor riesgo aterotrombótico. La dislipemia de la ERC presenta características similares a la del paciente con infección por el VIH, por lo que los pacientes con infección por el VIH que desarrollen ERC probablemente presenten una dislipemia más acusada que cada una de las patologías por separado. Ante la presencia de dislipemia en pacientes con ERC es importante descartar causas secundarias (sdr nefrótico, hipotiroidismo, DM, enfermedad hepática, etilismo y algunos fármacos). (Ver tabla 12).

El control de la dislipemia asociada a enfermedad renal es un objetivo terapéutico debido a su probado efecto protector sobre las complicaciones cardiovasculares. Los objetivos serán los marcados por las guías para pacientes con RCV elevado [179].

**7.3.2.- Evidencias del beneficio de tratar la dislipemia en la ERC:** Datos obtenidos de análisis post-hoc apoyan la capacidad de las estatinas de reducir las complicaciones cardiovasculares en pacientes con estadios de ERC 2 y 3 [180]. Dados los resultados obtenidos en los ensayos clínicos [181-183] no se recomienda iniciar tratamiento con estatinas en pacientes en diálisis [179], por considerarlo un inicio tardío. En cambio, los resultados del estudio SHARP mostraron una reducción del 17% en los eventos cardiovasculares en los sujetos con ERC estadios 3, 4 y 5 tratados con simvastatina–ezetimiba versus placebo. Esta reducción no se observó en los pacientes en diálisis [183].

**7.3.3.- Objetivos terapéuticos:**

La *National Kidney Foundation Kidney/Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) publicó en 2003 unas guías de consenso para manejar la dislipemia en pacientes con insuficiencia renal, recientemente revisadas [184]. Este grupo de trabajo concluye que en los pacientes con ERC deben adoptarse las intervenciones recomendadas por el comité de expertos del *National Cholesterol Education Program* (NCEP ATP-III) ya que se espera que

reduzcan el riesgo de ECV de origen arterioesclerótico de forma similar a la población general. El riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años en pacientes con ERC es al menos de un 20%, por lo que se recomienda aplicar los objetivos de la NCEP ATP-III más exigentes en cuanto a la reducción de lípidos. Las últimas guías de la Sociedad Europea de Arterioesclerosis y Sociedad Europea de Cardiología consideran a los pacientes con infección por VIH como pacientes con alto RCV, y teóricamente la concentración de c-LDL a conseguir deberían ser 100 mg/dL (2.5 mmol/L). No obstante, las mismas guías consideran que la presencia de ERC con  $FG < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  clasifica al sujeto como de muy alto RCV, sin requerir aplicar escalas de riesgo y recomienda objetivos terapéuticos todavía más agresivos [179].

#### **7.3.3.1.- Objetivo terapéutico para c-LDL:**

Se aconseja la reducción del c-LDL como objetivo primario. La ERC es un equivalente de RCV similar a la cardiopatía isquémica y el objetivo a conseguir en pacientes con  $FG < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  para c-LDL es  $< 70 \text{ mg/dl}$  ( $< 1.8 \text{ mmol/L}$ ) o una reducción del 50% si el objetivo previo no es alcanzable [179]. El fármaco de elección son las estatinas, solas o asociadas a ezetimiba.

No obstante, recientemente las Guías KDIGO para el tratamiento de la dislipemia en la ERC recomienda el tratamiento con estatinas a todos los adultos  $> 50$  años, independientemente de los niveles de c-LDL. Basado en estudio SHARP y en análisis *Post Hoc* de ensayos clínicos con estatinas vs placebo estudiando los pacientes con ERC establecen una estrategia de “tratar el riesgo cardiovascular” sin considerar objetivos de c-LDL. De la misma forma no recomiendan iniciar tratamiento con estatinas en pacientes con ERC estadio 5 en diálisis [185].

Ante ausencia de guías específicas para el tratamiento de la dislipemia, siempre se ha recomendado seguir las recomendaciones de las guías para pacientes con ERC no infectados por el VIH, por lo que las recomendaciones estarán basadas en las guías de la Sociedad Europea de Arterioesclerosis y Sociedad Europea de Cardiología [179], ya que las

muy recientemente publicadas guías KDIGO pueden ser motivo de controversia y es conveniente esperar para conocer su impacto en las sociedades científicas y en las recomendaciones para pacientes con ERC.

### **7.3.3.2.- Objetivo terapéutico en hipertrigliceridemia:**

En adultos con ERC en cualquier estadio que presenten hipertrigliceridemia, una vez descartadas causas secundarias se recomiendan cambios en el estilo de vida (dieta, actividad física y abstinencia en la ingesta de alcohol). Se recomienda tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia con fibratos si la concentración de triglicéridos es > 500 mg/dl (> 5.6 mmol/L) con el fin de prevenir la aparición de pancreatitis [179]. Aunque en la población general es deseable un nivel de triglicéridos  $\leq$  150 mg/dl (< 1.7 mmol/L), se aconseja iniciar tratamiento farmacológico para disminuir los triglicéridos en pacientes de alto riesgo con cifras de triglicéridos > 200 mg/dl (> 2.26 mmol/L) cuando la modificación del estilo de vida no haya sido eficaz. No obstante, no existe evidencia de que el tratamiento con fibratos se asocie a mejoría en el RCV en pacientes con ERC, y en cambio sí se asocia a una mayor frecuencia de efectos adversos, especialmente si se asocian a estatinas. Por ello no se recomienda el tratamiento con fibratos en pacientes con ERC, a no ser de que la cifra sea superior a 800-1000 mg/dl [179, 185].

### **7.3.4.- Fármacos hipolipemiantes y ERC:**

a.- Estatinas: Se consideran de elección los fármacos de eliminación fundamentalmente hepática (atorvastatina y pitavastatina). Las estatinas metabolizadas vía CYP3A4 (atorvastatina, lovastatina, simvastatina) o CYP2C9 (rosuvastatina) pueden aumentar los efectos secundarios por potenciar las interacciones farmacológicas, cuando se administran con determinados fármacos inductores o inhibidores. La dosis máxima de rosuvastatina en ERC es 10 mg/día. Excepto la pravastatina, todas las estatinas se metabolizan por el complejo enzimático del citocromo P450 (CYP), especialmente la isoenzima CYP3A4 por la que se metabolizan atorvastatina, lovastatina y simvastatina, lo que puede dar lugar a una serie de interacciones con otras medicaciones que se usan habitualmente en estos

pacientes (ciclosporina, tacrolimus, antifúngicos azólicos, macrólidos, fibratos, derivados del ácido nicotínico, IPs y anticoagulantes orales). La fluvastatina, en cambio, se metaboliza por la vía del CYP2C9, y las interacciones son menores aunque es necesaria ajustar su dosis cuando se administran con ITINANs. Pitavastatina tiene un metabolismo hepático por una vía diferente a la del CYP450 por lo que es especialmente útil en el TR por la ausencia de interacciones con los inmunosupresores y los antiretrovirales. Por todo ello la elección de estatinas en pacientes con ERC e infección por VIH estará en función su metabolización (CYP3A4 CYP2C9), interacción con cada antiretroviral, y grado de insuficiencia renal y dosis máxima de cada estatina. En resumen, serían recomendables pitavastatina, atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina, ajustadas al grado de insuficiencia renal. (Ver tabla 13).

b.- Ezetimiba: Se ha demostrado su eficacia junto a simvastatina en pacientes con ERC en el estudio SHARP [183]. No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal. (Ver tabla 13)

c.- Fibratos: En el caso de utilizar fibratos, el fármaco de elección es el gemfibrozilo a dosis de 600 mg/día siempre que no se asocie a estatinas, en cuyo caso el riesgo de miopatía se incrementa en más de 5 veces, y es mayor en caso de ERC. La asociación con estatinas puede provocar FRA por rhabdomiolisis. En caso de requerirse la asociación debe utilizarse fenofibrato y realizar una estrecha monitorización. No se recomienda en pacientes con  $FG < 50 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  (Ver tabla 13).

Los fibratos aumentan la concentración de creatinina de forma reversible tras la retirada del mismo. En el caso de fenofibrato, el incremento oscila entre al 8-18 %. Los mecanismos implicados no están del todo aclarados [136, 137], pero el incremento de creatinina no se asocia a un aumento en su producción, por lo que se sugiere que actúa reduciendo el FG mediante mecanismos hemodinámicos glomerulares [186].

Por otra parte, los fibratos aumentan el aclaramiento de ciclosporina dando lugar a una reducción en los niveles de la misma de un 30% [187]. Se desaconseja el uso de fibratos en el trasplante renal.

d.- Acido nicotínico: El ácido nicotínico no ha sido estudiado en pacientes con ERC, por lo que no es aconsejable su uso, dada la elevada prevalencia de efectos secundarios (enrojecimiento e hiperglucemia). Por otra parte, la Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios (AEMPS) ha informado recientemente sobre una mayor frecuencia en algunos tipos de reacciones adversas graves del ácido nicotínico [188], por lo que no se recomienda tampoco en pacientes con infección por el VIH.

### **Recomendaciones de la sección 7.3:**

- 1.- En pacientes con ERC e infección por el VIH se recomienda realización de un estudio lipídico (que incluya la medida de la concentración sérica de colesterol, triglicéridos y colesterol HDL y LDL) cada 6 meses. Recomendación basada en el consenso.
- 2.- El control de la dislipemia asociada a enfermedad renal es un objetivo terapéutico, dado su probado efecto protector sobre las complicaciones cardiovasculares. Los objetivos serán los marcados por las guías para pacientes con elevado riesgo cardiovascular. (Calidad evidencia: Alta Grado de recomendación: Fuerte)
- 3.- Los pacientes con ERC e infección por el VIH con  $FG < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  se consideran como de muy alto riesgo cardiovascular, sin necesidad de aplicar escalas de riesgo. El objetivo terapéutico a conseguir es una concentración de colesterol c-LDL  $< 70 \text{ mg/dl}$  o una reducción del 50% si el objetivo previo no es alcanzable. El tratamiento incluirá una dieta pobre en grasas y el tratamiento farmacológico con estatinas, asociadas o no a ezetimiba. Calidad de la evidencia: Moderada, Grado de recomendación: Débil.
- 4.- La elección de estatinas en pacientes con ERC e infección por VIH estará en función su metabolización (CYP3A4 CYP2C9), interacción con cada antiretroviral, y grado de insuficiencia renal y dosis máxima de cada estatina. Serian

recomendables pitavastatina, atorvastatina, pravastatina y rosuvastatina, ajustadas al grado de insuficiencia renal. Recomendación basada en el consenso.

5.- En caso de detectarse hipertrigliceridemia se recomiendan cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico de la misma con fibratos si la cifra de triglicéridos es > 800-1000 mg/dl con el fin de prevenir la aparición de pancreatitis.

En el caso de utilizar fibratos en combinación con estatinas, se utilizará fenofibrato, siempre ajustado al grado de insuficiencia renal y vigilando la posibilidad de rabdomiolisis y deterioro de función renal, habitualmente reversible. Calidad de la evidencia: Moderada, Grado de recomendación: Débil.

6.- El tratamiento combinado con estatinas y fibratos se desaconseja en el trasplante renal. Recomendación basada en el consenso.

#### **7.4.- Manejo de la hiperglucemia en el paciente con ERC e infección por el VIH:**

La DM tipo 2 es un problema creciente en la población con infección por el VIH. En el estudio de Galli et al. [189] la prevalencia de DM tipo 2 en pacientes con infección por el VIH fue casi dos veces mayor que en los sujetos sanos de las mismas características de edad y sexo. Aunque el VIH no está implicado en la patogénesis de la DM, el TARV puede influir en la aparición de la diabetes mellitus a través de varios mecanismos. El primero es por el bienestar que produce el TARV que se asocia a ganancia de peso, mejoría de apetito e ingesta de calorías. Por otra parte algunos antiretrovirales tienen un efecto sobre el metabolismo de la glucosa, mediante el aumento de resistencia a la insulina o alteración en su secreción, favoreciendo de esta forma la hiperglucemia. Mientras d4T y ddi se asocian a una mayor riesgo de aparición de DM, RTV y NVP parecen ser protectores en este sentido [190].

La presencia de diabetes se ha asociado con los factores de riesgo típicos de la población en general, a una mayor duración de la infección por el VIH y el nadir de CD4 más bajo [189]. La presencia de diabetes en un paciente con infección por el VIH incrementa el riesgo de afectación renal debido al posible desarrollo de nefropatía diabética. La detección

precoz de nefropatía diabética (determinaciones periódicas de CAC) y su tratamiento con las medidas antiproteinúricas y de control de PA resumidas en los apartados previos son decisivas, junto a un adecuado control y tratamiento de la diabetes.

El diagnóstico de DM tipo 2 en los pacientes con infección por VIH se basará en los mismos criterios que en la población general [191]. No hay estudios randomizados en el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con ERC e infección por el VIH. Por ello las recomendaciones se basarán en las realizadas en pacientes con ERC sin infección por el VIH (ver **figura 5**). Ver tabla 14.

#### 7.4.1.- Objetivos de manejo:

7.4.1.1.- Valoración del control metabólico: La hemoglobina glicada A1c (HbA1c) es el parámetro de referencia para valorar el control metabólico en el paciente con ERC, pero conviene tener presente que en la ERC existen circunstancias que condicionan su precisión. La uremia favorece la formación de carbamilo de hemoglobina que interfiere en la determinación de HbA1c, cuando se miden por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) dando lugar a concentraciones falsamente elevadas [191]. Por todos estos factores algunos autores sugieren utilizar la determinación de la albúmina glicada (fructosamina) como método de valoración del control glucémico en los pacientes en hemodiálisis [191]; sin embargo, esta posición no es la mayoritariamente aceptada.

7.4.1.2.- Objetivos de control glucémico: La mayoría de los estudios que han valorado el objetivo de control glucémico mediante HbA1c no tenían estratificados a los pacientes en función del FG o el aclaramiento de creatinina, a lo sumo el estatus renal fue valorado mediante la concentración de creatinina sérica. En la mayoría de pacientes con diabetes de poco tiempo de evolución y ERC, sin ninguna condición que les disminuya la expectativa de vida, el objetivo debe ser HbA1c < 7%. En pacientes con ERC y diabetes de larga evolución con historia previa de mal control glucémico o con condiciones que disminuya su expectativa de vida, se debe individualizar el objetivo de control, evitando las estrategias terapéuticas que supongan un incremento no aceptable del riesgo de hipoglucemia. Pero por el perfil de

RCV podemos intuir que la mayoría de los pacientes con ERC en estadios 4 y 5 pertenecen al segundo grupo. De hecho las guías K/DOQI del año 2005 [192] no tienen establecido un nivel óptimo de HbA1c para los pacientes en diálisis. Las recomendaciones más recientes en pacientes en diálisis sugieren conseguir un control moderado de la glucemia evitando concentraciones de HbA1c superiores a 8% y evitar la hipoglucemia [191].

#### 7.4.2.- Antidiabéticos orales:

Es escasa la experiencia con antidiabéticos orales en los pacientes con infección por VIH, excepto con la utilización de metformina y sulfonilureas. Las recomendaciones en relación al resto de los antidiabéticos orales se realizan extrapolándose de los datos y recomendaciones en pacientes con ERC no infectados por el VIH, y en base a la ausencia de interacciones u otros efectos secundarios descritos en las publicaciones hasta la actualidad con este tipo de tratamientos en pacientes con infección por el VIH [193].

a.- Secretagogos: Las sulfonilureas son eliminadas por vía renal en su mayoría excepto las más utilizadas, glibenclamida, glimepirida y gliclazida que son metabolizadas en el hígado a metabolitos más débiles pero de eliminación urinaria. Por ello su uso incluso en dosis bajas no es aconsejable en pacientes con ERC, y totalmente contraindicado en pacientes con FG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. La glipizida puede utilizarse con FG hasta < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> [194, 195]. Recientemente dos estudios compararon glipizida versus sitagliptina en pacientes con ERC y en hemodialisis. Ambos fármacos fueron eficaces para la reeducación de la glucemia y seguros. No obstante, los pacientes que recibieron glipizida presentaron más hipoglucemias [196, 197].

b.- Metformina: La metformina se elimina principalmente por la orina sin metabolizarse, por eso los pacientes con deterioro de la función renal son más susceptibles a su acumulación y a la acidosis láctica. Según la ficha técnica del fármaco, su uso no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina < de 60 mL/min. No obstante, la experiencia en la utilización de metformina en pacientes con ERC ha aumentado progresivamente. De hecho, en pacientes con FG en entre 45 y 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, se permite su uso y se aconseja

monitorizar la función renal cada 3-6 meses. En presencia de un FG entre 30 y 45 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, se aconseja una reducción de la dosis de metformina del 50%, monitorizar la función renal cada 3 meses y no iniciar nuevos tratamientos. Con un FG inferior a 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> la metformina [195] no debe utilizarse [193, 195, 198].

c.- Glitazonas: Al tener metabolismo hepático no hay acumulación de metabolitos activos en la ERC y la farmacocinética de la pioglitazona no se ve afectada por insuficiencia renal ni la hemodiálisis. Sin embargo, dado que su uso aumenta el riesgo de edema e insuficiencia cardíaca (especialmente entre los pacientes tratados con insulina) y de osteoporosis y fracturas distales en mujeres postmenopáusicas. Su uso es limitado en estos pacientes y contraindicado en pacientes con FG <30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

2.4.- Meglitinidas (repaglinida): Presenta eliminación biliar, por lo que está aceptado su uso en cualquier estadio de ERC. A pesar de esto cuando se instaure su tratamiento se debe iniciar con una dosis baja (0.5 mg) y con precaución si el FG < 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. La nateglinida, pese a tener metabolismo hepático, se degrada en metabolitos activos que se depuran a nivel renal, por lo que no está recomendada en ERC [194, 195].

2.5.- Inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa: Tanto la acarbosa como el miglitol como sus metabolitos se acumulan en la ERC, por lo que, aunque no se ha documentado que aumenten el riesgo de hipoglucemia, su uso no está recomendado, probablemente por falta de estudios.

2.6.- Inhibidores de la DPP4 (dipeptidil-peptidasa 4): Con un FG superior a 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> ninguna gliptina precisa ajuste. Sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina precisan ajuste de dosis cuando el FG es menor de 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. Sitagliptina se debe usar a dosis de 50 mg y 25 mg cuando el FG está entre 50 y 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y por debajo de 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> respectivamente. Vildagliptina se debe usar a dosis de 50 mg por debajo de 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> incluida la ERC terminal que precise diálisis. Saxagliptina se debe usar a dosis de 2.5 mg en los pacientes con FG inferior a 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y no tiene indicación de uso en pacientes con ERC avanzada o diálisis. Linagliptina no precisa ajuste de dosis en todos los estadios de la ERC.

2.7.- Análogos de GLP-1 (exenatida, liraglutida): Reducen la glucemia de una manera eficaz con escasas o nulas hipoglucemias y produciendo además pérdida de peso, por lo que es una alternativa útil en pacientes obesos (IMC >35 kg/m<sup>2</sup>). No está indicado en pacientes con FG <60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

#### 2.8.- Inhibidores del cotrasportador sodio-glucosa tipo 2

Este grupo de fármacos inhiben la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal induciendo glucosuria y natriuresis. A este grupo pertenecen: empagliflozina, dapagliflozina, canagliflozina, a comercializar en el 2014. Por lo tanto no hay experiencia en pacientes con infección por el VIH ya que no se han incluido en los ensayos clínicos. La eficacia de estos fármacos depende de la función renal, por lo que se reduce en pacientes con ERC moderada y es prácticamente nula en ERC avanzada. No está indicado en pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

2.9.- Insulina: La insulina, junto con metformina y sulfonilureas son los tratamiento con mas experiencia en pacientes con infección por el VIH. La ERC se asocia a resistencia a la insulina, pero la ERC avanzada produce una disminución en la degradación de insulina, con la consiguiente reducción de las necesidades de insulina e incluso su cese. La diálisis revierte en parte tanto la resistencia a la insulina como el aumento en su degradación. Por otra parte hay que tener en cuenta que en pacientes que reciben tratamiento con diálisis peritoneal, el líquido peritoneal tiene un contenido en glucosa muy alto debido al elevado contenido de la misma en los líquidos de recambio. Como resultado de todo ello las necesidades de insulina en un paciente determinado dependerán del balance entre la mejora a la sensibilidad de insulina y la normalización del metabolismo hepático de la insulina, por lo que la individualización del tratamiento con insulina es esencial. Como normas iniciales que deben adaptarse a cada paciente mediante la monitorización de glucosa podemos señalar:

- FG > 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>: No se precisa ajuste de dosis de insulina.

- FG: 50 -10 mL/min/1,73m<sup>2</sup>: Reducir al 75% de la dosis basal
- FG <10 mL/min/1,73m<sup>2</sup>: Reducir al 50% de la dosis de ERC no en diálisis
- Monitorización estrecha (glucemia-visitas)

El régimen de insulina se adaptará al objetivo de control y puede ser una terapia convencional o tratamiento intensivo.

#### **Recomendaciones de la sección 7.4:**

1.- El objetivo de HbA1c en pacientes con ERC e infección por VIH será el mismo que en la población general. En ERC avanzada (FG<30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en diálisis, el objetivo de HbA1c será < 8 %). Se realizarán estrategias terapéuticas para intentar evitar episodios de hipoglucemia. Recomendación basada en el consenso.

2.- La utilización de hipoglucemiantes orales (metformina, sulfonilureas e inhibidores de DDP-4) e insulina en pacientes con ERC e infección por VIH se ajustará al grado de función renal y seguirá las mismas recomendaciones que para la población no VIH. Recomendación basada en el consenso.

#### **7.5.- Manejo de las alteraciones en el metabolismo mineral y óseo:**

Las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en la ERC suponen una patología compleja en la que están implicadas alteraciones del calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH), vitamina D y factores fosfatúricos, produciendo alteraciones en el remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto y calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos [199]. El hiperparatiroidismo secundario a la ERC se asocia no sólo a deterioro de la función renal, sino que en pacientes con infección por el VIH están implicados el déficit de vitamina D, el tratamiento con algunos fármacos antirretrovirales y la pérdida renal de fosfato por toxicidad tubular [200, 201]. Esta situación de hiperparatiroidismo secundario puede exacerbar el riesgo de fracturas y otras

complicaciones óseas presentes en pacientes con infección por el VIH. En la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario (incremento en la PTH intacta -PTHi-) influyen varios mecanismos: incremento de la concentración sérica de fosfato, aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (fibroblast growth factor-23), descenso de síntesis de calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) (secundario a pérdida de masa renal) y menos absorción de 25-(OH)D<sub>3</sub> a nivel tubular, en la que participa la megalina, así como una menor absorción de calcio por el intestino [199, 202].

Aunque no se probado que la corrección de estas anomalías disminuya el ritmo de progresión del fallo renal o evite los eventos renales, se deben vigilar los parámetros analíticos del metabolismo mineral-óseo y tratar sus alteraciones de acuerdo con las guías terapéuticas, particularmente en los pacientes con insuficiencia renal avanzada.

En el caso de pacientes con VIH se añade que el déficit de 25 OH vitamina D (D<sub>2</sub> y D<sub>3</sub>) es muy frecuente, afectando entre el 76%-86% de ellos [203-205]. El riesgo de déficit se ha asociado al TARV, pero es mucho más evidente con EFV [206]. Se han sugerido varios mecanismos por los que EFV se asocia a mayor déficit de vitamina D. EFV induce los citocromos CYP3A4 y CYP24. Mediante la primera inducción disminuye la cantidad de sustrato (vitamina D<sub>3</sub>) disponible para su transformación en 25 OH vitamina D. Y por otra parte CYP24 aumenta la destrucción de calcidiol [25 (OH) vitamina D] y calcitriol [1,25 (OH)<sub>2</sub> vitamina D]. Finalmente la inducción por EFV de CYP2R1 reduce la síntesis de 25 (OH) vitamina D [205, 206]. Algunos autores, aunque con menos frecuencia, también han descrito un mayor déficit de vitamina D en pacientes que reciben IP, ya que estos fármacos inhiben la 1 $\alpha$  y 25 $\alpha$  hidroxilasas reduciendo la conversión de 25 OH vitamina D a metabolitos activos [205].

Esta situación de déficit de vitamina D puede hacer más complejo, si cabe, el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en pacientes con VIH y ERC.

Todo ello contribuye a la resistencia esquelética a la acción de la PTH. Todas estas alteraciones son más marcadas a medida que disminuye la función renal, siendo más graves en el paciente en diálisis.

Son escasos los estudios sobre las alteraciones del metabolismo óseo-mineral realizados en pacientes con ERC en sus distintos estadios y esta escasez es todavía más acusada en los pacientes con infección por el VIH. Por ello la mayoría de recomendaciones se establecen en grado de opinión y extrapoladas de las realizadas en las guías a los pacientes en diálisis sin infección por el VIH, en los que sí hay distintos grados de evidencia.

Las recomendaciones están basadas fundamentalmente en guías sobre pacientes con ERC [199, 202]. En general el manejo en pacientes en diálisis se realizará por el nefrólogo.

#### 1.- En pacientes con infección por el VIH y ERC en estadios 3-4 no en diálisis:

- **Corrección de la concentración de 25-OH vitamina D:** No hay evidencias específicas en pacientes con infección por el VIH con ERC. Se recomienda suplementar con vitamina D nativa (colecalfiferol o calcifediol) para conseguir concentraciones en suero entre 20-40 ng/ml. En pacientes con ERC y osteoporosis y/o alto riesgo de fractura, de acuerdo a los criterios de la Organización Mundial de la Salud, se recomienda tratamiento similar al de la población general. Se tendrá en cuenta el efecto de EFV en pacientes con déficit grave de 25 OH vitamina D.
- **Fosfato:** Mantenimiento de la concentración normal de fosfato (2.4 - 4.6 mg/dL, 0.8-1.4 mmol/L) mediante dieta y captadores cálcicos y no cálcicos, así como del esquema de diálisis eficiente.
- **Parathormona :** mantener en rangos recomendados según las guías K/DOQI (35-70 pg/ml en ERC estadio 3 y entre 70-110 pg/ml en estadio 4). Para su control se administrará vitamina D activa (calcitriol) o activadores selectivos de los receptores de la vitamina D (paricalcitol). Preferentemente estos últimos, ya que han mostrado una menor incidencia de hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipercalciuria [199]. Estos tratamientos se administrarán una vez normalizadas las concentraciones de calcio, fosfato y adecuación de calcidiol séricos. Nunca administrar si las concentraciones de fosfato o de calcio están por encima de sus rangos superiores de normalidad.

#### 2.- En pacientes con infección por el VIH y ERC en estadio 5 no en diálisis o 5 en diálisis

- **Corrección de la concentración de 25-OH vitamina D:** Igual que en ERC no en diálisis.
- **Fosfato:** Mantenimiento de la concentración normal de fosfato (2.4 - 4.6 mg/dl, 0.8-1.4 mmol/L) mediante dieta y quelantes cálcicos y no cálcicos, así como del esquema de diálisis eficiente.
- **Calcio:** Deberá mantenerse dentro del intervalo de normalidad (8.4-9.5 mg/dl, o 2.2-2.55 mmol/L). Las pautas de calcio del baño de diálisis juegan un importante papel en ello.
- **Parathormona:** mantener niveles de PTHi entre 150-300 pg/ml, evitando concentraciones menores de 100 y superiores a 500 pg/ml. Para su control se administrará vitamina D activa (calcitriol) o activadores selectivos de los receptores de la vitamina D (paricalcitol), o calcimiméticos (cinacalcet), este último especialmente en caso de hipercalcemia asociada. Dichos tratamientos se administrarán una vez controladas las concentraciones de calcio, fosfato y calcidiol séricos. Nunca si fosfato o calcio por encima de sus rangos superiores de normalidad.

Dada la complejidad de lesiones óseas coexistentes en pacientes con ERC estadios 4–5D debidas a las alteraciones del metabolismo óseo mineral, en aquellos pacientes con baja densidad de masa ósea y/o fracturas por fragilidad ósea sugerimos investigaciones adicionales, pudiendo plantearse la biopsia ósea antes de decidir tratamiento con medicación anti-resortiva [199].

### 3) Hipofosfatemia

En general, la ERC se asocia a hiperfosfatemia. La hipofosfatemia no suele aparecer en pacientes con ERC, a no ser de que presenten importante déficit de vitamina D. No obstante, es un problema relevante y relativamente frecuente en pacientes con infección por el VIH detectándose hasta en el 10 % de los pacientes sin TARV y en el 20-30% de los que reciben TARV [207, 208]. Por ello se incluye en las alteraciones del metabolismo óseo mineral por las implicaciones que tiene en el hueso [209].

La hipofosfatemia está producida por una disminución en la absorción del fosfato, déficit de vitamina D, una redistribución extracelular o por una mayor excreción de fosfato por orina, jugando en este último caso un importante papel algunos antiretrovirales, especialmente TDF por su patogénesis en el desarrollo de tubulopatía proximal. Algunos antiretrovirales pueden tener efecto sobre el metabolismo de la vitamina D pudiendo influir en sus niveles sanguíneos e indirectamente sobre los niveles de fosfato en sangre [203, 206].

En la tabla 15 se resumen las principales causas de 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]).

La hipofosfatemia leve y moderada suele cursar de forma asintomática, aunque dependiendo del tiempo de evolución puede 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 médica por las graves consecuencias y riesgo vital que conlleva [210].

Es importante tener en cuenta que la determinación de fosfato se debe realizar en ayunas y no debe haber hemólisis. 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 séricas, habitualmente por redistribución intra y extracelular. En series donde analizaron la reproducibilidad de las concentraciones de fosfato en sangre en controles analíticos seriados sin intervención terapéutica observaron que en un 11% de los casos la hipofosfatemia no se confirmaba o revertía espontáneamente [207].

Una vez confirmado que la hipofosfatemia es real y constante, debe valorarse siempre el contexto clínico del paciente incidiendo en factores como alcoholismo, desnutrición severa,

diarrea crónica y sobre todo los fármacos, antirretrovirales y no antirretrovirales, que esté tomando o haya tomado. Debe estimarse el FG y determinarse los niveles de sodio, potasio, uratos, bicarbonato, glucosa, parathormona intacta (PTH<sub>i</sub>) y vitamina D en sangre, glucosuria, proteinuria y FEF (ver apartado 4.4, evaluación de la función tubular).

La presencia junto a hipofosfatemia de hipouricemia, hipopotasemia, proteinuria, glucosuria con glucemia normal, o insuficiencia renal y FEF aumentada orienta hacia el diagnóstico de Síndrome de Fanconi. Si la hipofosfatemia no se acompaña de ninguna de las alteraciones anteriores y la PTH<sub>i</sub> está elevada, con concentraciones normales de vitamina D, debemos considerar el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario; si la vitamina D está baja y la PTH<sub>i</sub> normal o discretamente elevada debemos considerar el diagnóstico de déficit de vitamina D u osteomalacia. Una excreción baja de fosfato en orina orienta a una menor absorción o a una redistribución del fosfato y sugiere que el túbulo está indemne, mientras que una excreción elevada en orina de fosfato sugiere que la causa puede ser un déficit de vitamina D, hiperparatiroidismo (generalmente primario o secundario a ERC con gran déficit de vitamina D) o por tubulopatía proximal por TARV, especialmente TDF [203, 211]. La actitud a seguir en pacientes con hipofosfatemia se esquematiza en la figura 6.

#### **Recomendaciones en las alteraciones del metabolismo óseo mineral:**

1.- En los pacientes con FG inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> e infección por el VIH se determinará, al menos una vez al año, la concentración de calcio, fosfato y calcidiol (25-OH vitamina D) séricos, y parathormona (PTH-i) plasmática. (Calidad de la evidencia: baja. Grado de recomendación: Débil).

2.- El tratamiento de las alteraciones del metabolismo óseo mineral en pacientes con ERC e infección por VIH deberá ser idéntico al de los pacientes no infectados por VIH: mantener la concentración sérica de fosfato en el intervalo de referencia, evitar el déficit de calcidiol (25-OH vitamina D) y corregir la concentración de hormona paratiroidea

(PTH-i) en caso de que estén por encima del intervalo de referencia. Recomendación basada en el consenso.

3.- Cuando la concentración sérica de paratormona (PTH-i) sea superior al límite recomendado se corregirán los factores previamente mencionados y se iniciará tratamiento con vitamina D activa (calcitriol o activadores selectivos de los receptores de la vitamina D - paricalcitol-). Preferentemente estos últimos por mostrar una menor incidencia de hipercalcemia, hiperfosfatemia e hipercalciuria. Recomendación basada en el consenso.

4.-. La hipofosfatemia debe confirmarse siempre con más de una determinación (Calidad de la evidencia: Basada en consenso. Grado de recomendación: fuerte).

5. Deben investigarse otros marcadores renales de tubulopatía proximal, en particular la presencia de proteinuria y glucosuria y las concentraciones plasmáticas de potasio, uratos y bicarbonato. Si no existe alteración de otros marcadores de disfunción tubular, deben analizarse las hormonas reguladoras del metabolismo fosfo-cálcico: parathormona intacta (PTHi) y vitamina D en sangre (Calidad de la evidencia: Basada en consenso. Grado de recomendación: Débil).

6. La hipofosfatemia grave (<1 mg/dL) requiere una actuación inmediata, en algunos casos con administración endovenosa de fósforo (Calidad de la evidencia: alta. Grado de recomendación: Débil).

7. La hipofosfatemia leve o moderada puede resolverse con el tratamiento de la etiología (vitamina D en el déficit de la misma, resección quirúrgica en el caso del hiperparatiroidismo primario y retirada del fármaco o el tóxico en los casos de disfunción tubular proximal secundario a nefrotóxicos) (Calidad de la evidencia: baja. Grado de recomendación: Débil). En algunos casos puede emplearse aporte oral de fosfato (Calidad de la evidencia: Basada en consenso. Grado de recomendación: Débil).

## **7.6.- Manejo de la anemia en paciente con infección por VIH y ERC (diagnóstico, evaluación y criterios para la administración de hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis):**

La prevalencia de anemia y su intensidad puede ser mayor en los pacientes infectados por el VIH con ERC que en los no infectados. El efecto directo del virus sobre los precursores eritroides, la presencia de infecciones oportunistas y el tratamiento antirretroviral, entre otros, son factores que pueden favorecer la anemia. En algunos estudios se ha observado que la anemia puede ser un predictor independiente de peor supervivencia en la población infectada por VIH por lo que estos pacientes deben ser adecuadamente tratados [28, 212, 213].

Ante la ausencia de estudios randomizados sobre anemia en pacientes con ERC e infección por el VIH, se describen las recomendaciones más actualizadas para el manejo de la anemia en la ERC [214].

1.- Características de la anemia en la ERC: la anemia asociada a la ERC habitualmente es normocítica y normocrómica en su origen y está relacionado con una disminución de la producción de eritropoyetina por las células peritubulares renales, baja respuesta de la médula ósea, producción aumentada de hepcidina y disminución de la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis [214, 215]. En pacientes con infección por el VIH la anemia se ha relacionado con el tratamiento con AZT [8], no obstante este fármaco no suele formar parte del esquema terapéutico actual.

2.- Cuándo iniciar el estudio de la anemia en la ERC: cuando la concentración de Hb sea < 11g/dl en mujeres premenopáusicas y pacientes prepúberes o < 12g/dl en hombres adultos y mujeres postmenopáusicas.

3.- Cómo estudiar la anemia de la ERC: para el estudio de la anemia se recomienda realizar las mismas determinaciones que en la población general: hemograma, reticulocitos y parámetros del metabolismo férrico (hierro, ferritina, transferrina e ISAT), completando el estudio con otras determinaciones si las circunstancias clínicas lo requieren (estudio de hemólisis, concentraciones de B12 y ácido fólico). Se deben descartar pérdidas sanguíneas

intestinales (cuando la anemia sea hipocroma y microcítica o existan sospechas de sangrado digestivo). En pacientes con ERC-5 en hemodiálisis (ERC 5D) las muestras se deben obtener inmediatamente antes de la sesión de diálisis en día intermedio de la semana.

4.- Cuales son los objetivos de tratamiento: el tratamiento de la anemia renal debe incluir hierro oral (vo) o intravenoso (iv) y agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) (eritropoyetina  $\alpha$ ,  $\beta$ , darbepoetin  $\alpha$  o eritropoyetina  $\beta$  pegilada), si no se consiguen las concentraciones objetivo de Hb solo con hierro. En el paciente con ERC deben buscarse objetivos de control de Hb entre 10 y 12 g/dl en adultos, valorando síntomas y comorbilidades. Si en el paciente con ERC estadios 3B-5 se comprueba una concentración de Hb < 10.5-11 g/dl debe remitirse a Nefrología si el paciente no estaba en seguimiento o adelantar la revisión (siempre una vez descartada anemia no renal - por fármacos y pérdidas digestivas entre otros-) [215].

5.- Metabolismo del hierro requerido previo al inicio de tratamiento con AEE [215]: deben existir reservas suficientes para alcanzar y mantener la Hb objetivo: ISAT  $\geq 20\%$  e < 50 % y ferritina  $\geq 100$  ng/ml e < 500 ng/ml en ERC no en diálisis ó < 800 ng/ml en diálisis. Durante el tratamiento con AEE se reitera el estudio del metabolismo férrico cada 3 meses, si reciben hierro iv. En pacientes con AEE sin hierro iv el control debe ser mensual hasta estabilizar la concentración de Hb entre 10 y 12 g/dl. En pacientes con DM se recomienda no iniciar tratamiento con AEE si la cifra de Hb no es < 10 g/dl, y si el paciente tiene antecedente de episodio de ictus isquémico siempre valorando riesgo/beneficio. En pacientes no tratados con AEE, el objetivo ha de situarse en ISAT  $\geq 20\%$  y ferritina  $\geq 100$  ng/ml. El control debe realizarse cada 3-6 meses.

6.- Pauta de administración de hierro intravenoso: se administra con el fin de prevenir el déficit y mantener las reservas férricas para alcanzar y mantener la concentración de Hb objetivo en pacientes que no se consigue con hierro oral. Los pacientes que reciben AEE deben recibir hierro iv. Las dosis a administrar son 100-200 mg iv de hierro sacarosa o

infusión de 500-1000mg de hierro dextrano o carboximaltosa de hierro iv, repitiéndose las veces que sea necesario según parámetros férricos (estos dos tipos de hierro iv son los disponibles en nuestro país en este momento). La administración debe realizarse en centro hospitalario.

7.- Pauta de administración de hierro oral: en adultos se deben administrar al menos 200mg de hierro elemento al día. Se utilizarán los diversos preparados existentes en función de tolerancia y precio. En adultos pre-diálisis, en diálisis domiciliaria y diálisis peritoneal que no logran adecuadas reservas férricas con hierro oral, se administrará hierro intravenoso según pauta previa. En pacientes en hemodiálisis se considera improbable que alcancen el objetivo con hierro oral, por lo que requerirán aporte de hierro iv.

8.- Indicaciones de tratamiento con hierro (una vez descartadas otras causas de ferropenia): se debe administrar hierro por vía oral con ferritina < 100 ng/ml y hierro iv si ferritina < 100 ng/ml e intolerancia al hierro oral cuando la Hb es < 11 g/dl.

9.- Indicaciones de tratamiento con AEE (Epo): si una vez normalizada la ferritina ( $\geq 100$  ng/ml), la concentración de Hb es < 11 g/dl (o < 10 g/dl en el paciente con diabetes), existe indicación de valorar iniciar un AEE. En el caso del paciente con diabetes y antecedente de episodio de accidente vascular cerebral, se debe valorar cuidadosamente el riesgo-beneficio de iniciar el AEE. Se aconseja individualizar la indicación y tratar puntualmente hasta obtener Hb  $\geq 10$  g/dl y entonces suspender el tratamiento con el AEE y vigilar estrictamente la concentración de Hb. La vía de administración de los AEE es la subcutánea en pacientes en ERC no en diálisis y pacientes en diálisis en todas sus modalidades, siempre rotando el lugar de inyección. En hemodiálisis suele utilizarse la vía iv por mayor comodidad y ahorro de tiempo. La vía iv estaría indicada en caso de elevadas dosis (volumen) o equimosis recurrentes en el sitio de inyección. La dosis de AEE será pautada por los servicios de Nefrología. Los controles durante el tratamiento con AEE se realizarán mediante la medida de la concentración de Hb mensual hasta lograr la Hb objetivo o durante los aumentos de dosis y una vez alcanzado éste, el control será cada dos meses. En pacientes en diálisis

este control será mensual. El ajuste de dosis de AEE se hará a cargo del nefrólogo. Las dosis de AEE durante enfermedades intercurrentes o cirugía se deben mantener o incrementar con objetivo de mantener una eritropoyesis normal. Se considera una respuesta inadecuada a AEE cuando existe incapacidad de lograr la Hb objetivo en presencia de adecuadas reservas férricas, con dosis  $\geq 300$  u/kg/semana (Epo  $\alpha$  o  $\beta$ ) o  $\geq 200$   $\mu$ g/mes (darbeoetina  $\alpha$  o epo  $\beta$  pegilada) en 4-6 meses, o de mantenerlo a estas dosis. Las transfusiones en pacientes con ERC están indicadas en pacientes con síndrome funcional anémico y en pacientes resistentes a AEE con pérdidas sanguíneas crónicas. Los siguientes son posibles efectos adversos secundarios al tratamiento con AEE: HTA, convulsiones, trombosis de la fístula arterio-venosa e incremento de la viscosidad sanguínea. El tratamiento con AEE cuando se ha superado Hb  $> 13$ g/dl se ha asociado con elevadas tasas de enfermedad cardiovascular aunque no estadísticamente asociadas con un incremento de la mortalidad [216]. La cifra de Hb objetivo debe ser 10-12 g/dl. El control de la anemia en el paciente con ERC debe incluir programas de educación a pacientes, que incluyan información sobre el problema de salud, soporte profesional y estilos de vida.

### **Recomendaciones de la sección 8.3.:**

- 1.- En pacientes con infección por VIH y ERC se realizará un estudio de anemia cuando la concentración de hemoglobina sea  $< 11$ g/dl en mujeres premenopáusicas y pacientes prepúberes o  $< 12$ g/dl en hombres adultos y mujeres postmenopáusicas. Calidad de la evidencia: Baja, Recomendación basada en el consenso.
- 2.- Los rangos de hemoglobina, ferritina e índice de saturación de transferrina son los mismos que en los pacientes no infectados por el VIH. Recomendación basada en el consenso.
- 3.- El objetivo del tratamiento con hierro es conseguir índice de saturación de la transferrina entre 20-50 % y una concentración sérica de ferritina entre 100-500 ng/ml en pacientes en pre-diálisis o  $< 800$  ng/ml en diálisis. Si la concentración de hemoglobina es inferior a 11 g/dl (o  $< 10$  g/dl en el paciente con diabetes) estará indicado el tratamiento

con agentes estimulantes de la eritropoyesis teniendo en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento. Calidad de la evidencia: Moderada, Grado de recomendación: Débil.

4.- El tratamiento de la anemia de origen renal debe incluir hierro oral o intravenoso y agentes estimulantes de la eritropoyesis si no se consiguen las concentraciones objetivo de hemoglobina solo con hierro. Calidad de la evidencia: Moderada, Grado de recomendación: Débil.

## **7.7.- Manejo de otras comorbilidades relacionadas con la ERC en pacientes con infección por el VIH**

### 7.7.1.- Vacunaciones

La respuesta a algunas vacunas puede ser subóptima por el estado de inmunosupresión derivado de la infección por VIH y de la ERC, lo que puede traducirse en un menor desarrollo de anticuerpos protectores y una menor duración de la protección de las vacunas. En la tabla 16 se recogen las vacunas recomendadas en los pacientes con infección por VIH en diálisis.

Los pacientes en diálisis tienen un riesgo elevado de hepatitis B y deben ser vacunados. La tasa de respuesta es baja por lo que se precisan varias dosis y vigilancia periódica de los títulos de anticuerpos. Varios estudios han puesto de manifiesto una respuesta inadecuada de anticuerpos frente a la vacuna: hasta la mitad de los enfermos no desarrollan un título de antiHBs > 10 UI/L tras 3 dosis subcutáneas de 40 mcg. Se aconseja seguir las recomendaciones recogidas en la guía española sobre infecciones víricas en diálisis y el documento de consenso de profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes infectados por el VIH [217]. Siempre que sea posible, las vacunas deben administrarse antes de que el paciente entre en el programa de diálisis. Los pacientes con ERC deben ser vacunados frente a la hepatitis A y hepatitis B, si no están inmunizados, preferiblemente antes del inicio de la diálisis.

### **7.7.2.- Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos**

El uso de AINEs se asocia con un riesgo tres veces mayor de desarrollar FRA. Además, pueden producir nefritis intersticial e ERC. La disminución de la excreción de potasio puede favorecer la hiperpotasemia y la reducción de la excreción de sodio edema periférico, HTA y empeorar una insuficiencia cardiaca. El uso ocasional y limitado se tolera bien si el paciente está bien hidratado, no tiene procesos concomitantes (fallo cardiaco, DM o HTA) y la función renal no está muy deteriorada. No se recomienda el uso prolongado y se debe monitorizar la función renal cada 2-4 semanas al inicio del tratamiento. Los inhibidores de la ciclooxigenasa tienen efectos renales similares [218]. El paracetamol no precisa ajuste de dosis. La meperidina, el dextropropoxifeno, la morfina, el tramadol, la codeína y sus metabolitos pueden afectar a los sistemas nervioso central y respiratorio y no se recomiendan en ERC en estadios 4 ó 5 (FGe <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). En pacientes con disminución del FG se recomienda como primer escalón paracetamol o metamizol. Como segundo escalón tramadol y si se requiere mas analgesia se administrará fentanilo iniciando el tratamiento con dosis bajas [219].

### **7.7.3.- Prevención de la nefrotoxicidad por contraste**

El paciente con infección por el VIH puede, en algún momento de su evolución, recibir contraste yodado intravenoso para la realización de pruebas radiológicas diagnósticas. El contraste yodado puede producir nefrotoxicidad directa (tabla 3), produciendo efecto tóxico sobre las células tubulares con posibilidad de necrosis tubular aguda especialmente cuando se asocia a determinadas situaciones de riesgo o fármacos con potencial nefrotoxicidad (diuréticos, especialmente a altas dosis, aminoglucósidos, trimetopim-sulfametoxazol, pentamidina, anfotericina B, foscarnet, cidofovir o TDF) o fármacos que alteren la hemodinámica glomerular (AINEs o IECAs o ARA-II en situaciones de depleción hidrosalina).

Además de la medicación potencialmente nefrotóxica, los factores que se asocian a mayor riesgo de nefrotoxicidad por contraste son la edad avanzada, volumen de contraste administrado, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, insuficiencia renal previa, situaciones de bajo gasto (deshidratación, infarto agudo de miocardio, shock, hipotensión) y anemia [220].

La nefropatía inducida por contraste se define como un deterioro de la función renal traducido en un aumento relativo de la concentración de creatinina de un 25%, o un aumento absoluto de la concentración de creatinina de 0,5 mg/dl respecto a la basal que ocurre durante los 3 primeros días tras la administración de contraste y que no se debe a ningún otro mecanismo [221].

El aspecto más importante para prevenir la nefropatía por contraste es detectar aquellos pacientes en riesgo de desarrollarla, de esta forma, el mejor tratamiento es la prevención, evitando las situaciones de riesgo antes descritas.

Las medidas para la prevención de la nefrotoxicidad incluyen:

-Hidratación: La fluidoterapia es la piedra angular en la prevención de la nefrotoxicidad por contraste. Múltiples estudios observacionales y randomizados han demostrado su efectividad. Los protocolos de fluidos utilizados son diferentes pero todos los estudios coinciden en que la combinación de fluidoterapia intravenosa junto con hidratación oral es la mejor pauta. La dosis recomendada, siempre que la logística lo permita, es suero salino fisiológico (0,9%) iniciado 12 horas antes de procedimiento a una velocidad de 1 ml/kg/hora y mantenerlo hasta 24 horas tras su finalización. Además, se aconseja la hidratación oral, especialmente en pacientes ambulatorios, al menos con una ingesta de 500 ml de líquidos el día de la realización de la prueba y hasta 2.500 ml las 24 horas después [222]. Si el paciente está recibiendo diuréticos se recomienda su suspensión durante al menos 4-5 días antes de la administración de contraste. Se pueden reintroducir a las 48 horas de la administración de contraste.

-Medidas farmacológicas: La única medida farmacológica que ha demostrado eficacia en la prevención de la nefrotoxicidad por contraste en la mayoría de los ensayos clínicos es la N-acetilcisteína cuando se asocia a hidratación. Sin embargo, otros estudios no encuentran beneficio al añadir N-acetilcisteína a la hidratación estándar [223]. La N-acetilcisteína es un potente antioxidante que elimina una gran variedad de radicales libres, capaz de prevenir la nefropatía por contraste mejorando la hemodinámica renal y previniendo el daño directo del estrés oxidativo. La dosis a administrar es de 1.200 mg vía oral antes del procedimiento y 1.200 mg oral cada 12 horas los 2 días siguientes al procedimiento [224].

Seguimiento del paciente que haya desarrollado nefropatía por contraste: el efecto tóxico del contraste en el riñón comienza a los pocos minutos de la exposición, de hecho, los primeros marcadores de daño tubular aparecen en orina en las primeras horas. Sin embargo, la creatinina sérica presenta un ascenso más lento iniciándose el primer día hasta un pico máximo a los 3-5 días tras la administración de contraste y un descenso que se acerca a su basal en entre 1 y 3 semanas. El seguimiento de estos pacientes incluirá una monitorización de la función renal hasta que recupere sus cifras de creatinina basales o quede estabilizada varias semanas en caso de toxicidad.

## **8.- COINFECCION POR EL VHC y VHB EN PACIENTES CON ERC**

### **8.1.- Coinfección por el VHC en pacientes con ERC**

#### **8.1.1.- Problemática de la coinfección por el VHC en pacientes con ERC**

La coinfección por el VHC es frecuente en el paciente con infección por el VIH. El riesgo de desarrollar enfermedad renal y el pronóstico de la misma es peor en los pacientes coinfectados. El tratamiento específico de la infección por el VHC se ajustará a las guías terapéuticas de tratamiento de la hepatitis C. En las enfermedades renales patogénicamente relacionadas con el VHC (sobre todo la glomerulonefritis

membranoproliferativa crioglobulinémica), el tratamiento de elección es la erradicación del VHC. En caso de resistencia o intolerancia a este tratamiento, otras medidas terapéuticas (esteroides, rituximab, plasmaferesis) han mostrado eficacia al menos temporal. En pacientes con coinfección VIH-VHC que presenten ERC avanzada o estén en diálisis crónica en espera de trasplante renal (aunque la causa del daño renal no esté ligada al VHC), es aconsejable el tratamiento antiviral para erradicar el VHC antes del trasplante.

En un futuro próximo se dispondrán pautas sin interferon y ribavirina con alta tasa de erradicación del VHC que cambiará el pronóstico de estos pacientes [225].

Es crucial el abordaje de la coinfección por el VHC en fases tempranas de a ERC. Son varios los motivos para esta estrategia. Por una parte, las complicaciones asociadas con la enfermedad hepática terminal por VHC son una de las principales causas de morbi-mortalidad en pacientes coinfectados por VIH en la era del TARV. Esta influencia negativa que determina la infección por VIH en la progresión de la hepatitis C constituye el argumento más importante para recomendar el tratamiento del VHC en los pacientes coinfectados.

Por otro lado, la infección por VHC en pacientes en diálisis aumenta ligeramente la mortalidad e impacta negativamente en la supervivencia del paciente y del injerto tras el trasplante renal. Por ello, el tratamiento con interferón antes del trasplante puede mejorar el pronóstico del paciente. Sin embargo, el tratamiento del VHC en pacientes con insuficiencia renal con o sin diálisis presenta unas peculiaridades que añaden dificultad al tratamiento: el uso de ribavirina está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/min; la ribavirina no se elimina mediante la diálisis por lo que el incremento de sus niveles en dichos pacientes se asocia a un riesgo muy elevado de anemia hemolítica; el interferón pegilado debe ajustarse a la función renal de forma individualizada para disminuir el riesgo de toxicidad; las tasas de respuesta al tratamiento son inferiores a las de los pacientes sin insuficiencia renal;. Y finalmente porque en pacientes trasplantados, el VHC facilita la aparición de algunos tipos de GN que pueden condicionar la función y supervivencia del injerto y porque el uso de interferón (IFN) está contraindicado tras el trasplante renal (TR) debido al riesgo de rechazo del injerto [226, 227] y/o nefritis intersticial

aguda. Todos estos motivos sugieren la necesidad de planificar el tratamiento del VHC antes del trasplante (ver sección 13.2.3.- Coinfección por el VHC en el periodo postrasplante).

El tratamiento con IFN pegilado y ribavirina en pacientes coinfectados puede llegar a tener unas tasas de respuesta del 35% en genotipo 1 y del 73% en genotipos 2 y 3, si bien algunos fármacos para el tratamiento del VIH pueden interferir produciendo mayor anemia o mayor toxicidad mitocondrial [228].

No existen datos específicos sobre el tratamiento de la hepatitis C en pacientes coinfectados por el VIH y que además presentan insuficiencia renal. El manejo del paciente coinfectado con ERC y/o diálisis no está bien definido por falta de experiencia y falta de estudios al respecto. El tratamiento del VHC del paciente coinfectado en diálisis no está contraindicado y se debe de extrapolar de los datos obtenidos en pacientes mono-infectados y realizado por un equipo multidisciplinar [229, 230]. Para conocer con mayor detalle las recomendaciones de tratamiento del VHC en pacientes coinfectados por el VIH y con insuficiencia renal, recomendamos las Guías de las correspondientes Sociedades Científicas [226, 227].

### **8.1.2. Fármacos para el tratamiento de la coinfección por el virus de la hepatitis**

#### **C**

##### 8.1.2.a.- Fármacos clásicos

El tratamiento actual de la infección por VHC se basa en la utilización de una de las dos fórmulas de IFN pegilado, peginterferon alfa 2b (Peg-Intron®), o peginterferon alfa 2a (Pegasys®). Ambas moléculas comparten el mismo principio bioquímico, la unión de un polímero, el polietilenglicol (PEG), para aumentar el tamaño molecular, evitar el aclaramiento renal y aumentar la vida media; sin embargo, sus tamaños moleculares son diferentes y su comportamiento farmacocinético también. El peginterferon alfa 2-a es una molécula con un mayor número de polímeros (40 KD) y estos se unen de forma ramificada, por esto el aclaramiento renal de la molécula es muy reducido y la farmacocinética en pacientes con diferentes grados de ERC se

modifica sólo con FGe muy bajo; en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis se produce una reducción del aclaramiento de un 25-45% y se recomienda disminuir la dosis, mientras que en pacientes con ClCr >20 ml/min, los parámetros farmacocinéticos son similares a los de las personas con función renal normal [231]. En el caso del peginterferon alfa 2b, su exposición aumenta en pacientes con insuficiencia renal y las dosis se deberían reducir un 50% en casos de ERC grave (Clcr<30 ml/min) y un 25% en casos de ERC moderada (Clcr<60 ml/min) [232].

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<50 ml/min [233] aunque algunos expertos no excluirían a ningún paciente, independientemente del estadio de ERC, de tratamiento con ribavirina [234].

#### 8.1.2.b.- Nuevos antivirales de acción directa

En la actualidad existen dos moléculas comercializadas el telaprevir (Incivo®) y el boceprevir (Victrelis®) ambos están indicados en combinación con peginterferón alfa y ribavirina para el tratamiento de pacientes adultos con hepatitis C crónica (genotipo 1) con enfermedad hepática compensada.

Telaprevir es un inhibidor de la proteasa de serina NS3•4A del VHC, enzima esencial para la replicación del virus. Su metabolismo es fundamentalmente hepático mediante hidrólisis, oxidación y reducción. En estudios realizados en sujetos sanos se observa que el 82% se elimina por heces, por vía respiratoria el 9% y sólo el 1% por orina. No existen datos clínicos sobre el uso de telaprevir en pacientes infectados por el VHC con insuficiencia renal moderada o grave (FG ≤ 50 ml/min) aunque en estudios farmacocinéticos realizados en pacientes no infectados por el VHC con insuficiencia renal grave (FG < 30 ml/min) no se observó ningún cambio clínicamente relevante en la exposición a telaprevir, por lo que no se recomienda ajuste

de dosis pacientes con VHC e insuficiencia renal. No hay datos disponibles en pacientes en pacientes en hemodiálisis [235].

Boceprevir también es un inhibidor de la proteasa NS3 del VHC. Boceprevir se une de manera covalente, aunque reversible, a la serina del sitio activo de la proteasa NS3 mediante un grupo funcional (alfa)-cetoamida para inhibir la replicación vírica en las células infectadas por el VHC. En los estudios in vitro se ha observado que se metaboliza fundamentalmente por la vía de la aldo-ceto reductasa (AKR) a metabolitos reductores de cetonas que son inactivos contra el VHC y experimenta también, en menor medida, metabolismo oxidativo por el CYP3A4/5. Su eliminación principalmente es hepática, así el 79% de la dosis se excreta por heces y el 9% por orina. No se han observado diferencias en los parámetros farmacocinéticos entre pacientes con enfermedad renal terminal y en pacientes sanos. En pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal no es necesario modificar la dosis de boceprevir y no se elimina durante la diálisis [236].

Con los datos disponibles estos nuevos antivirales no precisan ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo deben administrarse junto con peginterferón y ribavirina lo que limita su indicación, pues como se ha referido previamente, no se aconseja la administración de ribavirina en pacientes con insuficiencia renal (FGe<50).

### **Recomendaciones de la sección 8.1:**

- 1.- En pacientes con coinfección por el VHC se indicará el tratamiento específico de ésta según las guías terapéuticas. En las enfermedades renales patogénicamente relacionadas con el VHC (sobre todo la glomerulonefritis membranoproliferativa crioglobulinémica) el tratamiento de elección es la erradicación del VHC con las combinaciones de fármacos antivirales hoy disponibles. (Calidad evidencia: Moderado. Grado de recomendación: Débil).
- 2.- En pacientes con complicaciones renales por crioglobulinemia asociada al VHC, en los que el tratamiento antiviral contra el VHC sea inefectivo, existe escasa

evidencia de efectos favorables sobre la función renal del tratamiento con esteroides, rituximab ó plasmaféresis. (Calidad evidencia: Muy baja. Grado de recomendación: Débil).

3.- El tratamiento del VHC en pacientes coinfectados por el VIH debe realizarse antes de la realización del trasplante renal.

4.- Dada la ausencia de estudios concluyentes, las pautas de tratamiento del VHC del paciente en diálisis y coinfectado por el VIH se basarán en los datos obtenidos en pacientes mono- infectados por el VHC. Recomendación basada en el consenso.

5.- Se desaconseja el uso de interferón por el riesgo de rechazo agudo en el trasplante renal, salvo en situaciones especiales. Calidad de la evidencia: Fuerte, Grado de recomendación: Fuerte.

6.- En pacientes con filtrado glomerular estimado menor de 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup> está contraindicada la ribavirina, si bien algunos trabajos obtienen buenos resultados asociados a interferón a dosis bajas. Calidad de la evidencia: Baja, Grado de recomendación: Débil.

7.- Para conocer con mayor detalle las recomendaciones de tratamiento del VHC en pacientes coinfectados por el VIH y con insuficiencia renal se recomienda consultar las Guías de las correspondientes Sociedades Científicas y los resultados de los nuevos antivirales frente al VHC. Recomendación basada en el consenso.

## **8.2.- Coinfección por VHB.**

La coinfección por el VHB es mucho menos frecuente que por el VHC. La prevalencia de coinfección por el VHB en pacientes que están en diálisis en España es del 8.4% [10].

En todo paciente con infección por VIH y coinfección por el virus de la hepatitis B (con DNA del VHB detectable), el TARV debe incluirá fármacos con actividad frente al VHB con la finalidad de que la carga viral en plasma sea indetectable. Algunos autores estiman que la

presencia de replicación activa de VHB a pesar de tratamiento constituye un criterio de exclusión para el trasplante [237].

En estos pacientes, TDF se ha mostrado más eficaz en el control de la replicación del virus y la selección de resistencias. La dosis de TDF se ajusta al grado de función renal. Otras alternativas como 3TC, entecavir, adofovir o telbivudina, pueden utilizarse y precisan también de ajuste de dosis según función renal. 3TC y entecavir tienen actividad frente al VIH y VHB, y pueden seleccionar mutaciones de resistencia en ambos virus que afecten la actividad antiviral de ambos fármacos. Tanto TDF como adofovir pueden producir insuficiencia renal y tubulopatía proximal (Sd. de Fanconi). Para un conocimiento más detallado del manejo de la coinfección por el VHB recomendamos las Guías Clínica correspondientes [226].

#### **Recomendaciones de la sección 8.2:**

1.- En todo paciente con infección por VIH y coinfección por el virus de la hepatitis B (con DNA del VHB detectable), el TARV debe incluir fármacos con actividad frente al VHB con la finalidad de que la carga viral en plasma sea indetectable. Calidad de la evidencia: Fuerte, Grado de la recomendación: Alta.

### **9.- USO DE FÁRMACOS ANTIRETROVIRALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH QUE PRESENTAN INSUFICIENCIA RENAL O RECIBEN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO CON DIÁLISIS**

Aunque el pilar fundamental del manejo de la infección por VIH es el TAR, sigue siendo importante el tratamiento y la profilaxis de las infecciones oportunistas y, cada vez más, se requiere el uso de tratamientos concomitantes para la comorbilidad asociada. El uso de los fármacos es un tema de especial relevancia en los pacientes con ERC; por una parte, todos los fármacos que se eliminan por vía renal pueden sufrir un proceso de acumulación e inducir toxicidad sistémica, y por otra se puede producir una descompensación de una ERC

previamente estable, ya sea por toxicidad directa o indirecta. Existen fármacos que si bien pueden ser nefrotóxicos tanto en personas con función renal normal como en las que tienen ERC, en los pacientes con función alterada el riesgo de toxicidad puede ser mayor y en la medida de lo posible su uso debe evitarse; este es el caso, por ejemplo, de los aminoglucósidos. Otros fármacos, aunque no sean estrictamente nefrotóxicos, pueden tener efectos farmacológicos que en un paciente con ERC pueden ser deletéreos; en esta categoría estarían los diuréticos ahorradores de potasio, que en pacientes con ERC pueden inducir hiperpotasemia, o los AINEs que al inhibir la síntesis de prostaglandinas reducen el flujo renal y pueden empeorar la función renal en estos pacientes [238].

Como norma general en los pacientes con infección por VIH e ERC se debe extremar al máximo la indicación de cualquier fármaco, intentando evitar los que sean nefrotóxicos y, si se decide utilizar un fármaco, es obligatorio conocer la necesidad o no de ajuste de la dosis, valorar a fondo el perfil farmacocinético (biodisponibilidad, vía de eliminación, metabolismo, unión a proteínas) y analizar la situación del paciente al que se le va a administrar (edad, sexo, peso, talla, función hepática, función renal, concentración de albúmina, estado de hidratación, equilibrio ácido-base y otros fármacos administrados). Los ajustes de dosificación 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 VIH no realizan el ajuste de dosis necesario en las personas con algún grado de ERC [239].

En la tablas 17 y 18 se muestra la dosificación de antiretrovirales en ERC y diálisis (hemodiálisis y diálisis peritoneal). En la tabla 19 se muestra el ajuste para antimicrobianos. En las tablas de ajuste de fármacos se ha venido utilizando el aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula de CG. No obstante ya se ha comentado en el apartado 4.1.

que dicha ecuación no puede ser re-expresada para los métodos actuales de medida de creatinina por lo que no debería ser usada, en cambio CKD-EPI o MDRD-IDMS pueden ser utilizadas con este fin ya que se basan en procedimientos de medida de creatinina estandarizados [123-125].

Esperamos que en breve todas las tablas de ajuste de fármacos vengan expresadas mediante ecuaciones que utilicen creatinina estandarizada (MDRD-IDMS o CKD-EPI), tal y como han empezado a hacer algunas guías para pacientes con infección por VIH [126].

### **9.1.- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos**

Los ITIANs se excretan principalmente por vía renal, en muchos casos no sólo por filtración glomerular, sino también por secreción tubular. El ajuste de dosis es especialmente importante en los fármacos en los que la sobredosificación conllevaría un aumento en el riesgo de toxicidad renal, como es el caso del TDF, o en los que con más frecuencia producen toxicidad mitocondrial, sobre todo la d4T [240, 241] y la ddi [242-244]. Se ha constatado que existe un mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal [245]. Otra de las características comunes a los ITIANs 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 dar la dosis tras la diálisis; en general, no es necesario administrar dosis extras durante la sesión de diálisis [246]. El único fármaco de la clase que se diferencia del resto es el abacavir (ABC); su metabolismo principal es por vía hepática y no requiere ningún ajuste en la insuficiencia renal, si bien sí se recomienda su administración tras la hemodiálisis para reducir la posible eliminación de fármaco durante el procedimiento [247]. En pacientes con ERC que reciben 3TC es necesario reducir la dosis, hasta 25-50mg/24 h en pacientes con insuficiencia renal avanzada (Tabla 18), aunque en ciertas circunstancias se pueden usar dosis algo mayores (comprimidos de 100mg) para evitar la formulación líquida, ya que no se ha observado toxicidad [248-251]. En pacientes con ERC estable se deben seguir las recomendaciones de dosificación del TDF establecidas

en la ficha técnica [252-254]. Debe tenerse en cuenta que la información disponible sobre la seguridad y la eficacia de TDF en pacientes con función renal alterada es muy limitada. 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 <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 TDF o se trate de un trastorno agudo, no se recomienda usar este fármaco. Además se recomienda la vigilancia estrecha del FG y de los marcadores de disfunción tubular al inicio del tratamiento y posteriormente en el seguimiento, especialmente en pacientes con mayor riesgo de desarrollar nefrotoxicidad: edad avanzada, bajo peso corporal, FG reducido antes de iniciar TDF, tratamiento concomitante con inhibidores de la proteasa, comorbilidades (DM, HTA, coinfección VHC), medicaciones nefrotóxicas, y enfermedad por VIH avanzada (cifras bajas de CD4, sida) [255].

La posible disponibilidad en el futuro de la nueva formulación de tenofovir alafenamida fumarato (TAF), un profármaco en desarrollo que parece tan eficaz como la formulación actual pero con menor toxicidad renal y ósea [256], podría suponer un avance en relación con la formulación actual y favorecer el uso clínico de este fármaco.

La emtricitabina (FTC) también se elimina por FG y secreción activa tubular en un 85%, en su mayor parte como principio activo sin metabolizar [257]. Se une muy poco a proteínas (<4%) y precisa ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal; la hemodiálisis aclara un 30% de la dosis, por lo que se debe administrar tras la diálisis.

En la actualidad existen en el mercado varias coformulaciones de ITIANs a dosis fijas [258]; todas ellas contienen 3TC o FTC, fármacos que precisan ajustes de dosis cuando existe un descenso significativo del FG, ajustes que no siempre coinciden con los necesarios para el otro componente de la combinación, por lo que en general se desaconseja el uso de coformulaciones en pacientes con insuficiencia renal. Kivexa® (3TC/ABC), Trizivir® (ABC/3TC/AZT), y Combivir® (3TC/AZT), no deben administrarse a pacientes con Clcr <50

ml/min. En estos casos deben emplearse los fármacos por separado, realizando los ajustes correspondientes de la dosis de cada fármaco. Como se ha mencionado, existe escasa información sobre la seguridad de TDF en pacientes con ClCr <50 mL/min y en general se desaconseja el uso de coformulaciones de TDF con otros fármacos (p.ej. Truvada®, Atripla®, Eviplera®) en pacientes con ClCr < 50 ml/min. Cuando se considere imprescindible emplear Truvada® (FTC/TDF) y no haya alternativas terapéuticas en pacientes con Clcr < 50 ml/min se debe aumentar el intervalo de dosificación de una vez al día a cada 48h en personas con Clcr de 30 a 49 ml/min; debe evitarse en pacientes con Clcr <30 ml/min, o en los que se sospeche toxicidad por TDF o tengan una función renal inestable [258]. En el caso de la coformulación que contiene TDF, FTC, elvitegravir (EVG) y COB (un nuevo inhibidor del citocromo CYP3A4), además de lo comentado sobre las coformulaciones de TDF con otros fármacos, hay que tener en cuenta el efecto inhibitor de COB sobre la secreción tubular de creatinina, que suele traducirse en un incremento de la creatina plasmática (< 0.3 mg/dL en relación con la basal) y por tanto un menor ClCr estimado (~10 mL/min). Estas variaciones se producen en las primeras semanas del inicio del tratamiento, no son progresivas y no se acompañan de otros marcadores de daño renal como proteinuria, glucosuria normoglucémica o alteraciones del sedimento urinario. No existe todavía suficiente información para determinar si la coadministración de cobicistat incrementa el riesgo de desarrollar toxicidad tubular con tenofovir. En este momento, en la ficha técnica de la EMA [55] se recomienda no iniciar un tratamiento con esta coformulación en pacientes con un aclaramiento de creatinina <90 ml/min, a menos que se considere que esta es la pauta preferente para el paciente individual. El incremento de la creatinina (>0.3 mg/dL desde el valor basal) o disminución del aclaramiento de creatinina (a menos de 70 mL/min), hipofosfatemia moderada o intensa (<2 mg/dL) y las alteraciones en la orina (glucosuria con normoglucemia, proteinuria, pH > 5.6) son los principales hallazgos que deben hacer sospechar la existencia de toxicidad renal. En estos casos debe ampliarse el estudio realizando pruebas más específicas entre ellas la medida de las excreciones fraccionales de fosfato y urato, el cociente albúmina/proteínas en orina, el potasio sérico y

urinario, y el estudio del equilibrio ácido base en sangre. Se recomienda suspender el TFV/FTC/EVG/COB si el aclaramiento de creatinina desciende por debajo de 70 mL/min durante el tratamiento, a menos que el beneficio potencial de esta combinación en el paciente individual supere los posibles riesgos de continuar con el tratamiento. En todo caso, siempre debe suspenderse si el aclaramiento de creatinina desciende por debajo de 50 mL/min, ya que es necesario realizar un ajuste del intervalo de dosis para tenofovir y emtricitabina y este no puede efectuarse con el comprimido de combinación a dosis fija [258]. (Tabla 18)

### **9.1.2.- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos**

Los ITINAN se metabolizan por vía hepática, y la excreción por vía renal del principio activo es mínima. La NVP se une a proteínas en un 60%; este porcentaje es mayor para delavirdina y EFV, que alcanzan el 98 y 99%, respectivamente [259]. La NVP, con <3% de excreción urinaria del principio activo, no precisa ajuste de dosis en los pacientes con ERC. En los pacientes en hemodiálisis puede existir cierta eliminación del fármaco durante el procedimiento, por lo que se recomienda que el día de la diálisis la dosis correspondiente de NVP se administre después de haber finalizado la diálisis [260, 261]. La NVP también sufre aclaramiento a través de la diálisis peritoneal, aunque no parece que tenga ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas [262, 263] (Tabla 17).

Los datos farmacocinéticos sobre EFV en pacientes con ERC que no reciben tratamiento con diálisis son limitados, pero se asume que no precisa ajuste de dosis ya que se excreta menos de un 1% como principio activo en la orina. El aclaramiento de EFV tanto por hemodiálisis como por diálisis peritoneal es bajo, por lo que no se recomiendan ajustes de dosis o modificaciones en el momento de la administración [264, 265]. La etravirina, se elimina fundamentalmente a nivel hepático y menos del 1.2% se elimina por vía renal por lo que no se espera que exista necesidad de ajuste en caso de reducción del FG; tampoco es esperable su eliminación por hemodiálisis o diálisis peritoneal dada su alta unión a proteínas [266]. Además de la ETR se ha comercializado otro nuevo fármaco en esta familia,

la RPV. Su metabolismo y eliminación se realizan fundamentalmente por vía hepática (CYP 450) y digestiva (85% por heces) y en menor medida por vía renal (<6%); no se precisan ajustes de dosis en la insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda vigilar estrechamente en pacientes con ERC más avanzada debido al potencial aumento de las concentraciones plasmáticas. Es improbable que se elimine durante la hemodiálisis o la diálisis peritoneal por su fuerte unión a proteínas [267-270]. Debe tenerse en cuenta que la RPV puede tener un débil efecto inhibitorio sobre la secreción tubular de creatinina, que puede ocasionar variaciones en la creatinina plasmática y en el FG estimado. La RPV también se ha comercializado coformulada con FTC y TDF (Eviplera®). Como sucede con el resto de las coformulaciones que contienen TDF, no se recomienda emplear Eviplera® en pacientes con ClCr <50 mL/min, ya que no se pueden realizar los ajustes de dosis requeridos.

### **9.1.3.- Inhibidores de la proteasa**

Los IPs se metabolizan fundamentalmente en el hígado. La excreción urinaria supone alrededor de un 10% del principio activo para el IDV y el 7.5% o menos para otros fármacos de esta familia. La mayoría de los IPs tienen volúmenes de distribución amplios y se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas; IDV aproximadamente un 60% y otros fármacos de esta clase de un 90% a >98% [271]. Ninguno de los IPs actualmente disponibles precisa ajuste de dosis en pacientes con ERC. Aunque se ha estudiado un número limitado de pacientes, la gran afinidad que tienen los IPs por las proteínas plasmáticas impide que se aclaren por hemodiálisis [261-263, 271-273], a excepción del NFV para el que existen datos contradictorios [274, 275] (Tabla 17) y para el LPV/r que mostró niveles de ambos fármacos un 44% inferiores a los encontrados previamente en controles históricos [276]. ATV y DRV, se comportan como el resto de los fármacos de esta familia y no existen recomendaciones especiales de ajuste de dosis o pauta en los distintos grados de ERC ni en terapia renal sustitutiva (Tabla 17) [277, 278].

#### **9.1.4.- Inhibidores de la fusión**

La enfuvirtida, el único inhibidor de la fusión (IF) disponible actualmente, se une fuertemente a proteínas ( $\approx 92\%$ ). El fármaco es un péptido que se convierte en parte a un metabolito inactivo desaminado y que conjuntamente con el principio activo sufre catabolismo hacia los residuos aminoacídicos [279]. En los estudios realizados en pacientes con ERC se ha observado que el aclaramiento no está alterado y que no es necesario realizar ajuste de dosis; además no es probable que se aclare a través de la diálisis [280, 281] (Tabla 17).

#### **9.1.5.- Inhibidores de la integrasa**

En la actualidad existen tres InInt: RAL, EVG y DTG. RAL está comercializado y EVG ha sido aprobado por las agencias reguladoras coformulado con TDF/FTC/COB [282, 283]. DTG ha completado ya el desarrollo y está próximo a su comercialización en Europa [284-287].

En voluntarios sanos en los que se estudió la absorción, el metabolismo y la excreción de RAL, se observó que un 32 % del fármaco se eliminaba por vía renal, un 9% como fármaco activo y un 23 % como metabolito glucuronizado. Por otra parte, un 51% se eliminó por las heces como principio activo sin metabolizar y la vía principal de metabolización identificada es la hepática a través de la glucuronización, por la UDP-glucuroniltransferasa; por este motivo se esperan pocas interacciones con los fármacos metabolizados a través del sistema del citocromo P-450 (CYP) [288]. Se ha realizado un estudio de RAL en pacientes con ERC, sin encontrarse diferencias clínicamente significativas en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes con ERC y los sujetos sanos [289]. No es necesario por tanto realizar ningún ajuste de dosis. Al no conocerse en qué medida se dializa se recomienda administrar la dosis después de la diálisis (Tabla 17) [288, 289]. El EVG se metaboliza principalmente por la vía del citocromo P-450, particularmente por el CYP3A4. La

glucuronidación es sólo una vía metabólica menor. Por este motivo las concentraciones en estado estacionario y mínima de EVG aumentan sustancialmente al administrar RTV o COB. La vida media plasmática también se ve incrementada lo que permite la administración una vez al día [290]. En pacientes con ERC grave ( $\text{Clcr} < 30 \text{ ml/min}$ ) se ha realizado un estudio de la farmacocinética de EVG potenciado con COB sin encontrarse diferencias frente a los sujetos sanos [282, 283]. No existe todavía información sobre la farmacocinética del EVG en pacientes en diálisis, aunque por su metabolismo fundamentalmente hepático y la escasa eliminación renal de fármaco activo, no se espera que sea necesario realizar ajustes importantes en la dosis. En el caso de la coformulación de TDF, FTC, EVG y COB, como se ha mencionado antes, no se recomienda su utilización en pacientes con  $\text{Clcr} < 90 \text{ mL/min}$ . Debe tenerse presente el efecto inhibitorio de COB sobre la secreción tubular de creatinina, que puede traducirse en un aumento discreto en los niveles plasmáticos de creatinina y por lo tanto del  $\text{Clcr}$  estimado ( $\sim 10 \text{ mL/min}$ ). Se recomienda suspender si el  $\text{Clcr}$  disminuye por debajo de  $50 \text{ mL/min}$  [282, 283].

El DTG experimenta metabolismo fundamentalmente hepático por la vía de la glucuronización a través de la UGT1A1, mientras que el CYP3A es una vía alternativa minoritaria. La excreción renal es  $< 1\%$  por lo que, aunque existen todavía datos en insuficiencia renal moderada o severa, en principio no es previsible que precise ajuste de dosis en estas condiciones [284]. Como ocurre con COB y RPV, DTG es también un inhibidor de la secreción tubular de creatinina, efecto que se manifiesta por una modificación ligera en la concentración sérica de creatinina y del  $\text{ClCr}$  estimado ( $\sim 10 \text{ mL/min}$ ) desde el inicio de tratamiento, que no traduce disfunción renal. La ausencia de efecto de esta elevación de la creatinina sobre la función renal ha sido bien documentado en un ensayo controlado con placebo en voluntarios sanos, donde la administración de dolutegravir redujo el  $\text{Clcr}$  un 10-14%, pero no tuvo ningún efecto sobre la tasa de filtrado glomerular medido mediante aclaramiento de iohexol, ni sobre el flujo plasmático renal [51].

#### **9.1.6.- Inhibidores del correceptor CCR5**

Maraviroc (MVC) sufre fundamentalmente metabolismo 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 sobre el comportamiento del fármaco en pacientes con distintos grados de ERC, se han realizado estudios de simulación y en la actualidad sólo se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal que están recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4, como los IPs (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 MVC y, por lo tanto, en este caso, se puede producir un incremento significativo de la exposición a MVC [291] (Tabla 17) y de sus efectos secundarios, entre otros mareos e hipotensión postural, por lo que se recomienda su uso sólo en caso de que los beneficios superen los riesgos y bajo estrecha vigilancia.

#### **10.- Pautas de tratamiento antirretroviral de elección y su ajuste de dosis de fármacos en enfermedad renal crónica**

Existe escasa evidencia clínica sobre cuál debe ser el régimen de elección y su adecuada dosificación en pacientes con ERC [7, 8, 28, 252, 253, 264, 274, 276, 281, 292-296]. A pesar de esto, existen una serie de recomendaciones generales al respecto que se resumen en la Tabla 20.

Los ITIAN se eliminan por vía renal, por lo que es necesario reducir la dosis en pacientes con alteración de la función renal. Una sobre- o infra-dosificación puede conllevar toxicidad o fracaso virológico, respectivamente [297]. Una excepción es el ABC, cuya excreción urinaria es baja, por lo que no es necesario un ajuste de dosis (ver ficha técnica).

Los inhibidores de la ITINAN, los IP, los InInt y los inhibidores de la entrada no requieren ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal [7, 8, 28, 252, 253,

264, 274, 276, 281, 292-296]. Deben evitarse las combinaciones a dosis fijas de fármacos en estos pacientes por las dificultades en la dosificación de los fármacos.

Un estudio que ha analizado pacientes que reciben los distintos IP ha mostrado que aquellos tratados con ATV y DRV alcanzan elevadas concentraciones del fármaco en orina, así como la detección de cristaluria compuesta por dichos fármacos (8.9% y 7.8 % respectivamente), contrariamente a lopinavir que presentó menores concentraciones del fármaco en orina y ausencia de cristaluria [49].

### **Recomendaciones de la sección 10:**

- 1.- Deben evitarse las combinaciones a dosis fijas de fármacos por las dificultades en la dosificación de los ITIAN. Nivel de evidencia: Moderado, Grado de la Recomendación: Fuerte.
- 2.- Debe realizarse una determinación de HLA B57-01 en todos los pacientes que vayan a recibir ABC, para así evitar el riesgo de hipersensibilidad al fármaco. Nivel de evidencia: Alto, Grado de la Recomendación: Fuerte.
- 3.- El TARV en los pacientes con ERC debe seguir las mismas recomendaciones de los pacientes sin afectación renal. Si no existe contraindicaciones, se puede utilizar la combinación de ABC (o tenofovir como alternativa) más 3TC más EFV, o un inhibidor de la proteasa potenciado con RTV o RAL. Nivel de evidencia: Moderado, Grado de la Recomendación: Fuerte.
- 4.- En caso de que no pudieran darse los ITIANs, se podría utilizar la combinación de RAL con un inhibidor de la proteasa potenciado con RTV o en casos muy seleccionados se podría simplificar a una monoterapia con un IP potenciado con RTV. Nivel de evidencia: Bajo, Grado de la Recomendación: Fuerte.

## **11.- MANEJO DEL PACIENTE EN DIÁLISIS**

### **11.1.- Prevalencia y pronóstico de los pacientes con infección por el VIH en diálisis**

La prevalencia de la infección por el VIH en los pacientes que reciben tratamiento sustitutivo con diálisis varía ampliamente según las áreas geográficas. Estudios realizados en el ámbito de la Unión Europea señalan que la prevalencia de infección por el VIH en los pacientes en diálisis, así como la frecuencia de ERC en estos pacientes son bajas y se sitúan alrededor del 0.5% [10, 11, 12]. En nuestro país, la prevalencia recogida en el último informe del Registro Español de Enfermos Renales, correspondiente al año 2007, es del 0,3% [298].

En la etapa pre-TARV el pronóstico en diálisis era muy malo, hasta el punto de plantearse si el tratamiento renal sustitutivo debía iniciarse en estos pacientes. A lo largo de los años noventa se observó una mejoría muy significativa y, análisis descriptivos recientes en Estados Unidos y Europa, han puesto de manifiesto tasas de mortalidad muy próximas a las de la población general con ERC en diálisis [212, 299]. Esta evolución positiva ha permitido, asimismo, el acceso al trasplante renal con unos resultados a corto y medio plazo muy satisfactorios y similares a los de otros grupos de riesgo [300-304].

En relación con esta mejor supervivencia, y aunque la tasa de pacientes incidentes con ERC terminal parece estabilizarse, la prevalencia observada en Estados Unidos y en algunos países europeos tiende a experimentar un ligero incremento en los últimos años [305, 306]. En Europa una reciente encuesta realizada en 2008 a centros del estudio EuroSIDA mostró diferencias entre países con una prevalencia media de 0.46% [11]. En España, los datos más recientes, recogidos en los informes anuales de registros nacionales y autonómicos de enfermos renales y en la encuesta realizada por el Grupo de Estudio de Infección VIH en diálisis (Estudio GESIDA 48/05) muestran, por el momento, cifras de prevalencia muy estables (0,4%, 0,5%, 0,3%, 0,5% en 2005, 2006, 2007 y 2011 respectivamente) [10, 298, 307].

El control de la infección por el VIH con los nuevos fármacos antirretrovirales ha sido probablemente el factor determinante en este cambio. Varios estudios han demostrado una mayor supervivencia en los pacientes que reciben TARV y con mayor recuento de linfocitos

CD<sub>4</sub>. Por otro lado, la continua aparición de nuevos medicamentos antirretrovirales, la necesidad de ajuste de las dosis de algunos fármacos, y el frecuente uso de tratamientos concomitantes que pueden interferir con el metabolismo de los antirretrovirales y viceversa [28, 212, 305, 306], hace que el manejo de los pacientes con infección por el VIH que precisan tratamiento renal sustitutivo sea particularmente complejo. El trabajo multidisciplinar, con una fluida comunicación entre el especialista en infección por VIH y el nefrólogo, y los documentos de revisión y consenso, como el presente, pueden ser decisivos para mejorar los resultados clínicos en estos pacientes.

### **11.2.- Modalidad de diálisis de elección y acceso vascular en hemodiálisis:**

La modalidad de terapia sustitutiva renal más utilizada en pacientes con infección por el VIH en España es la hemodiálisis (74%) frente a la diálisis peritoneal (26%) [10]. La prevalencia de pacientes con infección por el VIH en diálisis en Europa es también baja y la hemodiálisis es también la modalidad más utilizada [11]. En España la mayor fuente de contagio de la infección por el VIH en estos pacientes fue la vía parenteral (por antiguo consumo de drogas por esta vía) existiendo por ello un alto porcentaje de pacientes coinfectados por el VHC [10]. La prevalencia de coinfección por el VHB es mucho menor en estos pacientes [11].

Son escasos los trabajos que han analizado la supervivencia de los pacientes con infección por el VIH en diálisis, siendo en general similar la supervivencia en ambas modalidades de diálisis [308]. Un solo estudio de cohortes realizado en España describe una mayor mortalidad en los pacientes que están en diálisis peritoneal en comparación con la hemodiálisis [309].

En relación a la posibilidad de contagio del virus en las unidades de hemodiálisis, el estricto cumplimiento de las precauciones universales de control de las infecciones es suficiente para prevenir la transmisión de la infección VIH en diálisis. No existe ninguna evidencia que contraindique que estos pacientes se dialicen en una unidad general de diálisis con las precauciones universales recomendadas en las Guías de la SEN [310]. En caso de

coinfección por el VHB se deberá dializar al paciente en una unidad especial para VHB. En el caso del VHC se mantendrán las medidas descritas en las Guías Clínicas de la SEN. Estudios en la etapa pre-TARV identificaron el virus en el efluente peritoneal por lo que éste debe ser manejado como un fluido corporal contaminado. Los pacientes deben ser informados y entrenados en el manejo de material contaminante. El riesgo de transmisión accidental por exposición percutánea (0.3%) o de mucosas (0.09%) es muy pequeño pero puede ocurrir, por lo que en caso de accidente deben ponerse en marcha lo antes posible medidas de profilaxis postexposición [28, 212, 213].

La modalidad de elección de diálisis en los pacientes con infección por el VIH se deberá escoger siguiendo las mismas recomendaciones que para la población sin infección por el VIH. El paciente puede elegir la modalidad una vez se le haya informado sobre las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas, siempre que el especialista de Nefrología no considere que una modalidad pueda ser más beneficiosa o por el contrario estar contraindicada para cada caso concreto.

Respecto al acceso vascular en los pacientes en hemodiálisis, se deberá realizar como primera opción una fístula arteriovenosa siempre que sea posible, así como evitar los catéteres tunelizados. En caso de diálisis peritoneal, se hará la inserción del catéter adoptando las precauciones universales.

En caso de FRA que se prevé realización de diálisis por un tiempo limitado, se recomienda la inserción de un catéter temporal, a nivel yugular o femoral según las características del paciente. Si el FRA se considera irreversible derivando en insuficiencia renal crónica terminal, se planteará, como antes se ha mencionado, la realización de un acceso vascular definitivo en el caso de que el paciente se incline por hemodiálisis o implante de catéter peritoneal si el paciente se decide por diálisis peritoneal. Si se considera que el paciente puede ser candidato a diálisis crónica se podría plantear en un primer momento la inserción de un catéter tunelizado para evitar riesgos de contagio con los sucesivos recambios de catéter. Los pacientes con infección por el VIH pueden dializarse en

una unidad de agudos con otros pacientes siempre que no exista coinfección por el VHB, en cuyo caso requeriría una unidad especial. En caso de punción accidental se seguirán las medidas indicadas en las Guías de la SEN para la prevención de la transmisión [310].

En caso de tratarse de un paciente con infección por el VIH con ERC ya conocida que va a ser incluido en un programa de hemodiálisis crónica, se recomienda utilizar una fístula arteriovenosa autóloga como acceso vascular de elección, seguido de prótesis (injerto de politetrafluoroetileno -PTFE-) y por último catéter tunelizado.

### **Recomendaciones de la sección 11.1 y 11.2:**

1.- El tratamiento con diálisis no puede ser contraindicado en ningún paciente por estar infectado por el VIH (Calidad de la evidencia: Basada en consenso. Grado de recomendación: fuerte).

2.- En los pacientes en diálisis infectados por el VIH, se deben cumplir estrictamente las medidas universales de prevención y de desinfección tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal, de la misma forma que en los pacientes no infectados por el VIH. Calidad de la evidencia: Moderada, Grado de recomendación: Fuerte.

3.- No existe ninguna contraindicación para que estos pacientes se dialicen en una unidad general de diálisis con las precauciones universales recomendadas en las Guías. Calidad de la evidencia: Moderada, Grado de recomendación: Débil.

4.- Tampoco existe evidencia para el aislamiento en distintas salas en el caso de coinfección por el VHC y VIH. Calidad de la evidencia: Moderada, Grado de recomendación: Débil

5.- En caso de coinfección por el VHB se deberá dializar al paciente en una unidad especial para VHB. Calidad de la evidencia: Alta, Grado de recomendación: Fuerte.

6.- La modalidad de diálisis en los pacientes con infección por el VIH se seleccionará siguiendo las mismas recomendaciones que para la población sin infección por el VIH. El paciente decidirá la modalidad una vez haya sido informado sobre las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas, y siempre que el especialista de

Nefrología no considere que una modalidad pueda estar contraindicada.  
Recomendación basada en el consenso.

7.- Si el tratamiento elegido es la hemodiálisis, la primera opción como acceso vascular debe ser la fístula arteriovenosa, en segundo lugar la prótesis de PTFE (injerto de politetrafluoroetileno) y por último el catéter tunelizado. En caso de diálisis peritoneal, se hará la inserción del catéter adoptando las precauciones universales.  
Recomendación basada en el consenso.

8.- En caso de realizar diálisis peritoneal, es 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, esperando 30 minutos antes de evacuarlo hacia la red general. Asimismo, las líneas y 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 (Calidad de la evidencia: Basada en consenso. Grado de recomendación: débil).

9.- Ante una exposición accidental percutánea o a través de mucosa se iniciará lo antes posible tratamiento profiláctico postexposición y de acuerdo con las indicaciones del especialista correspondiente (Calidad de la evidencia: Basada en consenso. Grado de recomendación: fuerte).

10.- Los pacientes con ERC e infección por VIH deben ser vacunados frente a la hepatitis A y hepatitis B, si no están inmunizados, preferiblemente antes del inicio de la diálisis (Calidad de la evidencia: Basada en consenso. Grado de recomendación: débil).

### **11.3.- Pautas de tratamiento antirretroviral de elección y su ajuste de dosis en diálisis:**

Las pautas de TARV de elección en pacientes en diálisis son las mismas que para los pacientes con ERC (ver sección 10) pero deben tenerse en cuenta algunas

consideraciones relacionadas con la administración de los fármacos en pacientes en hemodiálisis y su ajuste a función renal (Tablas 17 y 18). Es importante remarcar que la información sobre dosificación y administración de TARV en pacientes en diálisis peritoneal es muy escasa [297]. Los ITIAN son eliminados por vía renal y por tanto eliminados por la diálisis, por lo que deben ser administrados después de la misma. Como se ha comentado previamente los ITINAN no requieren ajuste de dosis pero en el caso particular de NVP está indicada una dosis adicional de 200mg después de cada sesión de diálisis. Existe también una recomendación particular en el caso de los IP: ATV debe ser administrado potenciado con RTV en pacientes en diálisis, al tener estos pacientes bajas concentraciones de ATV.

La pauta ideal de TARV en pacientes con infección por el VIH naïve que están en diálisis, debe incluir ABC o TDF con 3TC/FTC, en combinación con un tercer fármaco que puede ser EFV, un IP potenciado con RTV o RAL. En aquellos pacientes con TARV efectivo pero con efectos adversos de los ITIAN, el régimen de tratamiento puede simplificarse a monoterapia con LPV/r o DRV/ritonavir [311, 312] o una combinación de RAL con un IP potenciado con RTV. En pacientes con fracaso virológico, el tratamiento de rescate debe basarse en los resultados de los test de resistencia. En los pacientes que estén en lista de espera próximos a recibir un trasplante renal y con el fin de evitar interacciones farmacológicas con los inmunosupresores y toxicidad renal del injerto, la combinación de primera elección sería ABC con 3TC y RAL (o EFV como alternativa) [313].

### **Recomendaciones de la sección 11.3:**

- 1.- Mismas recomendaciones que en la sección 10.
- 2.- En los pacientes que estén en lista de espera próximos a recibir un trasplante renal y con el fin de evitar interacciones farmacológicas con los inmunosupresores y toxicidad renal del injerto, la combinación de primera elección sería ABC con 3TC y RAL (o EFV como alternativa). Nivel de evidencia: Bajo, Grado de la Recomendación: Fuerte.

### **12.- Criterios para inclusión en lista de espera de trasplante renal en pacientes con infección VIH:**

### **12.1.- Criterios para inclusión en lista de espera de trasplante renal (TR) en pacientes con infección VIH sin coinfecciones por VHC ni VHB:**

Los criterios de TR en pacientes con infección por el VIH son los mismos que para la población general, pero **además** se deben cumplir unos criterios relacionados con el VIH. El paciente con infección por el VIH en diálisis o pre-diálisis no debe ser excluido *a priori* para recibir un TR. Se recomienda que sea dirigido a una Unidad de Trasplante Renal con experiencia en este tipo de trasplantes antes de considerar la no inclusión. Los criterios para entrar en lista de espera de TR en los pacientes infectados por VIH se resumen en la Tabla 21.

En nuestro país los criterios están basados en las recomendaciones de GESIDA/GESITRA/ONT y son muy similares a los utilizados por otras sociedades científicas. Los criterios específicos relacionados con la infección por el VIH han sido definidos en los países occidentales y se basan en la opinión de expertos. Son los siguientes [237, 314, 315, 316]:

1.- Criterios clínicos: De forma ideal los pacientes no deberían haber tenido ningún evento definitorio de SIDA. A pesar de ello, algunas infecciones oportunistas potencialmente prevenibles o tratables (tuberculosis, candidiasis esofágica y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*) ya no se consideran criterio de exclusión en la mayoría de países occidentales. Estos pacientes podrían ser sometidos a una evaluación clínica y analizar de forma individualizada cada caso antes de rechazar a los pacientes de la lista de trasplante renal [300].

En el caso de tumores, si existe historia de sarcoma de Kaposi cutáneo, debe haber un periodo libre de enfermedad de 5 años. En carcinoma *in situ* anogenital, carcinoma cutáneo basocelular y espinocelular y tumores sólidos con tratamiento curativo, el paciente debe permanecer un periodo de 5 años libre de enfermedad. No obstante este periodo se podrá

individualizar en función del estadio del tumor. De forma más reciente, investigadores de Estados Unidos han sugerido ampliar este criterio a todos los eventos definitorios de SIDA con algunas excepciones: leucoencefalopatía multifocal progresiva, criptosporidiasis crónica, linfoma y sarcoma de Kaposi visceral [300].

2.- Criterios inmunológicos: el recuento de linfocitos CD4+ debe ser superior a 200 células/ml.

3.- Criterios virológicos: la carga viral (RNA del VIH) debe ser indetectable en plasma por técnicas ultrasensibles (< 50 copias/ml) antes del trasplante y los pacientes deben tener posibilidades de realizar una pauta de TARV que sea efectiva a largo plazo en el periodo post-trasplante. En pacientes sin criterios de TARV pretrasplante se pueden admitir niveles bajos de viremia debiéndose iniciar TARV tras el trasplante.

4.- Otros criterios: todos los pacientes deben tener una evaluación psiquiátrica favorable. Se excluirán a todos los pacientes con consumo activo de drogas. Se recomienda un periodo libre de consumo de 2 años para heroína y cocaína y de 6 meses para otras drogas incluyendo el alcohol. Los pacientes incluidos en programa de metadona de forma estable no deben ser excluidos. Finalmente, los pacientes deben tener un grado adecuado de estabilidad social.

#### **Recomendaciones de la sección 12.1:**

1.- Los pacientes con infección por el VIH con ERC en diálisis o en pre- diálisis (FG < 20 mL/min/1.73m<sup>2</sup>) que cumplan los criterios generales tras evaluación para trasplante renal y los criterios específicos de la infección por el VIH se deben incluir en la lista de espera de TR. Calidad de la evidencia: Alto, Grado de recomendación: Fuerte.

#### **12.2.- Criterios para inclusión en lista de espera de trasplante renal en pacientes con infección por el VIH y coinfección por VHC o VHB:**

Ver también sección 8 (Coinfección por el VHB y VHC en pacientes con ERC). La coinfección por el VHB y, sobre todo, por el VHC es muy prevalente al compartir vías de transmisión con el VIH. El manejo de la infección por el VHB no representa actualmente un problema dado que existen diferentes fármacos (3TC, TDF, entecavir) que consiguen frenar eficazmente la replicación vírica.

La infección con el VHC constituye un problema importante dada la elevada prevalencia en nuestro medio (30-40%). En el trasplante renal, la infección crónica por el VHC se asocia a un mayor riesgo de infecciones y es un factor de riesgo de mortalidad y de pérdida del injerto. Además el tratamiento inmunosupresor puede reactivar la infección por el VHC y se desaconseja el tratamiento antivírico con IFN durante el trasplante por el elevado riesgo de desencadenar un rechazo agudo con pérdida del injerto renal. La infección por el VHC tiene además un comportamiento más agresivo en los pacientes con infección por el VIH lo que puede ser un riesgo añadido en los coinfectados que se trasplantan. En un estudio multicéntrico americano estos pacientes sufrieron una mayor tasa de infecciones graves con tendencia a una peor supervivencia [302]. En un estudio español los receptores con co-infección VIH-VHC tuvieron una peor evolución del injerto renal [303].

Actualmente se aconseja en los pacientes VIH-VHC en diálisis un estudio completo que incluya la realización de un fibrogastroscopia y un estudio hemodinámico hepático con biopsia hepática transyugular. Debe plantearse antes del trasplante el tratamiento con IFN o IFN-ribavirina. Si se consigue la negativización del RNA-VHC se indica el trasplante renal. En caso de persistir una carga viral VHC positiva, se puede efectuar el trasplante en ausencia de hepatopatía avanzada.

Actualmente no está establecido el papel de los nuevos inhibidores de la proteasa en el tratamiento de la infección por VHC en los pacientes con infección por el VIH en diálisis o receptores de un TR.

## **Recomendaciones de la sección 12.2:**

1.- En los pacientes que cumplen los criterios del apartado 12.1 y tienen coinfección por el VHC y/o VHB se debe realizar una evaluación completa de su hepatopatía (carga viral, ecografía, estudio hemodinámico hepático y biopsia hepática transyugular). Calidad de la evidencia: Alto. Grado de recomendación: Fuerte.

2.- En los pacientes con coinfección por el VIH y el VHC que sean candidatos a trasplante renal aislado se debe valorar el tratamiento antiviral antes de realizar el trasplante. Calidad de la evidencia: Alto. Grado de recomendación: Fuerte.

3.- En los pacientes con coinfección por el VIH y el VHB que sean candidatos a trasplante renal aislado deben recibir tratamiento antiviral antes y después del trasplante. Calidad de la evidencia: Alto. Grado de recomendación: Fuerte.

4.- En caso de tener hepatopatía crónica avanzada se desaconseja el trasplante renal aislado y se evaluará para trasplante hepatorrenal combinado, aunque la experiencia es muy limitada y su indicación deberá individualizarse según se indica en el punto 9.3. Calidad de la evidencia: Moderada, Grado de recomendación: Débil

### **12.3.- Criterios para inclusión en lista de espera de doble trasplante hepatorrenal en pacientes con infección por el VIH y enfermedad hepática terminal:**

Los criterios que indican un doble trasplante hepatorrenal (THR) están en discusión en los pacientes no infectados por el VIH. Está bien consensuado que la hepatopatía avanzada es una contraindicación para el TR aislado y, viceversa, la insuficiencia renal crónica es una contraindicación para el trasplante hepático aislado. El problema radica en que en el doble THR, en ocasiones se trasplanta el hígado prematuramente en pacientes con ERC terminal, y en otras ocasiones se trasplanta el riñón en pacientes con insuficiencia renal no demasiado evolucionada.

La insuficiencia renal previa al trasplante ortotópico hepático (TOH) es un factor de riesgo independiente de supervivencia, por lo que desde la adopción del modelo MELD en el año 2002, se ha incrementado enormemente la indicación del doble THR. El doble THR

mejora la supervivencia del paciente con indicación de trasplante hepático cuando éste se encuentra en diálisis o con insuficiencia renal avanzada. Sin embargo, no está demostrado que este modelo aporte beneficios en la supervivencia del paciente respecto al TOH aislado en pacientes con insuficiencia renal ligera-moderada [317-321].

En el síndrome hepatorenal es muy importante poder establecer la potencial reversibilidad del fracaso renal agudo para poder indicar un doble THR o un TOH aislado. Existen datos que apuntan que el THR ofrece beneficios en la supervivencia sobre el TOH, sólo en aquellos pacientes con síndrome hepatorenal con necesidad de diálisis durante un mínimo de 6-8 semanas pre-trasplante. De los pacientes sometidos a TOH, el 89% de ellos, recuperaron la función renal sin necesidad de diálisis más allá del mes post TOH, y la creatinina sérica media a los 265 días de evolución disminuyó hasta 1.55 mg/dl, dato que confirma la reversibilidad de la función renal en los pacientes con síndrome hepatorenal después del TOH; y sólo 3 de los 80 pacientes necesitaron hemodiálisis crónica (3.5%) [322].

La biopsia renal también es muy útil para establecer la irreversibilidad de la insuficiencia renal y poder indicar el doble THR o el TOH aislado. El grado de fibrosis intersticial en la biopsia renal es un marcador de progresión hacia la ERC terminal, por lo que se ha estimado que por encima del 30% se debe valorar la indicación para THR. La glomerulosclerosis también es un marcador de progresión hacia la ERC terminal, aunque no tan potente como el anterior. Según Eason, los pacientes con un FGe < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> deberían disponer de una biopsia renal. Sin embargo, no siempre es posible disponer de ella dado el riesgo de complicaciones por sangrado en este tipo de pacientes [320].

A partir de todas estas dudas, en el año 2008, expertos de la Sociedad Americana de Cirujanos de Trasplante (ASTS), de la Sociedad Americana de Trasplante (AST), del *United Network for Organ Sharing* (UNOS) y de la Sociedad Americana de Nefrología (ASN),

elaboraron un documento de consenso sobre las indicaciones para THR [320]. Se establecieron las siguientes indicaciones:

- (a) enfermedad hepática terminal (EHT) y ERC en diálisis;
- (b) EHT e IRA en diálisis durante un mínimo de 8 semanas;
- (c) EHT y ERC con  $FG < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ;
- (d) EHT e IRA de causa no aclarada con  $FG < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  y con fibrosis y/o glomeruloesclerosis  $>30\%$  en la biopsia, también se recomienda la realización de THR [320].

En un esfuerzo para evitar un trasplante renal innecesario en pacientes con EHT la Sociedad Internacional de Trasplante de Hígado posteriormente incluyó también el doble THR en los pacientes con EHT y ERC con  $FG < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$  y proteinuria  $> 3$  gramos/día; y en los pacientes con EHT e IRA con necesidad de diálisis durante más de 6 semanas [321, 323].

En el momento actual, las recomendaciones para indicar el doble THR en pacientes con EHT e insuficiencia renal se detallan en la Tabla 22. Estas recomendaciones se basan en la población sin infección por el VIH. La experiencia del THR en pacientes infectados por el VIH es muy limitada.

### **Recomendaciones de la sección 12.3:**

1.- Se deben valorar para THR combinado los pacientes con infección VIH con ERC y hepatopatía crónica que cumplan los criterios generales de TR, los específicos de la infección por el VIH y los de THR. Calidad de la evidencia: Baja, Recomendación basada en el consenso.

2.- La experiencia del THR combinado en pacientes con infección por el VIH es muy limitada, por lo que su indicación debe individualizarse. Calidad de la evidencia: Baja, Recomendación basada en el consenso.

#### **12.4.- Criterios para inclusión en lista de espera de doble trasplante de riñón y páncreas en pacientes con infección por el VIH y diabetes mellitus**

El doble trasplante de riñón y páncreas (TRP) está indicado en pacientes con DM Tipo 1 con ERC en diálisis o pre-diálisis, menores de 50 años y en ausencia de enfermedad vascular severa. El trasplante de páncreas puede realizarse de forma simultánea o posterior al TR) [324, 325]. Los resultados del TRP han ido mejorando siendo las tasas de supervivencia del injerto renal comparables al TR en pacientes sin DM (85% y 68% a los 5 años y los 10 años, respectivamente). La supervivencia del páncreas es mejor en el trasplante simultáneo y han conseguido también cifras muy significativas (73% y 55% a los 5 y 10 años, respectivamente) [324-327]. El principal riesgo del TRP son las complicaciones quirúrgicas (trombosis, fístula, pancreatitis), las infecciones y el mayor riesgo de rechazo pancreático y renal. La principales ventajas del TRP son la remisión de la polineuropatía diabética, un mejor control metabólico, una estabilidad de la retinopatía y evita la recidiva de la nefropatía diabética sobre el riñón trasplantado. La modificación de la macroangiopatía establecida es discreta [326, 327]. La experiencia de TRP en pacientes con infección por el VIH es limitada (ver sección 10.3) y los criterios para la inclusión en lista de espera se exponen en la Tabla 23.

#### **Recomendaciones de la sección 12.4:**

- 1.- Se deben valorar para doble trasplante de riñón y páncreas todos los pacientes con infección por el VIH con DM tipo 1 y ERC avanzada que cumplan: criterios generales de TR, criterios específicos de la infección por el VIH y los criterios de TRP. Calidad de la evidencia: Baja, Recomendación basada en el consenso
- 2.- La experiencia en doble trasplante de riñón y páncreas en pacientes con infección por el VIH es muy limitada y su indicación debe individualizarse. Calidad de la evidencia: Baja, Recomendación basada en el consenso.

### **13.- Manejo del paciente receptor de un trasplante renal**

Hasta hace unos años, la infección por el VIH suponía una contraindicación absoluta para cualquier tipo de trasplante. El temor a que la inmunosupresión necesaria en el período postrasplante pudiera acelerar la progresión a sida y el desarrollo de infecciones oportunistas, unido además al mal pronóstico de la infección por VIH, hacía desestimar esta medida. A pesar de ello, en los pocos casos en que, por la razón que fuera, se practicaron trasplantes renales en la era pre-TARV, los resultados no fueron del todo malos [328, 329]. La generalización del TARV a partir del año 1996 ha supuesto un cambio radical en el pronóstico de la infección por VIH, de forma que se ha convertido en una enfermedad crónica manejable y controlable.

#### **13.1.- Supervivencia del receptor de TR con infección por el VIH:**

En los últimos diez años se ha incrementado de forma notable la experiencia en TR en pacientes con infección por el VIH. Inicialmente la experiencia era con casos aislados o pequeñas series de casos retrospectivas. Posteriormente se han publicado estudios prospectivos que incluían un mayor número de casos de TR en pacientes con infección por el VIH. El estudio más importante publicado hasta el momento es el de Stock et al. que incluyó 150 receptores de TR realizados entre 2003 y 2009 en 19 centros de trasplante de Estados Unidos [302]. La supervivencia del paciente y del injerto era del 95% y 90% en el primer año y del 88% y 74% en el tercer año, respectivamente. Se consideró que los resultados de supervivencia fueron intermedios entre los obtenidos en la población general trasplantada de Estados Unidos y los de un grupo de TR de alto riesgo. En un reciente estudio que incluye 36 pacientes con infección VIH que recibieron TR en 13 hospitales españoles, los resultados son muy similares con una supervivencia del injerto del 91.6% y 86.2% en el primer y tercer año posttrasplante [330].

De la experiencia existente en la era del TARV y con los modernos tratamientos inmunosupresores podemos extraer las siguientes conclusiones:

a). la supervivencia a medio plazo (de paciente e injerto) en pacientes con infección por el VIH adecuadamente seleccionados puede alcanzar tasas similares a las de los pacientes sin infección por el VIH;

b). existen evidencias de que en el periodo post-trasplante los pacientes pueden mantener un buen control virológico e inmunológico bajo TARV;

c). no se ha demostrado que el tratamiento inmunosupresor en el periodo post-trasplante condicione una evolución desfavorable de la infección por el VIH ni que haya mayor progresión a SIDA, ni mayor número de infecciones oportunistas o tumores relacionados con el SIDA [11, 313].

En las Tabla 24 se resumen los principales datos de supervivencia en Estados Unidos antes y después del TARV [302, 331]

#### **Recomendaciones de la sección 13.1:**

1.- Debe considerarse el trasplante renal como un tratamiento válido en pacientes con infección por el VIH, adecuadamente seleccionados (ver punto 12.1), ya que la supervivencia del paciente y del injerto renal es similar a la de los pacientes sin infección por VIH y no existe evidencia de evolución desfavorable de la infección por el VIH en el periodo post-TR . Calidad de la evidencia: Alta, Grado de recomendación: Fuerte.

2.- Es recomendable la creación de equipos multidisciplinares en trasplante renal y enfermedades infecciosas-VIH para el seguimiento clínico de estos pacientes.

Estos equipos analizarán conjuntamente las posibles interacciones farmacológicas de los cambios de dosis de fármacos antirretrovirales o inmunosupresores, o cualquier introducción o suspensión de algunos de estos fármacos. Grado de Recomendación: Recomendación basada en el consenso.

#### **13.2.- Consideraciones específicas sobre el trasplante renal en pacientes con infección por el VIH:**

La complejidad del tratamiento del paciente con VIH que se somete a un trasplante renal requiere la colaboración multidisciplinar de nefrólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y expertos en trasplante, además de otros especialistas de soporte (farmacéuticos, psicólogos, psiquiatras, trabajadores sociales,..). Presenta además una serie de peculiaridades, tanto en el período pretrasplante como postrasplante, que es imprescindible comprender y evaluar para poder obtener los mejores resultados. En cualquier caso, todo paciente infectado por VIH que pueda beneficiarse de un trasplante renal, debe ser considerado para inclusión en lista de espera siempre que cumpla los criterios de la tabla 21. En este sentido, conviene señalar que, en un estudio llevado a cabo en Estados Unidos, sólo el 20% de los teóricos candidatos a trasplante VIH (+) habían sido incluidos en lista de espera, frente al 70% de los VIH (-) en el mismo período de tiempo [332]. En España, un estudio de casos y controles de GeSIDA/SEN demostró que mientras el 62% de los 66 pacientes VIH negativos en diálisis había sido admitido a lista de espera de trasplante renal, solo se habían incluido el 17% de los 66 pacientes infectados por el VIH [108].

### **13.2.1.- periodo pre-trasplante**

#### **13.2.1.a.- Tipo de donante: donante renal en el trasplante renal en pacientes con infección por el VIH.**

Los pacientes con infección por el VIH que se encuentran en lista de espera de trasplante pueden recibir un injerto renal procedente de un donante cadáver o un donante vivo seronegativo para VIH. En estudios previos, la pérdida del injerto fue significativamente menos frecuente cuando el órgano procedía de donante vivo [302, 333].

El empleo de órganos procedentes de donantes con infección por el VIH está totalmente contraindicado en nuestro medio. Recientemente se ha publicado una experiencia reducida en Sudáfrica con receptores con infección por el VIH que recibieron un injerto renal de donantes con infección por el VIH con buenos resultados. Esta situación hay

que enmarcarla en el contexto de países con importantes limitaciones económicas, sanitarias y de acceso al trasplante.

No se dispone de información suficiente de seguridad y eficacia a largo plazo por lo que actualmente no se deben aceptar donantes con infección por el VIH [334, 335].

#### **Recomendaciones de la sección 13.2.1.a:**

1.- Los criterios de elección del donante de riñón para implante en personas con infección por el VIH, son similares a los de la población general (donante cadáver o donante vivo).

Calidad de evidencia: Moderada. Grado de recomendación: Fuerte.

2.- La utilización de injertos renales procedentes de donantes con infección por el VIH está contraindicada. Calidad de evidencia: Baja. Grado de recomendación: Basado en el consenso.

#### **13.2.1.b.- Pautas de TARV de elección en el receptor de trasplante renal:**

Es importante ajustar el tipo y dosis de antirretrovirales a la situación de insuficiencia renal avanzada del paciente. Siempre que sea posible se evitará administrar antirretrovirales con toxicidad mitocondrial (p. ej, ddl, d4T). Las necesidades de ajuste de dosis en insuficiencia renal avanzada y en diálisis pueden consultarse en este documento, en el documento de tratamiento antirretroviral de GeSIDA/PNS periódicamente actualizado ([www.gesida.seimc.org](http://www.gesida.seimc.org)) y en otras fuentes acreditadas (<http://www.interaccionesshiv.com/>, <http://www.hiv-druginteractions.org>; <http://www.interaccionesvih.com>; <http://hivinsite.ucsf.edu>)

No está establecida cual debe ser la pauta ideal de TARV en receptores de TR pero el régimen de tratamiento recomendado debería tener las siguientes características:

- Suficiente potencia para mantener una carga viral (RNA del VIH) suprimida a largo plazo y un adecuado recuento de linfocitos CD4+
- Escasas interacciones farmacológicas con los inmunosupresores que son metabolizados por enzimas del citocromo p450: inhibidores de la calcineurina

(ciclosporina y tacrolimus), inhibidores de la m-TOR (sirolimus, everolimus) y corticoides.

- Escasa toxicidad renal
- Un adecuado perfil de seguridad cardiovascular
- Baja probabilidad de desarrollar dislipemia o insulinoresistencia (ambos efectos secundarios de los inmunosupresores)

Las recomendaciones generales de tratamiento de la infección por el VIH en receptores de TR deben ser las mismas que las de la población general con infección por el VIH pero con algunas consideraciones que describen en la sección 10 y se resumen en la tabla 20 [7, 8, 313]:

- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos: la combinación de dos ITIAN (por ejemplo, TDF con FTC o ABC con lamuvudina) se puede utilizar de forma segura en receptores de TR. Con la excepción de ABC, los ITIAN son eliminados sobre todo por vía urinaria por lo que se debe ajustar la dosis a la función renal. TDF debe ser utilizado con precaución y con frecuentes controles de función renal. ABC no debe utilizarse en receptores de un injerto renal procedente de un donante HLA-B57\*01 positivo por riesgo de hipersensibilidad al fármaco. Los análogos de la timidina, AZT o d4T, estarían contraindicados por su elevada toxicidad y por su potencial pérdida de eficacia viral cuando se administran conjuntamente con micofenolato [336]. Por el contrario, podría existir un efecto sinérgico antiviral de micofenolato con ABC, TDF o ddi [337].
- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos e inhibidores de la proteasa: se pueden utilizar de forma segura en combinación con dos ITIAN pero debe tenerse en cuenta sus potenciales interacciones farmacológicas con los inmunosupresores. En general los ITIAN son moderados inductores del citocromo P4503A4 (lo que obliga a aumentar la dosis de los inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus). Por el contrario, los IP son potentes inhibidores del citocromo P4503A4 que obliga a una importante reducción de dosis de los

inmunosupresores. RPV, un nuevo ITINAN, es sustrato e inductor débil de las enzimas del CYP450, por ello es esperable que las interacciones con los inmunosupresores sean clínicamente irrelevantes [338]. Por el momento no existen datos sobre seguridad y eficacia de RPV o ETR en pacientes receptores de trasplante. La utilización de cualquier IP o ITINAN en estos pacientes obliga a la monitorización frecuente de las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la calcineurina y de sirolimus, ya que también son sustratos del CYP450 y de la glicoproteína-P. La suspensión de los IP en un paciente que recibe inhibidores de la calcineurina o sirolimus, puede ocasionar un rechazo agudo del injerto renal si no se aumentan las dosis de inmunosupresores.

- Los inhibidores de la integrasa (RAL, DTG) se metabolizan por la vía de la UGT-1 y por lo tanto no presentan interacciones con inmunosupresores a nivel del citocromo p450. La experiencia en TR del uso combinado de RAL con dos ITIAN ha sido satisfactoria hasta el momento [339], y es posible que su uso disminuya la elevada tasa de rechazo del injerto renal que existía en estos pacientes relacionada probablemente con las interacciones farmacológicas de IP o ITINAN con los inmunosupresores [302, 340]. EVG, otro inhibidor de la integrasa próximamente disponible, es metabolizado por el CYP450 y se administra con COB, un potente inhibidor del citocromo P450, por lo tanto tendrá las mismas interacciones farmacocinéticas que los IP potenciados con RTV.
- Los inhibidores de la entrada (enfuvirtide o T20) pueden ser también una alternativa en combinación con dos ITIAN pero su administración por vía subcutánea, muy mal tolerada por el paciente, es una limitación.
- Antagonistas del co-receptor CCR5. MVC es un sustrato del citocromo p450 y sus niveles pueden ser modificados por fármacos inductores o inhibidores. MVC no alterara los niveles plasmáticos de los inmunosupresores. Estudios experimentales sugieren que MVC podría tener un papel importante como fármaco anti-rechazo del injerto y en la actualidad existen ensayos clínicos en marcha que intentan evaluar esta hipótesis.

En conclusión, si no existe ninguna contraindicación, la pauta de TARV de elección en receptores de TR incluiría la combinación de ABC (o TDF como alternativa) y 3TC/FTC

junto a RAL (o EFV como alternativa). La utilización de combinaciones a dosis fijas de fármacos antiretrovirales, “combos” puede estar contraindicada en el paciente receptor de TR y con deterioro de la función renal, ya que no permite el ajuste de dosis de los fármacos. Es recomendable realizar controles frecuentes de carga viral en el periodo post-trasplante más temprano y realizar cambios en las pautas de TARV basándose en los tests de resistencia.

#### **Recomendaciones de la sección 13.2.1.b:**

- 1.- Debe realizarse la tipificación del HLA B57-01 en el donante y el receptor de trasplante. En caso de resultar positivo, se evitará el tratamiento con ABC en el paciente receptor del órgano, por riesgo de hipersensibilidad al fármaco. Calidad de evidencia: Baja. Grado de recomendación fuerte.
- 2.- Se recomienda iniciar el TARV lo antes posible tras la realización del trasplante. Calidad de evidencia: Baja. Grado de recomendación: Basado en el consenso.
- 3.- Si no existe contraindicación o riesgo de fracaso virológico, la pauta de elección de tratamiento antirretroviral en los receptores de TR incluiría la combinación de ABC (o tenefovir como alternativa) más 3TC (o FTC) más RAL (o EFV como alternativa). Calidad de la evidencia: Moderada Grado de Recomendación: Fuerte.
- 4.- Si se deben utilizar ITINAN, debido a que son inductores del citocromo CYP450, será necesario aumentar la dosis de los inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus. Calidad de evidencia: Baja. Grado de recomendación: Basado en el consenso.
- 5.- Si se deben utilizar IP/r, potentes inhibidores del citocromo P4503A4, será obligado la reducción de la dosis de los inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus. Calidad de evidencia: Baja. Grado de recomendación: Basado en el consenso.
- 6.- Es recomendable realizar controles más frecuentes de carga viral en el periodo post-trasplante inicial (3-6 meses). Calidad de evidencia: Baja. Grado de recomendación: Basado en el consenso.

### **13.2.1.c.- Vacunas pretrasplante**

Ver sección 7.1.7.a (vacunaciones en pacientes con ERC e infección por el VIH) y tabla 16 donde se recogen las vacunas recomendadas en los pacientes con infección por VIH en diálisis.

Debido al mayor riesgo de infecciones postrasplante, es importante prevenirlas, en lo posible, recomendándose las siguientes inmunizaciones (además de las habituales del calendario vacunal): *Haemophilus influenzae b*, hepatitis B (en todos los pacientes sin inmunidad), *Streptococcus pneumoniae* (en no vacunados o vacunados hace más de tres años), gripe (anual, a principios de otoño), varicela en pacientes seronegativos (demorando un mes el trasplante) y hepatitis A. Las pautas pueden consultarse en la web del Grupo de estudio de infección en el paciente trasplantado (GESITRA) de la SEIMC [http://www.seimc.org/grupodeestudio.php?Grupo=GESITRA&mn\\_Grupoid=12](http://www.seimc.org/grupodeestudio.php?Grupo=GESITRA&mn_Grupoid=12). Además, es importante el diagnóstico y tratamiento de las infecciones latentes (incluida la tuberculosis).

#### **Recomendaciones de la sección 13.2.1.c:**

1.- Los pacientes con ERC e infección por el VIH, candidatos a recibir un trasplante renal, deberán ser vacunados frente *Haemophilus influenzae b*, hepatitis B (en todos los pacientes sin inmunidad), *Streptococcus pneumoniae* (en no vacunados o vacunados hace más de tres años), gripe (anual, a principios de otoño), varicela en pacientes seronegativos (demorando un mes el trasplante) y hepatitis A (Calidad de la evidencia: Basada en consenso. Grado de recomendación: débil).

### **13.2.2.- Periodo pos-trasplante**

**13.2.2.a.- Pautas de inmunosupresores de elección en el receptor de trasplante renal:** En los inicios del trasplante en los pacientes con infección por el VIH existía el temor de que el uso de fármacos inmunosupresores pudiera acelerar el deterioro inmunológico de estos pacientes y progresión hacia SIDA y muerte. A pesar de este temor, la experiencia acumulada hasta la fecha ha puesto de manifiesto que el uso de inmunosupresores en pacientes con infección por el VIH bien controlados no ha significado un incremento de la

susceptibilidad a infecciones oportunistas o tumores. Además, es conocido que algunos de estos fármacos han mostrado un efecto beneficioso sobre la replicación del VIH in vitro y un posible efecto beneficioso sobre la reconstitución inmune [341]. No existen regímenes de tratamiento inmunosupresor específicos para los pacientes con infección por el VIH y las pautas de tratamiento inmunosupresor utilizadas en receptores de TR en la era del TARV no son significativamente diferentes a los utilizados en los pacientes sin infección por el VIH. El tratamiento inmunosupresor de elección en pacientes con infección por el VIH son los anticuerpos anti-linfocitarios monoclonales (basiliximab) como tratamiento de inducción y la combinación de tacrolimus con micofenolato mofetil y corticoides como tratamiento de mantenimiento [313]. Basándose en esta experiencia clínica se pueden realizar algunas recomendaciones específicas para los pacientes con infección por el VIH (Tabla 25):

- Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina neoral y tacrolimus / tacrolimus de liberación retardada): no existen estudios que hayan comparado de forma directa el efecto de ciclosporina con el de tacrolimus en el curso de la infección por el VIH. Ciclosporina ha sido el fármaco más utilizado hasta el momento actual probablemente por existir evidencias de sus efectos antivirales e inmunomoduladores [341], pero en el momento actual existe preferencia para utilizar tacrolimus de primera elección por su mayor potencia inmunosupresora y menor tasa de rechazo agudo [302]. Son fármacos nefrotóxicos que requieren una estrecha monitorización de sus niveles y hay que vigilar las interacciones con los antiretrovirales. Los IP son inhibidores de su metabolismo por lo que aumentan de forma muy importante sus niveles (riesgo de nefrotoxicidad). Por el contrario los ITINAN son inductores por lo que reducen sus niveles (riesgo de rechazo agudo).
- Inhibidores de la proliferación (micofenolato mofetilo y micofenolato sódico): Tienen efectos inhibidores sobre la replicación del VIH y son sinérgicos con algunos ITIAN [342]. Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea y molestias digestivas, leucopenia y anemia. Es necesaria una monitorización de la cifra de leucocitos.



- *Inhibidores de la m-TOR (sirolimus, everolimus)*: estudios experimentales [343] sugieren que sirolimus no parece tener efectos negativos en pacientes con infección por el VIH. Sirolimus reduce los niveles de CCR5 en células CD4, inhibe la replicación del VIH vía R5 e incrementa la actividad antiviral de los inhibidores de fusión y antagonistas CCR5. Se dispone de menos experiencia en comparación con ciclosporina o tacrolimus. Los efectos secundarios más frecuentes son leucopenia, anemia, acné, proteinuria, edemas, aftas cutáneas, hipercolesterolemia, retraso en la cicatrización de las heridas o neumonitis farmacológica. Su efecto anti-proliferativo puede ser útil en pacientes con antecedentes de sarcoma de Kaposi pre-trasplante o en el periodo post-trasplante [344]. Son fármacos que se metabolizan por el citocromo P450 y son sustratos de la glicoproteína-P y su perfil de interacciones farmacológicas con los antirretrovirales es similar al de ciclosporina y tacrolimus.
- *Anticuerpos antilinfocitarios monoclonales anti-CD25 (basiliximab)*: este anticuerpo con actividad anti-receptor de la interleukina 2 ha demostrado incrementar el recuento de linfocitos CD4+ [345] y la experiencia clínica no ha mostrado efectos negativos en los pacientes con infección por el VIH.
- *Anticuerpos antilinfocitarios policlonales (globulina anti-timocito o timoglobulina)*: Es un potente fármaco inmunosupresor cuya utilización es controvertida debido a que se ha asociado a una severa y prolongada linfopenia con una mayor incidencia de complicaciones infecciosas graves y de pérdida de injerto [302, 346]. En otros estudios los resultados no han sido tan desfavorables [347]. Se aconseja utilizarlos en pacientes de elevado riesgo inmunológico a dosis reducidas y con estrecha monitorización linfocitaria (CD3) para ajustar la dosis.
- *Anticuerpos antilinfocitarios monoclonales anti-CD20 (rituximab)*: La experiencia en receptores de TR con infección por el VIH es limitada. Están indicados en el tratamiento de desensibilización pre-trasplante renal (TR en pacientes hipersensibilizados o ABO-incompatibles) y en el tratamiento del rechazo humoral agudo. No obstante la

experiencia del uso de rituximab en pacientes con infección por el VIH y linfoma no ha observado un efecto negativo de este fármaco en la evolución del VIH. Existe muy escasa experiencia hasta la fecha para hacer recomendaciones [348]. Su uso conlleva un riesgo añadido de desarrollo de tuberculosis.

.....  
La complejidad de las posibles interacciones entre los fármacos antirretrovirales e inmunosupresores, aconseja crear equipos de especialistas en Nefrología y Enfermedades Infecciosas-VIH que evalúen conjuntamente las posibles repercusiones farmacocinéticas y clínicas de cualquier modificación del tratamiento, tanto en el campo de la eficacia antiviral como en el de la inmunosupresión. En relación al TARV en el postrasplante inmediato, se recomienda iniciar el TARV lo antes posible tras la realización del trasplante.

#### **Recomendaciones de la sección 13.2.2.a:**

1.- El tratamiento inmunosupresor de elección en pacientes con infección por el VIH son los anticuerpos anti-linfocitarios monoclonales (basiliximab) como tratamiento de inducción y la combinación de tacrolimus con micofenolato mofetil (o ácido micofenólico) y corticoides como tratamiento de mantenimiento. Calidad de la evidencia: Alta, Grado de Recomendación: Fuerte.

2.- Los anticuerpos antilinfocitarios policlonales deben utilizarse con precaución a dosis bajas y ajustadas por las cifras de CD3 por el mayor riesgo de desarrollar linfopenia prolongada e infecciones. Asimismo, deben valorarse de forma individualizada en el trasplante renal de alto riesgo inmunológico o en el tratamiento del rechazo agudo severo o cortico-resistente. Nivel de la evidencia: Bajo, Recomendación basada en el consenso.

#### **13.2.2.b.- Interacciones farmacológicas entre los antirretrovirales y los fármacos inmunosupresores:**

Algunos antirretrovirales pueden inhibir o inducir el metabolismo de algunos inmunosupresores por interferencia del sistema enzimático P450 isoenzima CYP3A4 (empleado en el metabolismo de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus o everolimus) (Tabla 25). Es primordial la monitorización estrecha de los niveles del tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados renales en tratamiento antirretroviral. Cualquier cambio en la dosificación de estos fármacos o la introducción de un nuevo tratamiento debe obligar a monitorizar los niveles de los fármacos inmunosupresores.

La utilización de fármacos no inmunosupresores que sean también inductores o inhibidores del sistema enzimático P450 pueden influir en la biodisponibilidad de los antirretrovirales con la consiguiente pérdida de eficacia o toxicidad. Es recomendable consultar las potenciales interacciones de un nuevo tratamiento en pacientes con infección por el VIH en tratamiento antirretroviral. Para ello existen diferentes portales electrónicos, de acceso gratuito, que analizan estas interacciones, y que se actualizan continuamente (<http://www.hiv-druginteractions.org>; <http://www.interaccionesvih.com>; <http://hivinsite.ucsf.edu>),

#### **Recomendaciones de la sección 13.2.2.b:**

1.- Los IP son inhibidores enzimáticos muy potentes del metabolismo de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus, aumentando de forma significativa sus concentraciones plasmáticas con lo que existe un mayor riesgo de toxicidad. Se requiere una reducción de dosis de estos inmunosupresores. Calidad de la evidencia: Moderada, Grado de recomendación: Fuerte.

2.- Los ITINAN son inductores enzimáticos moderados del metabolismo de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus, reduciendo de forma significativa sus concentraciones plasmáticas con lo que existe un mayor riesgo de rechazo agudo. Se requiere un aumento de dosis de estos inmunosupresores. Calidad de la evidencia: Moderada. Grado de recomendación: Fuerte

3.- En caso de utilizar ITINAN o IP/r deben monitorizarse los niveles plasmáticos de dichos inmunosupresores durante el tratamiento o ante cualquier cambio de dosis o suspensión de tratamiento. Nivel de la evidencia: Moderado, Grado de Recomendación: Fuerte.

4.- Deben consultarse en las páginas electrónicas disponibles y actualizadas las posibles interacciones farmacocinéticas existentes entre el tratamiento inmunosupresor, antirretroviral u otros fármacos que se prescriban al paciente trasplantado. Nivel de la evidencia: Bajo, Grado de Recomendación: Débil.

#### **13.2.2.c.- Adherencia al tratamiento.**

Tras el TR, los pacientes deben recibir una gran cantidad de medicamentos (inmunosupresores, antirretrovirales, profilaxis de infecciones oportunistas) lo que puede comprometer la adherencia. En este sentido es fundamental haber informado y educado al paciente convenientemente, antes del trasplante.

#### **13.2.2.d.- Rechazo agudo en trasplante renal en pacientes con infección VIH:**

Clásicamente se ha descrito una frecuencia elevada de rechazo agudo en el TR con infección por el VIH (30-40%) en comparación con los pacientes sin infección por el VIH (15-20%). El mecanismo exacto no se conoce aunque se han sugerido diferentes causas (disfunción del sistema inmune asociada al VIH, inmunosupresión inadecuada por la interacción farmacológica con los antiretrovirales, factores raciales, uso de ciclosporina e injerto procedente de donante cadáver). En las series recientes, el empleo de inducción con basiliximab en combinación con tacrolimus, micofenolato y esteroides se ha asociado a frecuencias reducidas de rechazo agudo similares a la población general [302, 303, 330, 339].

En algunos estudios europeos y americanos se ha observado también una mayor incidencia de función renal retardada [330]. Factores como el mayor tiempo en diálisis

preTR, la alta prevalencia de infección VHC, las interacciones y toxicidad farmacológica y el estado proinflamatorio asociado al VIH, podrían ser causas de estos hallazgos.

#### **Recomendaciones de la sección 13.2.2.d:**

1.- El trasplante renal en pacientes con infección por el VIH tiene un mayor riesgo de presentar rechazo agudo. Calidad de evidencia: Moderado. Grado de recomendación: Débil

#### **13.2.3.- Coinfección por el VHC en el periodo postrasplante**

Ver sección 8.1 (coinfección por el VHC en pacientes con ERC). La coinfección por VHC constituye una de las co-morbilidades más importantes en el paciente con infección por el VIH. El VIH y el VHC comparten las mismas vías de transmisión, lo cual determina una elevada prevalencia de coinfección por ambos virus [226, 349]. Los pacientes con infección por el VIH que están en diálisis en España tienen también una elevada prevalencia de coinfección por el VHC (60%). La coinfección en estos pacientes se asocia a una mayor comorbilidad, mayor dificultad en su manejo y a un menor acceso al trasplante renal [10]. En los casos de coinfección por VHC y VIH, el TR supone el principal factor de riesgo de evolución de la hepatopatía por VHC en pacientes en hemodiálisis, siendo la insuficiencia hepática una de las principales causas de muerte a largo plazo tras el TR de estos pacientes [350]. Se cree que es debido a que el tratamiento inmunosupresor postrasplante modifica la historia natural de la hepatopatía, activa la replicación viral y acelera el desarrollo de la hepatopatía crónica. Además, el VHC facilita la aparición de algunos tipos de GN en el receptor de trasplante que pueden condicionar la función y supervivencia del injerto. Por otra parte, el tratamiento con IFN está contraindicado en el trasplantado renal (por riesgo de rechazo agudo y/o nefropatía intersticial aguda). Todos estos motivos sugieren la necesidad de planificar el tratamiento del VHC antes del trasplante.

#### **13.3.- Trasplante reno-pancreático:**

La experiencia en TRP en pacientes con infección por el VIH es escasa [351-355]. Las experiencias aisladas no han mostrado resultados muy favorables [339]. Grossi et al reportó la experiencia más larga con 4 pacientes con infección por el VIH receptores de TRP con resultados algo mejores [351]. El doble TRP en pacientes con infección por el VIH se considera una técnica de mayor riesgo respecto a los pacientes sin infección por el VIH. Aunque la experiencia es limitada existe el consenso que el doble TRP puede ofrecerse en pacientes con infección por el VIH con DM tipo 1 adecuadamente seleccionados (jóvenes y sin excesiva arteriosclerosis periférica). Las indicaciones y contraindicaciones de TRP e pacientes con infección por el VIH se exponen en la tabla 23.

**Recomendaciones de la sección 10.7:**

1.- El trasplante renopancreático es un alternativa en pacientes con infección por el VIH con DM tipo 1 y ERC en diálisis o en situación de pre-diálisis que cumplan los criterios adecuados. Existe un mayor riesgo de complicaciones infecciosas o quirúrgicas. La indicación del trasplante renopancreático debe individualizarse. Calidad de evidencia: Baja. Grado de recomendación: Basado en el consenso.

## PIES DE LAS FIGURAS

**Figura 1.** Algoritmo para la evaluación renal inicial del paciente con infección por VIH. (TDF, Tenofovir; ATV, Atazanavir; IDV, Indinavir; FGe, filtrado glomerular estimado; CPCo, cociente proteína/creatinina en orina; CACo, cociente albúmina/creatinina en orina; DM, diabetes mellitus; HTA, hipertensión arterial)

**Figura 2.** Algoritmo para la evaluación de la alteración de la función renal en el paciente con infección por VIH. (FG, filtrado glomerular; CPC, cociente proteínas/creatinina en orina; TDF, Tenofovir; ATV, Atazanavir; IDV, Indinavir; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angotensina)

**Figura 3.** Algoritmo para el estudio de hematuria en el paciente con infección por VIH.

**Figura 4.** Algoritmo para la evaluación de la proteinuria en el paciente con infección por VIH. (CAC, cociente albúmina/creatinina en orina; CPC, cociente proteínas/creatinina en orina; FG, filtrado glomerular; VHB/VHC, virus de la hepatitis B/C; TAR, tratamiento antirretroviral; HTA, hipertensión arterial; SRAA, sistema renina angiotensina aldosterona)

**Figura 5.** Algoritmo para el manejo de la hiperglucemia en el paciente con enfermedad renal crónica e infección por VIH. (FG, filtrado glomerular; SU, sulfonilurea; IDDP, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa; TZD, tiazolidinedionas o glitazonas)

**Figura 6.** Algoritmo para la evaluación de la hipofosfatemia en el paciente con infección por VIH. (FEF, excreción fraccional de fosfato en orina; PTH, paratormona).

## Referencias:

- 1.- Sepkowitz KA. AIDS-the first 20 years. *N Engl J Med.* 2001;344(23):1764-72.
- 2.- Fang CT, Chang YY, Hsu HM et al. Life expectancy of patients with newly- diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *QJM.*2007;100:97-105.
- 3.- Lewden C, Chene G, Morlat P et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:72-7.
- 4.- Jung O, Bickel M, Ditting T et al. Hypertension in HIV-1-infected patients and its impact on renal and cardiovascular integrity. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(9):2250-8.
- 5.- Aldaz P, Castilla J, Moreno--Iribas C et al. Trends in mortality and causes of death among persons with HIV infection, 1985--2004. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25(1):5-10.
- 6.- Masiá M, Padilla S, Álvarez D et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients: role of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2013;27(2):181-9.
- 7.- Thompson MA, Aberg JA, Hoy JF et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 Recommendations of the International Antiviral Society-USA panel. *JAMA.* 2012;308(4):387-402.
- 8.- Panel de Expertos de Gesida; Plan Nacional sobre el Sida. Documento de Consenso del Grupo de Estudio de SIDA / Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2010). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(9):602.e1-602.e98.
- 9.- Kimmel PL, Barisoni L, Kopp JB. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med.* 2003;139(3):214-26.
- 10.- Trullàs JC, Barril G, Cofan F et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: 48/05 study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2008;24(10):1229-35.

- 11.- Trullas JC, Mocroft A, Cofan F et al. Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(5):582-9.
- 12.- Ryom L, Kirk O, Lundgren JD et al. Advanced Chronic Kidney Disease, End-Stage Renal Disease and Renal Death in HIV-positive individuals in Europe. 11th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection.
- 13.- Panel de expertos del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA) y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS). Diagnosis, treatment and prevention of renal diseases in HIV infected patients. Recommendations of the Spanish AIDS Study Group/National AIDS Plan. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Oct;28(8):520.e1-22
- 14.- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049–51.
- 15.- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924–6.
- 16.- Jaeschke R, Guyatt GH, Dellinger P et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ*. 2008;337:744.
- 17.- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008;336:1170–3.
- 18.- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336:1106–10.
- 19.- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995–8.
- 20.- Rivero A, Pulido F, Caylá J, Iribarren JA, Miró JM, Moreno S, Pérez-Camacho I; Grupo de Estudio de Sida (GESIDA). The Spanish AIDS study group and Spanish national AIDS plan GESIDA/Secretaría del plan nacional sobre el Sida) recommendations for the treatment of tuberculosis in HIV-infected individuals (Updated January 2013). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31:672-84.
- 21.- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.

- 22.- Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE et al. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 2006;20(4):561-5.
- 23- Roe J, Campbell LJ, Ibrahim F, Hendry BM, Post FA. HIV care and the incidence of acute renal failure. *Clin Infect Dis* 2008;47:242–249.
- 24.- Asboe D, Aitken C, Boffito M, Booth C, Cane P, Fakoya A et al. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Medicine* 2012;13(1):1–44.
- 25.- Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ et al. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005;67(4):1526-31.
- 26.- Domingo P, Knobel H, Gutierrez F et al. Evaluación y tratamiento de la nefropatía en el paciente con infección por VIH. Una revisión práctica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28;185-198.
- 27.- Ibrahim F, Naftalin C, Cheserem E et al. Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV-associated acute renal failure. *AIDS* 2010;24:2239-2244.
- 28.- Gupta SK, Eustace JA, Winston JA 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.
- 29.- Wever K, van Agtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIVinfected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55:78-81.
- 30.- National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:S1-S266.
- 31.- Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD et al. Chronic kidney disease in HIV infection: An urban epidemic. *AIDS* 2007;21:2101-2113.
- 32.- KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2013;(Supp 3):1-163.
- 33.- Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P et al. Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2968-2974.

- 34.- Kidney Disease in HIV-Infected Patients. Guidelines New York State Department of Health AIDS Institut. <http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2012/10/kidney-disease-in-hiv-infected-patients-10-24-2012.pdf> Ref Type: Cita electrónica.
- 35.- US Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011 2011.
- 36.- Wyatt CM, Klotman PE. HIV-1 and HIV-associated nephropathy 25 years later. Clin J Am Soc Nephrol 2007;2:S20-24.
- 37.- Deeks SG, Lewin SR, Havlir D. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. Lancet. 2013;382(9903):1525-33.
- 38.- Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, Beniowski M, Gatell J, Phillips AN, Ledergerber B, Lundgren JD; EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. AIDS. 2010;24(11):1667-78
- 39.- Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. AIDS. 2012;26(7):867-75
- 40.- Fine DM, Gallant JE. Nephrotoxicity of antiretroviral agents: is the list getting longer? J Infect Dis. 2013;207(9):1349-51
- 41.- Rasch MG, Engsig FN, Feldt-Rasmussen B, Kirk O, Kronborg G, Pedersen C, Gerstoft J, Obel N. Renal function and incidence of chronic kidney disease in HIV patients: a Danish cohort study. Scand J Infect Dis. 2012;44(9):689-96
- 42.- Young J, Schäfer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P, Calmy A, Cavassini M, Weber R, Battegay M, Bucher HC; Swiss HIV Cohort Study. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. AIDS. 2012;26(5):567-75
- 43.- Reynes J, Trinh R, Pulido F, Soto-Malave R, Gathe J, Qaqish R, Tian M, Fredrick L, Podsadecki T, Norton M, Nilius A. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or

tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naive subjects: 96-week results of the PROGRESS study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(2):256-65

44.- Yombi JC, Pozniak A, Boffito M, Jones R, Khoo S, Levy J, Post FA. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS* 2014, 28:621–632

45.- Hall AM, Hendry B, Nitsch D et al. Tenofovir-Associated Kidney Toxicity in HIV-Infected Patients: A Review of the Evidence. *Am J Kidney Dis* 2011;57:773-780.

46.- Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS* 2011:354908.

47.- Wever K, van Agtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIVinfected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(1):78-81.

48.- Collin F, Chene G, Retout S et al. Indinavir trough concentration as a determinant of early nephrolithiasis in HIV-1-infected adults. *Ther Drug Monit* 2007;29(2):164-70.

49.- de Lastours V, Ferrari Rafael De Silva E, Daudon M, Porcher R, Loze B, Sauvageon, H, Molina JM. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68 (8): 1850-6

50.- Moss DM, Liptrott NJ, Curley P, Siccardi M, Back DJ, Owen A. Rilpivirine inhibits drug transporters ABCB1, SLC22A1, and SLC22A2 in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(11):5612-8.

51.- Koteff J, Borland J, Chen S, et al. A phase 1 study to evaluate dolutegravir's effect on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(4):990-6.

52.- German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(1):32-40.

53.- Stray KM, Bam RA, Birkus G et al. Evaluation of the effect of cobicistat on the in vitro renal transport and cytotoxicity potential of tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(10):4982-9.

- 54.- Arya V, Florian J, Marcus KA et al. Does an increase in serum creatinine always reflect renal injury? The case of Stribild(R). *J Clin Pharmacol*. 2013.
- 55.- Stribild elvitegravir/cobicistat/emtricitabine / tenofovir disoproxil. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Last updated 20/11/2013. European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. Acceso a la cita el 12/01/2014
- 56.- Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K et al. A randomized, double-blind comparison of coformulated elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF vs ritonavir-boosted atazanavir plus coformulated emtricitabine and tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 96 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(5):483-6.
- 57.- Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard PM, et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(6):2349-55.
- 58.- Herman ES, Klotman PE: HIV-associated nephropathy. Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Semin Nephrol* 2003;23(2):200-208.
- 59.- Humphreys MH. Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1995;48(2):311-320.
- 60.- D'Agati V, Appel GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(1):138-152.
- 61.- 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(12):2327-2335.
- 62.- Glassock RJ, Cohen AH, Danovitch G, Parsa KP. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the kidney. *Ann Intern Med* 1990;112(1):35-49.
- 63.- Lescure FX, Flateau C, Pacanowski J, Brocheriou I, Rondeau E, Girard PM, Ronco P, Pialoux G, Plaisier E. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2349-55.
- 64.- D'Agati V, Appel GB. Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol* 1998;18(4):406-421.

- 65.- Bruggeman LA, Dikman S, Meng C, Quaggin SE, Coffman TM, Klotman PE. Nephropathy in human immunodeficiency virus-1 transgenic mice is due to renal transgene expression. *J Clin Invest* 1997;100(1):84-92.
- 66.- Fine DM, Wasser WG, Estrella MM, Atta MG, Kuperman M, Shemer R, et al.. APOL1 risk variants predict histopathology and progression to ESRD in HIV-related kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:343-350.
- 67.- 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(8):2412-2420.
- 68.- 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(3):541-546.
- 69.- Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC, Keay S, Ramos E. HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 352(9130):783-784.
- 70.- Atta MG, Gallant JE, Rahman MH, Nagajothi N, Racusen LC, Scheel PJ, Fine DM. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(10):2809-2813.
- 71.- Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB, Visintainer P, Sivak SL. Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2003;64(4):1462-1471.
- 72.- Smith MC, Pawar R, Carey JT, Graham RC, Jr., Jacobs GH, Menon A, et al. Effect of corticosteroid therapy on human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 1994;97(2):145-151.
- 73.- 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(1):11-19.

- 74.- Gutierrez E, Morales E, Gutierrez ME, Manzanares MJ, Rosello G, Merida E, Praga M. Glomerulopathies associated to HIV infection: a Spanish perspective. *Nefrologia* 2007;27(4):439-447.
- 75.- 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(9):1980-1984.
- 76.- 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):1-6.
- 77.- Praga M, Gutiérrez Solís E, Morales E. Hepatitis C-induced renal disease in patients with AIDS: an emergent problem. *Contrib Nephrol.* 2012;176:24-34.
- 78.- Kamar N, Rostaing L, Alric L. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006;69(3):436-439.
- 79.- Masia-Canuto M, Bernal-Morell E, Gutierrez-Rodero F. Lipid alterations and cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(10):637-648.
- 80.- Szczech 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(3):1145-1152.
- 81 Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R, Wei C, Klotman ME, Klotman PE, D'Agati VD. The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2009;75:428-434.
- 82.- Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancía G, Weber MA, et al; ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(7):1353-64
- 83.- Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL. The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 2003; 63(5):1618-1631.

- 84.- Alpers CE: Light at the end of the TUNEL. HIV-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2003; 63(1):385-396.
- 85.- 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(5):446-450.
- 86.- 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(6):1578-1585.
- 87.- Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Schmidt A, Birkebak T, Agy MB, Hu SL, et al. Thrombotic microangiopathy in the HIV-2-infected macaque. *Am J Pathol* 1999;155(2):649-661.
- 88.- Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:622-633.
- 89.- Gertholtz TE, Goetsch SJ, Katz I. HIV-related nephropathy: a South African perspective. *Kidney Int* 2006;69(10):1885-1891.
- 90.- Morales E, Gutierrez-Solis E, Gutierrez E, Gonzalez R, Martinez MA, Praga M. Malignant hypertension in HIV-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(12):3901-3907.
- 91.- González R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3266-3272.
- 92.- Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22(2):99-103.
- 93.- James CW, Steinhaus MC, Szabo S, Dressier RM. Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004;24(3):415-418.
- 94.- Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):292-309.
- 95.- Nelson M, Azwa A, Sokwala A, Harania RS, Stebbing J. Fanconi syndrome and lactic acidosis associated with stavudine and lamivudine therapy. *AIDS* 2008; 22(11):1374-1376.

- 96.- 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(12):3656-3659.
- 97.- 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(10):1273-1281.
- 98.- Bickel M, Khaykin P, Stephan C, Schmidt K, Buettner M, Amann K, Lutz T, Gute P, Haberl A, Geiger H, Brodth HR, Jung O. Acute kidney injury caused by tenofovir disoproxil fumarate and diclofenac co-administration. *HIV Med.* 2013 Nov;14(10):633-8.
- 99.- Kalayjian RC, Lau B, Mehekano RN, Crane HM, Rodriguez B, Salata RA, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a large cohort of HIV-1 infected individuals initiating antiretroviral therapy in routine care. *AIDS.* 2012;26(15):1907-15.
- 100.- 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(1):102-108.
- 101.- Wai H, Katsivas T, Ballard C, Barber E, Mathews C. Risk Factors for Tenofovir-associated Nephrotoxicity Identified in an HIV Clinic Cohort. 14 Th Conference On Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008. Abstract 833.
- 102.- Crane HM, Kestenbaum B, Harrington RD, Kitahata MM. Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir. *AIDS* 2007;21(11):1431-1439.
- 103.- Masia M, Gutierrez 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(9):646-648.
- 104.- 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(2):265-272.

- 105.- Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvalle C, Dominguez S, Ghosn J, et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 2006; 94(11):1481-1491.
- 106.- 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(3):298-303.
- 107.- Rodriguez Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Morello J, González-Pardo et al. Predictors of Kidney Tubulopathy in HIV Patients Treated with Tenofovir: A Pharmacogenetic Study. 16 TH Conference On Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009. Abstract 37
- 108.- Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;77:956-961.
- 109.- González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al; Grupo Madrileño De Nefritis Intersticiales. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008;73:940-6.
- 110.- Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:461-470.
- 111.- de Lastours V, Ferrari Rafael De Silva E, Daudon M, Porcher R, Loze B, Sauvageon, H, Molina JM. High levels of atazanavir and darunavir in urine and crystalluria in asymptomatic patients. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(8):1850-6.
- 112.- De Francisco ALM, De la Cruz JJ, Cases A, De la Figuera M et al. Prevalencia de insuficiencia renal en Centros de Atención Primaria en España: Estudio EROCAP *Nefrologia* 2007;27:300-312.
- 113.- Wools-Kaloustian K, Gupta SK, Muloma E, Owino-Ong'or W, Sidle J, Aubrey RW, Shen J, Kipruto K, Zwickl BE, Goldman M. Renal disease in an antiretroviral-naive HIV-infected outpatient population in Western Kenya. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(8):2208-2212
- 114.- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.

- 115.- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. 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.
- 116.- Inker LA, Wyatt C, Creamer R et al. Performance of Creatinine and Cystatin C GFR Estimating Equations in an HIV-Positive Population on Antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:302-9.
- 117.- Ibrahim F, Hamzah L, Jones R et al. Comparison of CKD-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2291-7.
- 118.- Stevens LA, Schmid CH, Greene T et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis* 2010;56:486–95.
- 119.- Myers GL, Miller WG, Coresh J et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006;52:5-18.
- 120.- Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007;53:766-72.
- 121.- Gràcia-Garcia S, Montañés-Bermúdez R, Morales-García LJ et al. Estado actual de la implementación de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en los laboratorios españoles. *Nefrología*. 2012;32:508-16.
- 122.- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
- 123.- Montañés-Bermúdez R, Gràcia-Garcia S. Utilización de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular para el ajuste de dosis de fármacos. *Nefrología* 2012;32:253-5.
- 124.- Jones GR. Estimating renal function for drug dosing decisions. *Clin Biochem Rev* 2011;32:81-8.

- 125.- Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2009;54:33-42.
- 126.- European AIDS Clinical Society Guidelines 2013. Disponible on line en: <http://www.eacsociety.org/Guidelines.aspx>
- 127.- Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:631-9.
- 128.- Gagneux-Brunon A, Mariat C, Delanaye P. Cystatin C in HIV-infected patients: promising but not yet ready for prime time. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1305-13.
- 129.- Praditpornsilpa K, Avihingsanon A, Chaiwatanarat T et al. Comparisons between validated estimated glomerular filtration rate equations and isotopic glomerular filtration rate in HIV patients. *AIDS* 2012;26:1781-8.
- 130.- Dabrowska MM, Mikula T, Stanczak W et al. Comparative analysis of the new chronic kidney disease epidemiology collaboration and the modification of diet in renal disease equations for estimation of glomerular filtration rate in HIV type 1-infected subjects. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011;27:809-13.
- 131.- Bonjoch A, Bayes B, Riba J et al. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res* 2010;88:347-54.
- 132.- Barraclough K, Er L, Ng F et al. A comparison of the predictive performance of different methods of kidney function estimation in a well-characterized HIV-infected population. *Nephron Clin Pract* 2009;111:c39-c48.
- 133.- Gràcia S, Montañés R, Bover J et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrologia* 2006;26:658-65.
- 134.- Delanaye P, Mariat C, Cavalier E et al. Trimethoprim, creatinine and creatinine-based equations. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c187-c193.

- 135.- German P, Liu HC, Szwarcberg J et al. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;61:32-40.
- 136.- Ncube V, Starkey B, Wang T. Effect of fenofibrate treatment for hyperlipidaemia on serum creatinine and cystatin C. *Ann Clin Biochem* 2012;49:491-3.
- 137.- Polanco N, Hernandez E, Gonzalez E et al. Fibrate-induced deterioration of renal function. *Nefrologia* 2009;29:208-13.
- 138.- Szczech LA, Gange SJ, van der HC et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002;61:195-202.
- 139.- Jotwani V, Li Y, Grunfeld C et al. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis* 2012;59:628-35.
- 140.- Itoh Y, Ichihara K, Kishi K et al. Preparation of highly purified monomeric human serum albumin as secondary reference material for standardization of urinary albumin immunoassays. *Clin Chim Acta* 2012;413:175-81.
- 141.- Miller WG, Bruns DE, Hortin GL et al. Current issues in measurement and reporting of urinary albumin excretion. *Clin Chem* 2009;55:24-38.
- 142.- Siedner MJ, Atta MG, Lucas GM et al. Poor validity of urine dipstick as a screening tool for proteinuria in HIV-positive patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:261-3.
- 143.- Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem* 2005;51:1577-86.
- 144.- Smith E, Cai MMX, McMahon LP, Wright DA, Holt SG. The value of simultaneous measurements of urinary albumin and total protein in proteinuric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:1534–1541.
- 145.- Reynes J, Cournil A, Peyriere H, Psomas C, Guiller E, Chatron M et al. Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate  $\geq$  60ml/min per 1.73m<sup>2</sup>. *AIDS*. 2013;27(8):1295-1302.

- 146.- Del PM, Romero S, Casado JL. Proximal tubular renal dysfunction or damage in HIV-infected patients. *AIDS Rev* 2012;14:179-87.
- 147.- Maggi P, Bartolozzi D, Bonfanti P et al. Renal complications in HIV disease: between present and future. *AIDS Rev* 2012;14:37-53.
- 148.- Cohen SD, Kimmel PL. Renal biopsy is necessary for the diagnosis of HIV-associated renal diseases. *Natur Clin Pract* 2009;5(1):22-23.
- 149.- Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, Atta MG. Kidney Biopsy in HIV: Beyond HIV-Associated Nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2008;51:504-514.
- 150.- Remuzzi G. Bleeding in renal failure. *Lancet* 1988;1(8596):1205-8.
- 151.- Martinez-Castelao A, Gorriz JL, Bover J, Segura J, Cebollada J, Escalada et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrologia* 2014; 34: 243-262.
- 152.- Steele RH, Keogh GL, Quin J, Fernando SL, Stojkova V. Mean cell volume changes in HIV-positive patients taking nucleoside reverse transcriptase inhibitors: a surrogate marker for adherence. *Int J STD AIDS*. 2002 (11):748-54.
- 153.- Lim LLY, Volberding PA. The effect of zidovudine on erythrocyte mean corpuscular volume in asymptomatic HIV-infected individuals. *Clin Research Reg Affairs* 1994; 11: 141-145.
- 154.- Peters L, Grint D, Lundgren JD, Rockstroh J, Soriano V, Reiss P, Grzeszczuk A et al. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2012;26:1917-1926.
- 155.- Jotwani V, Li Y, Grunfeld C, Choi AI, Shlipak MG. Risk factors for ESRD in HIV-infected individuals: traditional and HIV-related factors. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(5):628-35.
- 156.- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de ZD, Shahinfar S, Toto R, Levey AS: 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(4):244-252.

- 157.- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.
- 158.- Sackoff JE, Hanna DB, Pfeiffer MR et al. Causes of death among persons with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy: New York City. *Ann Intern Med* 2006;145:397-406.
- 159.- Kuller LH, Tracy R, Belloso W et al. INSIGHT SMART Study Group. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med*. 2008;5:e203.
- 160.- Post WS. Predicting and preventing cardiovascular disease in HIV-infected patients. *Top Antivir Med*. 2011;19:169-73.
- 161.- Nüesch R, Wang Q, Elzi L et al. Risk of Cardiovascular Events and Blood Pressure Control in Hypertensive HIV-Infected Patients: Swiss HIV Cohort Study (SHCS). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Jan 2. [Epub ahead of print]
- 162.- KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; Supl 2: 357-362.
- 163.- Mancia G et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009;27:2121-58.
- 164.- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M Conner TA, Duckworth W et al. Combined Angiotensin Inhibition for the Treatment of Diabetic Nephropathy. *N Eng J Med* 2013;369;20: 1892-1903.
- 165.- The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59
- 166.- Mann JFE on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study). *The Lancet* 2008,372:547-553
- 167.- Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC et al. An acute fall in estimated glomerular filtration rate during treatment with losartan predicts a slower decrease in long-term renal function. *Kidney Int*. 2011;80:282-7.

- 168.- Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:143-53.
- 169.- Baeza MT, Merino E, Boix V, Climent E. Nifedipine-lopinavir/ritonavir severe interaction: a case report. *AIDS.* 2007;21:119-20.
- 170.- Peyriere H, Eiden C, Macia JC, Reynes J. Antihypertensive drugs in patients treated with antiretrovirals. *Ann Pharmacother.* 2012;46:703-9.
- 171.- Jones-Burton C, Seliger SL, Scherer RW, Mishra SI, Vessal G, Brown J, Weir MR, Fink JC: Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol* 2007;27(4):342-351.
- 172- Praga M, Hernández E, Herrero JC, et al: Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111-2118
- 173.- Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:319-27.
- 174.- Gaggl M, Cejka D, Plischke M, Heinze G, Fraunschiel M, Schmidt A et al. Effect of oral sodium bicarbonate supplementation on progression of chronic kidney disease in patients with chronic metabolic acidosis: study protocol for a randomized controlled trial (SoBic-Study). *Trials.* 2013;14(1):196.
- 175.- Jalal DI, Chonchol M, Chen W, targher G. Uric Acid as a Target of Therapy in CKD. *Am J Kidney Dis* 2012;61:134-146.
- 176.- Papeta N, Kiryluk K, Patel A, Sterken R, Kacak N, Snyder HJ et al. APOL1 variants increase risk for FSGS and HIVAN but not IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1991-6.
- 177.- Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA: A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998;31(6):954-961.

- 178.- Grünfeld C. Dyslipidemia and its Treatment in HIV Infection. *Top HIV Med.* 2010;18:112–118.
- 179.- Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32:1769-818.
- 180.- Strippoli G, Navaneethan SD, Johnson DW et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 336:645–651.
- 181.- Wanner C, Krane V, Marz W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238–48.
- 182.- Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al for the AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–407.
- 183.- Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
- 184.- K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4 Suppl 3):I-91.
- 185.- KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013(Suppl);3:259-305.
- 186.- Chen YL, Hsu CY, Huang WC et al. Fenofibrate Reversibly Increases Serum Creatinine Level in Chronic Kidney Disease Patients by Reducing Glomerular Filtration Rate. *Acta Nephrologica.* 2011;25:1-4.
- 187.- Boissonnat P, Salen P, Guidollet J et al. The long-term effects of the lipid-lowering agent fenofibrate in hyperlipidemic heart transplant recipients. *Transplantation.* 1994;58:245.
- 188.- Tredaptive® (ácido nicotínico+laropirant): inicio de la revisión del balance beneficio/riesgo en Europa. Agencia española de medicamento y productos sanitarios.

[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH\\_FV\\_18-2012-tredaptive.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_18-2012-tredaptive.htm)

189.- Galli L, Salpietro S, Pellicciotta G et al. Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. Eur J Epidemiol. 2012;27:657-665.

190.- Samaras K. The burden of diabetes and hyperlipidemia in treated HIV infection and approaches for cardiometabolic care. Curr HIV/AIDS Rep. 2012;9:206-17

191.- Diabetic kidney disease. NephSAP. Glycemia control and diabetic kidney disease. Assessment of glycemic control. Hypoglycemic management in diabetes and chronic kidney disease. Nephrol Self Assess Program 2012;11:326-331.

192.- K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. Am J Kidney Dis 2005;4(Suppl 3):S1-S55.

193.- Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica.. Nefrología 2014;34(1):en prensa.

194.- 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

195.- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Sola E et al. A propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Nefrología 2012;32:419-26

196.- Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. Diabetes Care. 2013 ;36:1067-73.

197.- Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. Am J Kidney Dis. 2013;61:579-87.

- 198.- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-1437.
- 199.- Torregrosa JV, Bover J, Cannata-Andía J et al. Spanish Society of Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorder in chronic kidney disease patients (S.E.N.-M.B.D.). *Nefrologia*. 2011;31(Suppl 1):3-32.
- 200.- Bañon S, Del Palacio M, Pérez Elías M et al. Secondary hyperparathyroidism in HIV-infected patients: relationship with bone remodeling and response to vitamin D supplementation. *J Int AIDS Soc* 2012;15:18319.
- 201.- Dao CN, Patel P, Overton ET et al. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D Levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population. *Clin Infect Dis* 2011;52:396-405.
- 202.- Moe SM, Drüeke TB, Block GA et al on behalf of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009;(Suppl.113):S1-130.
- 203.- Allavena C, Delpierre C, Cuzin L et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2222–2230.
- 204.- Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS*. 2011;25: 1305-15.
- 205.- Pinzone MR, Di Rosa M, Malaguarnera M, Madeddu G, Focà E, Ceccarelli G et al. Vitamin D deficiency in HIV infection: an underestimated and undertreated epidemic. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(9):1218-32.
- 206.- Welz T, Childs K, Ibrahim F et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS*. 2010;24:1923–1928.

- 207.- 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(3):301-304.
- 208.- Isnard BC, Du Montcel ST, Fonfrede M, Jaudon MC, Thibault V, Carcelain G, Valantin MA, Izzedine H, Servais A, Katlama C, Deray G: Changing electrolyte and acido-basic profile in HIV-infected patients in the HAART era. *Nephron Physiol* 2006;103(3):131-138.
- 209.- Del Valle E, Negri AL, Aguirre C, Fradinger E, Zanchetta JR. Prevalence of 25(OH) vitamin D insufficiency and deficiency in chronic kidney disease stage 5 in patients on hemodialysis. *Hemodial Int* 2007;11:315–321.
- 210.- Amanzadeh J, Reilly RF, Jr.: Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2(3):136-148.
- 211.- Koeppen B, Stanton BA. Regulation of calcium and phosphate homeostasis. In: *Renal Physiology*. 5th edition. Philadelphia. Edit Elsevier-Mosby 2013.
- 212.- Mandayam S, Ahuja TS. Dialyzing a patient with human immunodeficiency virus infection: what a nephrologist needs to know. *Am J Nephrol* 2004;24(5):511-521.
- 213.- Novak JE, Szczech LA. Management of HIV-infected patients with ESRD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17(1):102-110.
- 214.- KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2012;(Suppl 4):331–335
- 215.- Locatelli F, Aljama P, Bárány P et al. European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(Supl. 2):1-47.
- 216.- Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al for the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:1146–55.

- 217.- 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(7):437-464.
- 218.- Whelton A, Schulman G, Wallemark C. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160:1465-1470.
- 219.- Laurie Barclay L and Murata P. Guidelines Drug Dosing Regimens in Chronic Kidney Dise. Use of non Antirretroviral drus. (Revisada 15/09/2007).
- 220.- Gorriz JL, Beltrán S. Valoración de afección renal, disfunción renal aguda e hiperpotasemia por fármacos usados en cardiología y nefrotoxicidad por contrastes. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:1182–1192
- 221.- Dworkin L, Brenner B. Renal blood flow. En “Brenner & Rector’s The Kidney”. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2004. p.309-52.
- 222.- Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int*. 2006;69:S16-S19.
- 223.- Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int*. 2004;65:1366-74.
- 224.- Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Samak MJ. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:1-9.
- randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:1-9.
- 225.- Wendt A, Adhoue X, Castellani P, Oules V, Ansaldi C, Benali S, Bourlière M. Chronic hepatitis C: future treatment. *Clin Pharmacol*. 2014;6:1-17.

- 226.- Panel de expertos de Gesida, Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Recommendations of Gesida/PNS/AEEH for the management and treatment of the adult patient co-infected with HIV and hepatitis A, B and C virus. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:31.e1-31.
- 227.- Guías sobre enfermedades víricas en hemodiálisis. Sociedad Española de nefrología. [http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/guiasvirusb.pdf?check\\_idfile=816](http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/guiasvirusb.pdf?check_idfile=816) cita electrónica.
- 228.- Bräu N. Treatment of chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus/hepatitis C virus-coinfected patients in the era of pegylated interferon and ribavirin. *Semin Liver Dis* 2005;25(1):35-51.
- 229.- González-García JJ, Mahillo B, Hernández S et al. Prevalences of hepatitis virus coinfection and indications for chronic hepatitis C virus treatment and liver transplantation in Spanish HIV-infected patients. The GESIDA 29/02 and FIPSE 12185/01 Multicenter Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23(6):340-8.
- 230.- Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008;9(2):82-8.
- 231.- Kintzel PE, Dorr RT: Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995;21(1):33-64.
- 232.- EMEA 2005. European Public Assessment report on Pegasys (Rev 2). Consultado (16/04/07). 2007.
- 233.- EMEA 2005. European Public Assessment report on PegIntron (Rev 5). Consultado (16/06/07). 2009
- 234.- Copegus, Ficha Técnica (Consultado 04/09/2007)
- 235.- Telaprevir. Ficha técnica. (Consultado 28/10/2012)

- 236.- Boceprevir ficha técnica. (Consultado 28/10/2012)
- 237.- Bhagani S, Sweny P, Brook G. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med.* 2006;7:133–9.
- 238.- Mitra PK, Tasker PR, Eil MS: Chronic kidney disease. *BMJ* 2007;334(7606):1273.
- 239.- Szczech LA, Kalayjian R, Rodriguez R, Gupta S, Coladonato J, Winston J: The clinical characteristics and antiretroviral dosing patterns of HIV-infected patients receiving dialysis. *Kidney Int* 2003;63(6):2295-2301.
- 240.- Zerit, Ficha Técnica (revisada 09/07). 2007. Ref Type: Generic. Ref ID: 121
- 241.- Grasela DM, Stoltz RR, Barry M, Bone M, Mangold B, O'Grady P, Raymond R, Haworth SJ: Pharmacokinetics of single-dose oral stavudine in subjects with renal impairment and in subjects requiring hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(8):2149-2153.
- 242.- Knupp CA, Hak LJ, Coakley DF, Falk RJ, Wagner BE, Raasch RH, van der Horst CM, Kaul S, Barbhaiya RH, Dukes GE: 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(5):535-542.
- 243.- Singlas E, Taburet AM, Borsa LF, Parent de CO, Sobel A, Chauveau P, Viron B, al KR, Poignet JL, Mignon F. Didanosine pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function: influence of hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(7):1519-1524.
- 244.- Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, Mercie P, Dupon M, Gemain MC, Malvy D, Bernard N, Pellegrin JL, Beylot J: Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2003;36(10):1324-1328.

- 245.- Videx, Ficha Técnica (Revisada 09/07). 2009.
- 246.- Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G: An appraisal of antiretroviral drugs in hemodialysis. *Kidney Int* 2001;60(3):821-830.
- 247.- 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(1):62-67.
- 248.- Bohjanen PR, Johnson MD, Szczech LA, Wray DW, Petros WP, Miller CR, Hicks CB: Steady-state pharmacokinetics of lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients with end-stage renal disease receiving chronic dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2387-2392.
- 249.- Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G: Dosage of lamivudine in a haemodialysis patient. *Nephron* 2000;86(4):553.
- 250.- Johnson MA, Verpooten GA, Daniel MJ, Plumb R, Moss J, Van CD, De Broe ME: Single dose pharmacokinetics of lamivudine in subjects with impaired renal function and the effect of haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(1):21-27.
- 251.- Lamivudina, Ficha Técnica (Revisada 15/09/07). 2007.
- 252.- 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(11):1115-1124.
- 253.- Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V, Aymard G, Duvivier C, Deray G: Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(9):1931-1933.
- 254.- Tenofovir, Ficha Técnica (Revisada 15/09/07). 2007.

- 255.- Bonfanti P, De Socio GV, Carradori S, et al. Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: results from the SCOLTA project. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2008; 62(1):6–11.
- 256.- Sax P, Brar I, Elion R et al. 48 Week study of tenofovir alafenamide (TAF) versus tenofovir disoproxil fumarate (TDF), each in a single tablet regimen with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine for initial HIV treatment. 53rd ICAAC. September 10-13, 2013. Denver. Abstract H1464d
- 257.- Bang LM, Scott LJ: Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs* 2003;63(22):2413-2424.
- 258.- Berns JS, Kasbekar N: Highly active antiretroviral therapy and the kidney: an update on antiretroviral medications for nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(1):117-129.
- 259.- Smith PF, DiCenzo R, Morse GD: Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(12):893-905.
- 260.- Izzedine H, Launay-Vacher V, Aymard G, Legrand M, Deray G: Pharmacokinetic of nevirapine in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(1):192-193.
- 261.- Taburet AM, Gerard L, Legrand M, Aymard G, Berthelot JM: Antiretroviral drug removal by haemodialysis. *AIDS* 2000;14(7):902-903
- 262.- Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G: Pharmacokinetics of ritonavir and nevirapine in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(3):643.
- 263.- 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(5):716-717.

- 264.- Gill MJ, Ostrop NJ, Fiske WD, Brennan JM: Efavirenz dosing in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *AIDS* 2000;14(8):1062-1064.
- 265.- Izzedine H, Aymard G, Launay-Vacher V, Hamani A, Deray G: Pharmacokinetics of efavirenz in a patient on maintenance haemodialysis. *AIDS* 2000;14(5):618-619.
- 266.- Barry M, Gibbons S, Back D, Mulcahy F: Protease inhibitors in patients with HIV disease. Clinically important pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1997;32(3):194-209.
- 267.- Edurant [package insert]. Raritan, NJ: Tibotec Therapeutics; June 2011. Accessed 28 October , 2012.
- 268.- Rilpivirine. Clinical Pharmacology [Internet database]. Gold Standard, Inc., 2010. Available at: <http://www.clinicalpharmacology.com>. Accessed: November 8, 2011.
- 269.- Rilpivirine. Drugs [database online]. Comp, Inc; November 8, 2011.
- 270.- Rilpivirine. In DRUGDEXR System [Internet database]. Greenwood Village, Colo; ThomsonMicromedex. Updated periodically. Accessed November 8, 2011.
- 271.- Izzedine H, Aymard G, Hamani A, Launay-Vacher V, Deray G: Indinavir pharmacokinetics in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(7):1102-1103.
- 272.- 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(4):852-853.
- 273.- Izzedine H, Launay-Vacher V, Legrand M, Aymard G, Deray G: Pharmacokinetics of ritonavir and saquinavir in a haemodialysis patient. *Nephron* 2001;87(2):186-187.
- 274.- Paci-Bonaventure S, Hafi A, Vincent I, Quertainmont Y, Goujard C, Charpentier B, Taburet AM: Lack of removal of nelfinavir during a haemodialysis session in an HIV-1

infected patient with hepatic and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(3):642-643.

275.- Armbruster C, Vorbach H, El M, I, Meisl FT, Neumann I: Pharmacokinetics of nelfinavir during haemodialysis in a patient with HIV infection. *AIDS* 2000;14(1):99-101.

276.- Gupta SK, Rosenkranz SL, Cramer YS, et al. The pharmacokinetics and pharmacogenomics of efavirenz and lopinavir/ritonavir in HIV-infected persons requiring hemodialysis. *AIDS*. 2008;22(15):1919-27.

277.- [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-Product\\_Information/human/000631/WC500025936.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-Product_Information/human/000631/WC500025936.pdf). Revised May 2012. Accessed 10/2012

278.- Prezista, Ficha Técnica (Versión 12/02/07). 2007.

279.- Patel IH, Zhang X, Nieforth K, Salgo M, Buss N: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(2):175-186.

280.- Leen C, Wat C, Nieforth K: Pharmacokinetics of enfuvirtide in a patient with impaired renal function. *Clin Infect Dis* 2004;39(11):e119-e121.

281.- Tebas P, Bellos N, Lucasti C, Richmond G, Godofsky E, Patel I, Chiu YY, Evans C, Rowell L, Salgo M: 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(3):342-345.

282.- German P, Wei X, Mizuno V, et al. Pharmacokinetics of elvitegravir and cobicistat in subjects with severe renal impairment. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; April 16–18, 2012; Barcelona, Spain. Abstract P\_38.

283.- German P, Liu HC, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney BP, Mathias A. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(1):32-40.

284.- Song I, Borland J, Chen S, et al. Metabolism and drug-drug interaction profile of dolutegravir (DTG, S/GSK1349572). 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, April 16-18, 2012, Barcelona. Abstract O\_07.

285.- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1807-18.

286.- Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(11):927-35.

287.- Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet.* 2013;382(9893):700-8.

288.- Iwamoto M, Hanley WD, Petry AS, Friedman EJ, Kost JT, Breidinger SA, Lasseter KC, Robson R, Lunde NM, Wenning LA, Stone JA, Wagner JA. Lack of a clinically important effect of moderate hepatic insufficiency and severe renal insufficiency on raltegravir pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):1747-52.

289.- Moltó J, Sanz-Moreno J, Valle M, Cedeño S, Bonal J, Bouarich H, Clotet B. Minimal removal of raltegravir by hemodialysis in HIV-infected patients with end-stage renal disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(7):3047-8.

290.- DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Cohen C, Hawkins T, Ruane P, Elion R, Farthing C, Zhong L, Cheng AK, McColl D, Kearney BP: Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose

response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naive and treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(1):1-5.

291.- Stribild [package insert]. Gilead Sciences. Foster City, CA: Gilead Sciences. August 2012. Accessed October 19, 2012. accessed 28/10/2012.

292.- Guardiola JM, Manges MA, Domingo P et al. Indinavir pharmacokinetics in haemodialysis-dependent end-stage renal failure. *AIDS* 1998;12:1395.

293.- Jayasekara D, Aweeka FT, Rodriguez R et al. Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:384–395.

294.- Chen L, Sabo JP, Philip E et al. Steady-state disposition of the nonpeptidic protease inhibitor tipranavir when coadministered with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2436–2444.

295.- Agarwala S, Eley T, Child M et al. Pharmacokinetics of atazanavir in severely renally impaired subjects including those on hemodialysis. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy. Budapest, Hungary, 16–18 April, 2007. Abstract 2.

296.- Petry S, Hanley WD, Silk G et al. Effect of severe renal insufficiency on raltegravir pharmacokinetics. 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago, 2007. Abstract A-1424.

297.- Tourret J, Tostivint I, Tézenas Du Montcel S et al. Antiretroviral drug dosing errors in HIV-infected patients undergoing hemodialysis. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):779-84.

298.- Sociedad Española de Nefrología. Diálisis y Trasplante 2007. Informe preliminar. Registro Español de Enfermos Renales. [http://www.senefro.org/modules/subsection/files/informe\\_preliminar\\_reer\\_2007\\_sen\\_2008.pdf](http://www.senefro.org/modules/subsection/files/informe_preliminar_reer_2007_sen_2008.pdf)

299.- Miro JM, Cofan F, Trullas JC, Manzardo C, Cervera C, Tuset M, et al. Renal dysfunction in the setting of HIV/AIDS. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9(3):187-199.

- 300.- 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(2):355-365.
- 301.- Mazuecos A, Pascual J, Gomez E, Sola E, Cofán F, López F, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients in Spain. *Nefrologia* 2006;26(1):113-120.
- 302.- Stock PG, Barin B, Murphy B, Hanto D, Diego JM, Light J, et al. Outcomes of kidney transplantation in HIV-infected recipients. *N Engl J Med* 2010;363(21):2004-2014.
- 303.- Mazuecos A, Fernandez A, Andres A, Gomez E, Zarraga S, Burgos D et al. HIV infection and renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(4):1401-1407.
- 304.- Touzot M, Pillebout E, Matignon M, Tricot L, Viard JP, Rondeau E, et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: the Paris experience. *Am J Transplant* 2010;10(10):2263-2269.
- 305.- 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(6):1241-1247.
- 306.- Eggers PW, Kimmel PL. Is there an epidemic of HIV Infection in the US ESRD program? *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2477-2485.
- 307.- Mazuecos A, Rodriguez BA, Moreno A, Burgos D, Aguera M, Garcia Avarez T, et al. Renal replacement therapy in patients with HIV infection in a european region: outcomes following renal transplantation. *Transplant Proc* 2012;44(7):2053-2056.
- 308.- Wyatt CM. The kidney in HIV infection: beyond HIV associated nephropathy. *Top Antivir Med* 2012;20(3):106-110.

- 309.- Trullàs JC, Cofan F, Barril G et al. Outcome and prognostic factors in HIV-1-infected patients on dialysis in the cART era: a GESIDA/SEN cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;57(4):276-83.
- 310.- Barril G, González Parra E, Alcázar R et al. Guidelines on hemodialysis-associated viral infections. *Nefrologia*. 2004;24(Suppl 2):43-66.
- 311.- Pulido F, Arribas JR, Delgado R et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008;22: F1–F9.
- 312.- Arribas JR, Horban A, Gerstoft J et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS* 2010;24:223–230.
- 313.- Trullas JC, Cofan F, Tuset M et al. Renal transplantation in HIV-infected patients: 2010 update. *Kidney Int* 2011;79(8):825-42.
- 314.- Miro JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, 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.
- 315.- Grossi P, Tumietto F, Costigliola P, et al. Liver transplantation in HIV-infected individuals: results of the Italian national program. *Transplantation*. 2006;82 Suppl 2:446.
- 316.- Anonymous. Solid organ transplantation in the HIV-infected patient. *Am J Transplant*. 2004;4(Suppl 10):83-88.
- 317.- Bloom RD, Bleicher M. Simultaneous liver-kidney transplantation in the MELD era. *Adv Chronic Kidney Dis* 2009,16(4):268-77.
- 318.- Locke JE, Warren DS, Singer AL et al. Declining outcome in simultaneous liver-kidney transplantation in the MELD era: ineffective usage of renal allografts. *Transplantation* 2008;(85):935-42.
- 319.- Schmitt TM, Kumer SC, Al-Osaimi A et al. Combined liver-kidney and liver transplantation in patients with renal failure outcomes in the MELD era. *Transpl Int*. 2009;22(9):876-83.

- 320.- Eason JD, Gonwa TA, Davis CL et al. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243.
- 321.- A.L. Mindikoglu, J.P. Raufman, S.L. Seliger et al. Simultaneous Liver-Kidney Versus Liver Transplantation Alone in Patients with End-Stage Liver Disease and Kidney Dysfunction Not on Dialysis. *Transplant Proc* 2011;43(7):2669-77.
- 322.- Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH et al. ong-term análisis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg* 2006;141:1-8.
- 323.- MR Charlton, WJ pared, AO Ojo et al. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15:S1-S34.
- 324.- Gruessner AC, Sutherland DE, Gruessner RW. Pancreas transplantation in the United States: a review. *Curr Opin Organ Transplant* 2010;15:93-101.
- 325.- White SA, Shaw JA, Sutherland DE. Pancreas transplantation. *Lancet* 2009;373:1808-17.
- 326.- Ollinger R, Margreiter C, Bösmüller C, Weissenbacher A, Frank F, Schneeberger S, Mark W, Margreiter R, Pratschke J. Evolution of pancreas transplantation: long-term results and perspectives from a high-volume center. *Ann Surg* 2012;256:780-6
- 327.- Boggi U, Vistoli F, Egidi FM, Marchetti P, De Lio N, Perrone V, Caniglia F, Signori S, Barsotti M, Bernini M, Occhipinti M, Focosi D, Amorese G. Transplantation of the pancreas. *Curr Diab Rep* 2012;12:568-79.
- 328.- Kuo PC, Stock PG. Transplantation in the HIV+ patient. *Am J Transplant* 2001;1(1):13-17.
- 329.- Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003;75(4):425-429.
- 330.- Mazuecos A, Fernandez A, Zarraga S et al. High incidence of delayed graft function in HIV-infected kidney transplant recipients. *Transpl Int.* 2013; 26: 893-902

- 331.- Swanson SJ, Kirk AD, Ko CW et al. Impact of HIV seropositivity on graft and patient survival after cadaveric renal transplantation in the United States in the pre highly active antiretroviral therapy (HAART) era: an historical cohort analysis of the United States Renal Data System. *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 144–147.
- 332.- Sawinski D, Wyatt CM, Casagrande L, Myoung P, Bijan I, Akalin E, et al. Factors associated with failure to list HIV-positive kidney transplant candidates. *Am J Transplant* 2009;9(6):1467-1471.
- 333.- Locke JE, Montgomery RA, Warren DS, Subramanian A, Segev DL. Renal transplant in HIV-positive patients: long-term outcomes and risk factors for graft loss. *Arch Surg* 2009;144(1):83-86.
- 334.- Muller E, Barday Z, Mendelson M, Kahn D. Renal transplantation between HIV-positive donors and recipients justified. *S Afr Med J* 2012;102:497-8.
- 335.- Cofan F, Trullas JC, Cervera C et al. Are HIV-infected donors suitable for renal transplantation? *Transplantation* 2011;91:e22-3.
- 336.- Fishman JA, Rubin RH. Solid organ transplantation in HIV-infected individuals: obstacles and opportunities. *Transplant Proc* 2001;33:1310.
- 337.- Chapuis A, Paolo Rizzardi G, D'Agostino et al. Effects of mycophenolic acid on human immunodeficiency virus infection in vitro and in vivo. *Nat Med* 2000;6:762-8.
- 338.- Norman SP, Kommareddi M and Kaul Dr. Update on Kidney Transplantation in HIV-infected recipients. *AIDS Rev* 2012;14:195-207.
- 339.- Tricot L, Teicher E, Peytavin G et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIV-infected transplant patients cotreated with immunosuppressive drugs. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1946-52.
- 340.- Martina MN, Cofan F, Suarez A et al. Kidney transplantation and waiting list for renal transplantation for human immunodeficiency virus patients. *Transplantation Proceedings* 2011;43:2179-81.

- 341.- Ciuffreda D, Pantaleo G, Pascual M. Effects of immunosuppressive drugs on HIV infection: implications for solid-organ transplantation. *Transpl Int* 2007;20:649–658.
- 342.- Hossain MM, Coull JJ, Drusano GL et al. Dose proportional inhibition of HIV-1 replication by mycophenolic acid and synergistic inhibition in combination with abacavir, didanosine, and tenofovir. *Antiviral Res* 2002;55:41–52.
- 343.- Gilliam BL, Heredia A, Devico A et al. Rapamycin reduces CCR5 mRNA levels in macaques: potential applications in HIV-1 prevention and treatment. *AIDS* 2007;21:2108–2110.
- 344.- Stallone G, Schena A, Infante B et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317–1323.
- 345.- Bosch RJ, Pollard RB, Landay A et al. Continuing or adding IL-2 in patients treated with antiretroviral therapy (ACTG Protocol A5051, a rollover trial of ACTG Protocol A328). *AIDS Res Ther* 2010;7:30.
- 346.- Carter JT, Melcher ML, Carlson LL et al. Thymoglobulin-associated CD4+ T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:753–760.
- 347.- Trullas JC, Cofan F, Cocchi S 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.
- 348.- Moscoso-Solorzano GT, Baltar JM, Seco M et al. Single dose of rituximab plus plasmapheresis in an HIV patient with acute humoral kidney transplant rejection: a case report. *Transplant Proc* 2007;39:3460–3462.
- 349.- Soriano V, Martín-Carbonero L, Maida I et al. New paradigms in the management of HIV and hepatitis C virus Coinfection. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18(6):550-60.
- 350.- 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(4):608-614.

- 351.- Grossi PA, Righi E, Gasperina DD et al. Report of four simultaneous pancreas-kidney transplants in HIV-positive recipients with favorable outcomes. *Am J Transplant* 2012;12:1039-45.
- 352.- Miró JM, Ricart MJ, Trullas JC, Cofan F et al. Simultaneous pancreas-kidney transplantation in HIV-infected patients: a case report and literature review. *Transplant Proc* 2010;42:3887-91.
- 353.- Grossi PA. Update in HIV infection in organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012;17:586-93.
- 354.- Akhtar MZ, Patel N, Devaney A, Sinha S, Shankar S, Vaidya A, Friend PJ. Simultaneous pancreas kidney transplantation in the HIV-positive patient. *Transplant Proc* 2011;43:3903-4.
- 355.- Toso C, Berney T, Oberholzer J, Chave JP, Martin PY, Zeender E, Bosco D, Morel P. Kidney-pancreas transplantation in a long-term non-progressor HIV-infected recipient. *Am J Transplant* 2003;3:631-3.

## **Tabla 1. Tipos de patología renal en los pacientes con infección por el VIH**

- 1.- Glomerulonefritis asociadas al VIH (segmentaria y focal, forma colapsante)
- 2.- Glomerulonefritis no asociadas directamente a VIH
  - Hepatitis relacionadas con los virus de la hepatitis B y C
  - Glomerulonefritis por inmunocomplejos
  - Nefropatía IgA
  - Glomerulonefritis membrano proliferativa
- 3.- Microangiopatía trombótica.
- 4.- Fracaso renal agudo
  - Infección
  - Depleción de volumen
  - Hipotensión
  - Sepsis
- 5.- Nefropatía por fármacos
  - Nefrotoxicidad por antiretrovirales (tenofovir, atazanavir, indinavir)
  - Nefrotoxicidad por otros fármacos: pentamidina, foscarnet, antiinflamatorios no esteroideos, cidofovir, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol
  - Nefritis intersticial aguda por fármacos
- 6.- Obstrucción intratubular por precipitación por cristales (con o sin formación de cálculos)
  - Sulfadiacina, aciclovir IV
  - Indinavir, atazanavir
- 7.- Toxicidad tubular (Síndrome de Fanconi completo o incompleto)
- 8.- Factores de riesgo cardiovascular
  - Hipertensión arterial
  - Diabetes mellitus

**Tabla 2.- PRONOSTICO DE LA ERC POR FG Y ALBUMINURIA**

Recientemente, a partir de los resultados de distintos estudios clínicos que incluyen individuos sanos o sin enfermedad renal crónica (ERC), individuos con riesgo de desarrollar ERC y pacientes con ERC, la organización internacional KDIGO ha establecido una nueva clasificación pronóstica de la ERC basada en estadios de filtrado glomerular (FG) y albuminuria. Esta clasificación contempla una división de 6 categorías de riesgo en función del FG (G1-G5) que se complementan con 3 categorías de riesgo según albuminuria medida como CAC: **A1** para valores óptimos o normales-altos (< 30 mg/g ó < 3 mg/mmol); **A2** para valores moderadamente aumentados (30-299 mg/g ó 3-29 mg/mmol) y **A3** para valores muy aumentados ( $\geq 300$ mg/g ó  $\geq 30$  mg/mmol), respectivamente (Tabla 1).

Pronóstico de la ERC según FG y albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por Albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	$\geq 300$ mg/g $\geq 30$ mg/mmol
Categorías por FG, descripción y rango (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	G1	Normal o alto	>90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	<15			

Nota: Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metanálisis de cohortes de población general. El riesgo menor corresponde al color verde (categoría "bajo riesgo" y si no hay datos de lesión renal no se puede catalogar siquiera como ERC), seguido del color amarillo (riesgo "moderadamente aumentado"), naranja ("alto riesgo") y rojo ("muy alto riesgo"), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados. Reproducido con permiso KDIGO. (Referencia 32).

CAC 1 mg/g = 0.113 mg/mmol. 30 mg/g (3.4 mg/mmol).

**TABLA 3.- Fármacos no antirretrovirales potencialmente nefrotóxicos utilizados en pacientes con infección por el VIH.**

<b>Grupo</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Mecanismo de lesión renal</b>
Antibióticos/Otros Antivíricos	Aminoglucósidos*	Nefrotoxicidad directa
	Anfotericina B*	Nefrotoxicidad directa
	Vancomicina*	Nefrotoxicidad directa
	Colistina*	Nefrotoxicidad directa
	Sulfonamidas*	Cristaluria
	Pentamidina*	Nefrotoxicidad directa
	Foscarnet*	Cristaluria; Nefrotoxicidad directa
	Aciclovir*	Cristaluria
	Adefovir*	Nefrotoxicidad directa
Cidofovir*	Nefrotoxicidad directa	
Antiinflamatorios no esteroideos		Alteración hemodinámica glomerular; nefritis intersticial crónica <sup>a</sup>
IECA / ARA-II		Alteración hemodinámica glomerular en situaciones de hipoperfusión renal <sup>b</sup>
Contrastes iodados		Nefrotoxicidad directa <sup>c</sup>

\*Requieren ajuste de dosis en situación de insuficiencia renal

<sup>a</sup>Con uso prolongado o con insuficiencia renal previa

<sup>b</sup>Como insuficiencia cardíaca, deshidratación o con insuficiencia renal previa

<sup>c</sup>Utilizar estrategias de profilaxis de nefrotoxicidad

Abreviaturas: IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARA-II: antagonista de los receptores de angiotensina-II

**Tabla 4. Presentaciones clínicas más frecuentes y marcadores analíticos en las enfermedades glomerulares de los pacientes con infección por el VIH**

	NAVIH	GNMP	IgA	GSF	GNM	GNA	<i>Lupus-Like</i>
Síndrome nefrótico	++++	+++	-	+++	++++	+	++++
Hematuria macroscópica	-	++	++++	-	-	+++	++
Alteraciones urinarias persistentes (microhematuria/proteinuria no nefrótica)	+	++	++	+	+	-	+
Fracaso renal agudo	+	+	++	+	+	+++	+
Hipertensión arterial/hipertensión arterial maligna	+	+	+++	+	+	+	+
Hipocomplementemia	-	+++	-	-	-	+++	+
Crioglobulinas (+)	-	+++	-	-	-	+	+
Coinfección por VHC/VHB	-	++++	+	+	++	-	++

NAVIH, nefropatía asociada al VIH; GNMP, glomerulonefritis membranoproliferativa; IgA, nefropatía IgA; GSF, glomeruloesclerosis segmentaria y focal no colapsante; GNM, glomerulonefritis membranosa; GNA, glomerulonefritis agudas postinfecciosas. VHC, virus de la hepatitis C; VHB, virus de la hepatitis B ; (+), la característica o marcador se presenta generalmente en la nefropatía con mayor o menor intensidad; (-), la característica no se presenta generalmente en esa nefropatía

**Tabla 5. Causas de síndrome de Fanconi adquirido**

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

**Tabla 6. Principales factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía en los pacientes infectados por el VIH**

**- Factores demográficos**

- Edad avanzada
- Raza negra
- Peso corporal bajo

**- Factores asociados con la infección por el VIH**

- Replicación vírica
- Cifra nadir de linfocitos CD4+ <200 células/ $\mu$ L
- Diagnóstico previo de sida por eventos clínicos de categoría C

**- Enfermedades concomitantes**

- Hipertensión arterial
- Diabetes mellitus
- Hepatitis crónica por VHC o VHB

**- Uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos**

- Antirretrovirales: tenofovir, indinavir
- Otros: anti-inflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, anfotericina B, cidofovir, cotrimoxazol, sulfadiazina, aciclovir, foscarnet

**Tabla 7. Factores asociados con la progresión de la enfermedad renal crónica**

<p><b>No modificables</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Nefropatía de base</li><li>Factores raciales y poblacionales</li><li>Edad</li><li>Historia familiar</li></ul> <p><b>Modificables</b></p> <p>Intervenciones terapéuticas de las que existe evidencia que frenan la progresión de la ERC:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Control estricto de la presión arterial (PA &lt; 130/80 mmHg)</li><li>- Administración de IECAs o ARA-2</li><li>- Control de la proteinuria</li><li>- Control de la glucemia en diabéticos</li><li>- Hipolipemiantes</li><li>- Dieta hipoproteica</li><li>- Tratamiento eficaz de la hepatitis C (respuesta viral sostenida)</li></ul> <p>Comorbilidad que puede favorecer la progresión de la ERC</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Tabaquismo</li><li>- Obesidad</li><li>- Hipertensión arterial</li><li>- Hipotensión (PA &lt; 100 mmHg de sistólica)</li><li>- Episodios de depleción de volumen (vómitos-diarrea, diuréticos)</li><li>- Insuficiencia cardíaca – Bajo Gasto</li><li>- Infecciones (sepsis)</li><li>- Obstrucción del tracto urinario</li><li>- Pielonefritis aguda</li><li>- Arteriosclerosis (nefropatía isquémica)</li><li>- Hepatitis crónica C</li></ul> <p>Yatrogenia (factores que pueden precipitar la evolución a estadios mas avanzados de la ERC:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Depleción de volumen</li><li>- Uso de contraste intravenoso. Realizar profilaxis (pre- y post hidratación con salino)</li><li>- AINES, incluyendo los inhibidores de la cicloxigenasa tipo 2</li><li>- Nefrotóxicos (ajustar fármacos a FGe)</li><li>- IECA-ARA2 (control excesivo de la PA-hipovolemia → ↓FG e hiperpotasemia)</li></ul>
--

PA, tensión arterial; ERC, enfermedad renal crónica; IECAs, inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina; ARA-2, antagonistas del receptor de la angiotensina 2; AINES, antiinflamatorios no esteroideos; FGe, filtrado glomerular estimado.

**Tabla 8 . Estudios renales básico y ampliado a realizar en pacientes infectados por el VIH**

<b>Estudio renal básico</b>
Concentración sérica de creatinina Estimación del filtrado glomerular (CKD-EPI o MDRD) Concentración sérica de fosfato Proteinuria (mediante el cociente proteína/creatinina en orina) En caso de diabetes mellitus o hipertensión arterial realizar también cociente albúmina/creatinina (en muestra aislada de orina) Glucosuria (tira reactiva) Sedimento urinario
<b>Estudio renal ampliado (a realizar en pacientes que presentan anomalías en el estudio renal básico)</b>
- Sospecha de tubulopatía/Síndrome Fanconi (especialmente en pacientes tratados con tenofovir) Los mismos que para el estudio básico, a los que se añadiría: - Concentración sérica y urinaria de fosfato (con fracción excrecional de fosfato y urato). - Estudio de equilibrio ácido-básico en sangre y pH en tira de orina - Medida de concentración de potasio sérico y urinario. Si sospecha de glomerulopatía por inmunocomplejos Crioglobulinemia, complementemia, ANA Proteinograma y cuantificación de inmunoglobulinas en el plasma Anti-VHC y HBsAg (si no se habían determinado previamente)

CKD-EPI: *Chronic Kidney Disease Epidemiological Collaboration.*

MDRD, versión simplificada de la fórmula *Modification of diet in renal disease*

ANA, anticuerpos antinucleares

**Tabla 9. Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (métodos con trazabilidad a IDMS) y fórmulas para el cálculo de la excreción fraccional de fosfato y urato**

Ecuación CKD-EPI

Raza blanca y otras:

Mujeres

creatinina  $\leq$  0.7 mg/dL  $FGe = 144 \times (creatinina/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{edad}$

creatinina  $>$  0.7 mg/dL  $FGe = 144 \times (creatinina/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{edad}$

Hombres

creatinina  $\leq$  0.9 mg/dL  $FGe = 141 \times (creatinina/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{edad}$

creatinina  $>$  0.9 mg/dL  $FGe = 141 \times (creatinina/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{edad}$

Raza negra:

Mujeres

creatinina  $\leq$  0.7 mg/dL  $FGe = 166 \times (creatinina/0.7)^{-0.329} \times (0.993)^{edad}$

creatinina  $>$  0.7 mg/dL  $FGe = 166 \times (creatinina/0.7)^{-1.209} \times (0.993)^{edad}$

Hombres

creatinina  $\leq$  0.9 mg/dL  $FGe = 163 \times (creatinina/0.9)^{-0.411} \times (0.993)^{edad}$

creatinina  $>$  0.9 mg/dL  $FGe = 163 \times (creatinina/0.9)^{-1.209} \times (0.993)^{edad}$

Ecuación MDRD-IDMS

$FG = 175 \times (creatinina)^{-1.154} \times (edad)^{-0.203} \times 0.742$  (si mujer)  $\times 1.21$  (si raza negra)

Excreción fraccional de fosfato (EFF)

$EFU = \frac{F_o \times Cr_s}{F_s \times Cr_o}$  Sospecha de alteración tubular si  $EFF > 0.2$

Reabsorción tubular de fosfato (RTF)

$RTF = 1 - EFF$  Sospecha de alteración tubular si  $RTF < 0,8$

### Excreción fraccional de urato (EFU)

$$EFU = \frac{U_o \times Cr_s}{U_s \times Cr_o} \quad \text{Sospecha de alteración tubular si } EFU > 0.2$$

**Abreviaturas:** IDMS: dilución isotópica-espectrometría de masas; FGe: filtrado glomerular estimado; Creatinina: concentración sérica de creatinina en mg/dL;  $F_o$ = concentración de fosfato en orina aleatoria;  $F_s$ = concentración sérica de fosfato;  $Cr_o$ = concentración de creatinina en orina aleatoria;  $Cr_s$ = concentración sérica de creatinina  $U_o$ = concentración de urato en orina aleatoria;  $U_s$ = concentración sérica de urato.

Para el cálculo de la excreción fraccional de fosfato y urato las concentraciones de un mismo analito, en suero y en orina, deben expresarse en las mismas unidades.

## **Tabla 10.- Periodicidad de realización de la evaluación renal en pacientes infectados por el VIH**

### **Se realizará el estudio básico:**

- En la primera visita tras el diagnóstico de infección por el VIH
- Antes de iniciar el TAR
- Durante el seguimiento posterior

### **Periodicidad de evaluación renal en el seguimiento de pacientes infectados por el VIH:**

- En pacientes sin factores de riesgo para nefropatía:
  - Una vez al año.
- En pacientes con factores de riesgo para desarrollo de ERC:
  - Estudio básico semestral
  - Si DM o HTA, añadir CAC en orina y calcular el CPC en orina.
- En pacientes que reciben tenofovir:
  - Estudio básico al mes del inicio del tratamiento con TDF (algunos autores sugieren realizar este control a los 2-3 meses)
  - Posteriormente semestral (añadiendo fosfato sérico y glucosuria con tira reactiva).

**Tabla 11.- Interacciones y precauciones con el uso de los principales antihipertensivos en pacientes con infección por VIH**

Grupo farmacológico	Interacciones	observaciones
IECA ARA II	No interacciones significativas No interacciones significativas	De elección como primer fármaco. No asociar ambos
Diuréticos - Tiacídicos - Tiacídicos-like - De asa - Distales	No interacciones significativas	El efecto de la eplerenona está potenciado por ritonavir o nelfinavir
Antagonistas del calcio	- Interacción con IP: → ↑efecto hipotensor y sus efectos secundarios. - Interacción con ITINAN (efavirenz o nevirapina): → ↓respuesta hipotensora (especialmente diltiazem) (se requieren dosis mayores de hipotensores)	
Betabloqueantes	No interacciones significativas, salvo que en ocasiones y con algunos IP se produce potenciación del efecto del betabloqueante (solo con metoprolol y propranolol)	Atenolol tiene eliminación renal del 85-100%. Ajustar si ERC. El resto no requiere ajuste de dosis
Alfa-bloqueantes Agonistas alfa-adrenérgicos (metildopa, clonidina o moxonidina) o Vasodilatadores directos (hidralacina)	No se han detectado interacciones significativas pero la experiencia con estos grupos farmacológicos es escasa en pacientes con infección por VIH	

IECA: inhibidores del enzima conversiva de la angiotensina

ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II

IP: inhibidores de la proteasa

ITINAN: Inhibidores transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

**Tabla 12.- Causas de dislipemia secundaria.**

Comorbilidades	
	Síndrome nefrótico Hipotiroidismo Diabetes Mellitus Excesiva ingesta de alcohol Enfermedad hepática
Fármacos	
	Acido 13-cis retinoico Anticonvulsivantes Antirretrovirales (*) Diureticos Betabloqueantes Andrógenos Anticonceptivos orales Corticoides Ciclosporina Sirolimus

(\*) Sobre todo con pautas basadas en inhibidores de la proteasa con ritonavir o efavirenz

**Tabla 13. Ajuste de dosis de hipolipemiantes e interacciones con los antirretrovirales**

Fármacos	Dosis habitual	Dosis en insuficiencia renal	Interacciones con antirretrovirales	Efecto de la interacción	Recomendación
<b>Atorvastatina</b>	10–80 mg od	No requiere ajuste de dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP: lopinavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, saquinavir.</li> <li>NN: efavirenz, nevirapina, etravirina, rilpivirina</li> <li>II: elvitegravir/cobicistat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP: los niveles de atorvastatina pueden aumentar entre 2 y 6 veces</li> <li>NN: los niveles de atorvastatina pueden reducirse significativamente con efavirenz, nevirapina y etravirina</li> <li>II: los niveles de atorvastatina podrían aumentar si se coadministra con elvitegravir/cobicistat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP: usar dosis más bajas de atorvastatina. Iniciar con 10 mg/od. No superar 20 mg od.</li> <li>NN: monitorizar el efecto sobre el colesterol; puede requerir aumento de dosis de atorvastatina con efavirenz, nevirapina y etravirina. No se espera interacción significativa con rilpivirina.</li> <li>II, elvitegravir/cobicistat: si atorvastatina es estrictamente necesaria, comenzar con la menor dosis posible y vigilar toxicidad</li> </ul>
<b>Rosuvastatina</b>	5-40 mg od	Comenzar con 5 mg/día, si $Cl_{Cr} < 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ; dosis max. 10 mg/día.	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP: lopinavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, saquinavir.</li> <li>NN: etravirina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP: los niveles de rosuvastatina pueden aumentar significativamente</li> <li>NN: con etravirina, podrían disminuir los niveles de rosuvastatina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP: usar dosis más bajas de rosuvastatina. Iniciar con 5 mg/od. No superar 10 mg od.</li> <li>NN, etravirina: monitorizar efecto sobre colesterol; puede requerir aumento de dosis de rosuvastatina</li> </ul>
<b>Pitavastatina</b>	1-4 mg od	Comenzar con 1 mg/día si $Cl_{Cr} < 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> , y en pacientes en hemodilísis; dosis máxima 2 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> <li>Información limitada</li> <li>La principal vía metabólica de pitavastatina es glucuronización, hepática a través de la UGTs.</li> <li>IP: atazanavir, darunavir, lopinavir.</li> <li>No datos con otros ARV</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descensos ligeros (&lt;25%) en las concentraciones de pitavastatina cuando se coadministra con darunavir o lopinavir.</li> <li>Aumento de hasta 60% en la <math>C_{max}</math> de pitavastatina cuando se coadministra con atazanavir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Información limitada.</li> <li>No se requiere a priori modificación de la dosis si se coadministra con darunavir o lopinavir.</li> </ul>
<b>Simvastatina</b>	5- 80 mg od	Comenzar con 5 mg/día, si $Cl_{Cr} < 10$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP: lopinavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, saquinavir.</li> <li>NN: efavirenz, nevirapina, etravirina, rilpivirina</li> <li>II: elvitegravir/cobicistat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP: aumento marcado de los niveles de atorvastatina y riesgo de toxicidad</li> <li>NN: los niveles de simvastatina pueden reducirse significativamente con efavirenz, nevirapina y etravirina</li> <li>II: se espera aumento marcado de los niveles de simvastatina y riesgo de toxicidad si se coadministra con elvitegravir/cobicistat.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP: simvastatina no debe administrarse en combinación con IP</li> <li>NN: monitorizar efecto sobre colesterol; puede requerir aumento de dosis de simvastatina con efavirenz, nevirapina y etravirina. No se espera interacción significativa con rilpivirina.</li> <li>II: simvastatina no debe administrarse en combinación con elvitegravir/cobicistat.</li> </ul>
<b>Pravastatina</b>	10- 40 mg od	Comenzar con 10 mg/día, si $Cl_{Cr} < 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP: darunavir, lopinavir, saquinavir.</li> <li>NN: efavirenz, etravirina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP: los niveles de pravastatina pueden aumentar entre 1 y 5 veces, con darunavir, y reducirse hasta un 50% con lopinavir y saquinavir.</li> <li>NN: los niveles de pravastatina pueden reducirse con efavirenz y etravirina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IP: cuando sea necesario coadministrar pravastatina con darunavir comenzar con la menor dosis posible y vigilar toxicidad.</li> <li>NN: monitorizar efecto sobre colesterol; puede requerir aumento de dosis de pravastatina con efavirenz y etravirina. No se espera interacción significativa con rilpivirina.</li> </ul>
<b>Ezetimibe</b>	10 mg od	No requiere ajuste de dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Información limitada</li> <li>La principal vía metabólica de ezetimibe es glucuronización hepática a través de la UGTs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atazanavir podría incrementar moderadamente la exposición de ezetimibe. Atazanavir/rilpivirina es improbable que altere los niveles de ezetimibe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Información limitada</li> <li>No se requiere a priori ajuste de dosis</li> </ul>
<b>Fenofibrato (*)</b>	145 mg od (comp. con película) 160 mg od (comp.) 200 mg od (cáps. dura)	Requiere reducción de dosis. Administrar la forma farmacéutica con menor dosis de principio activo (p.ej. cáps. 67 mg) si $Cl_{Cr} < 90$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> . No usar si $Cl_{Cr} < 30$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> .	No	-	No se requiere a priori modificación de la dosis.
<b>Gemfibrozilo</b>	600mg bid, 900 mg od	Comenzar con 600 mg/od si $Cl_{Cr} < 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ; evitar si $Cl_{Cr} < 15$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Información limitada.</li> <li>La principal vía metabólica de gemfibrozilo es glucuronización, hepática a través de la UGTs.</li> <li>Datos in vitro sugieren que gemfibrozilo inhibe UGT1A1 y UGT1A3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Como ritonavir induce la glucuronización, los IP/r potencialmente podrían reducir los niveles de gemfibrozilo.</li> <li>Podría aumentar las concentraciones de dolutegravir y raltegravir.</li> </ul>	No se requiere a priori modificación de la dosis. Precaución si se administra en combinación con tallegravir y dolutegravir

\*IP, inhibidores de la proteasa; IP/r, inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir; NN, no nucleósidos; II, inhibidores de la integrasa; od: una vez al día; bid: dos veces al día;  $C_{max}$ , concentración máxima; (\*) fenofibrato puede producir un aumento reversible de la creatinina sérica.

**Tabla 14.- Indicación de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con diabetes mellitus y su ajuste según filtrado glomerular estimado.**

<b>Fármacos</b>	<b>FGe 45-59</b>	<b>FGe 30-44</b>	<b>FGe 15-29</b>	<b>FGe &lt; 15</b>
<b>Insulina</b>	Sí	Sí	Sí (reducir dosis 25%)	Sí (reducir dosis 50%)
<b>Metformina</b>	Sí	Sí, valorar indicación (50% de la dosis)	No	No
<b>Glinidas (Repaglinida)</b>	Sí	Sí	Sí (ajustar dosis)*	Sí (ajustar dosis)*
<b>Glitazonas (pioglitazona)</b>	Sí	Sí	Sí**	Sí **
<b>Sulfonilureas (gliclazida, glimepirida) evitar glibencamida</b>	Sí	Sí (reducir dosis)	No (solo gliclazida)**	No (solo gliclazida)**
<b>Inhibidores DPP-4</b> - Linagliptina - Saxagliptina - Sitagliptina - Vildagliptina	Si 5 mg/día 5mg/día 50 mg/día 50 mg/día	Si (ajustando dosis)# 5 mg/día 2,5 mg/día 50 mg/día 50 mg/día	Si (ajustando dosis) # 5 mg/día 2,5 mg/día 25 mg/día 50 mg/día	Si (ajustando dosis) # 5 mg/día no indicada 25 mg/día 50 mg/día
<b>Inhibidores <math>\alpha</math> glucosidasa (Acarbosa, miglitol)</b>	Sí Sí	Sí No	No No	No No
<b>Agonistas GLP-1</b> exenatida liraglutida	Sí No	Escalado lento de dosis No	No No	No No
<b>Inhibidores del SGLT2</b> - empagliflozina - dapagliflozina - canagliflozina	No	No	No	No

FGe: filtrado glomerular estimado (en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

DPP-4: dipeptidil peptidasa-4

SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2

\*Riesgo de hipoglucemias

\*\*precaución por posibilidad de retención hídrica e insuficiencia cardiaca

\*\*\*Riesgo muy alto de hipogluemias con gliclazida en estadios 4-5

#: Linagliptina no requiere ajuste de dosis.

**Tabla 15. Causas de hipofosfatemia**

<b>Redistribución del fósforo</b> Alcalosis respiratoria* Síndrome de realimentación (por incremento de la secreción de insulina) Síndrome del "hueso hambriento"
<b>Disminución de la absorción intestinal</b> Anorexia severa y desnutrición* Alcoholismo crónico* Diarrea crónica* Malabsorción* Uso prolongado de antiácidos con Al o Mg
<b>Incremento de pérdidas urinarias</b> Síndrome de Fanconi* Déficit de vitamina D - Osteomalacia Hiperparatiroidismo primario Diuresis osmótica Acetazolamida
<b>Fármacos que influyen en el metabolismo de la vitamina D (efavirenz, IP)*</b>

\*Causas más frecuentes en pacientes con infección por el VIH.

**Tabla 16. Vacunas recomendadas en pacientes con infección por VIH en diálisis**

Streptococcus pneumoniae	Si CD4 > 200 cel/mm <sup>3</sup> , administrar una sola dosis. Para pacientes vacunados con CD4 < 200 cel/mm <sup>3</sup> que, posteriormente, alcanzan CD4>200 cel/mm <sup>3</sup> , administrar una dosis adicional. Es preferible vacunar antes de llegar a ERC terminal. Debe revacunarse cada 3-5 años.
<b>Virus Influenza</b>	Vacunación anual.
<i>Hepatitis A</i>	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 incluyendo hepatitis por virus B o C.
<b>Hepatitis B</b>	Debe evaluarse a todos los pacientes para conocer su estatus respecto a la hepatitis B y deben ser vacunados si no están inmunizados. Es preferible vacunar antes de llegar a ERC terminal. La tasa de respuesta es baja por lo que se precisan varias dosis y vigilancia periódica de los títulos de anticuerpos

**Tabla 17. Fármacos antirretrovirales. Ajustes de dosis (I)**

Familias Fármacos	Fármacos ARV	Dosis habitual		Dosis en IRC o ERT	En hemodiálisis	Diálisis peritoneal																																																																																
Inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleósidos	Abacavir	300 mg bid	vo	No requiere ajuste	No requiere ajuste	Sin datos, usar con precaución																																																																																
		600 mg od	vo				Inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos de los nucleósidos	Nevirapina	200 mg bid	vo	No requiere ajuste	No requiere ajuste, se recomienda una dosis adicional tras la diálisis	Sin datos usar con precaución	Efavirenz	600 mg od	vo	No requiere ajuste	Etravirina	400 mg bid	vo	No requiere ajuste	Rilpivirina	25 mg od	vo	No requiere ajuste en IR leve/moderada	No se espera que se elimine por su fuerte unión a proteínas	No se espera que se elimine por su fuerte unión a proteínas	Inhibidores de la proteasa	Indinavir	800 mg tid	vo	No requiere ajuste			Saquinavir	600 mg tid	vo	No requiere ajuste			Nelfinavir	750 mg tid	vo	No requiere ajuste			Fosamprenavir	1400 mg od	vo;	No requiere ajuste			Ritonavir	700 mg bid	vo	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		Lopinavir/ritonavir	600 mg bid	vo	No requiere ajuste		Atazanavir	400 /100 mg bid	vo	No requiere ajuste		Atazanavir	400 mg od	vo	No requiere ajuste		Tipranavir	500mg od	vo	No requiere ajuste			Darunavir	600mg od	vo	No requiere ajuste	Las concentraciones plasmáticas pueden reducirse. Puede requerir una dosis suplementaria	Inhibidores de la fusión	Enfuvirtida
Inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos de los nucleósidos	Nevirapina	200 mg bid	vo	No requiere ajuste	No requiere ajuste, se recomienda una dosis adicional tras la diálisis	Sin datos usar con precaución																																																																																
		Efavirenz	600 mg od	vo					No requiere ajuste																																																																													
		Etravirina	400 mg bid	vo					No requiere ajuste																																																																													
		Rilpivirina	25 mg od	vo					No requiere ajuste en IR leve/moderada	No se espera que se elimine por su fuerte unión a proteínas	No se espera que se elimine por su fuerte unión a proteínas																																																																											
		Inhibidores de la proteasa	Indinavir	800 mg tid			vo	No requiere ajuste																																																																														
	Saquinavir	600 mg tid	vo	No requiere ajuste																																																																																		
	Nelfinavir	750 mg tid	vo	No requiere ajuste																																																																																		
	Fosamprenavir	1400 mg od	vo;	No requiere ajuste																																																																																		
	Ritonavir	700 mg bid	vo	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																																																																																	
	Lopinavir/ritonavir	600 mg bid	vo	No requiere ajuste																																																																																		
	Atazanavir	400 /100 mg bid	vo	No requiere ajuste																																																																																		
	Atazanavir	400 mg od	vo	No requiere ajuste																																																																																		
	Tipranavir	500mg od	vo	No requiere ajuste																																																																																		
	Darunavir	600mg od	vo	No requiere ajuste	Las concentraciones plasmáticas pueden reducirse. Puede requerir una dosis suplementaria																																																																																	
Inhibidores de la fusión	Enfuvirtida	90mg bid	sc	FGe $\geq$ 35 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : no																																																																																		

				requiere ajuste	
Inhibidores de la Integrasa	Raltegravir	400 mg bid	vo	No requiere ajuste	Las concentraciones plasmáticas pueden reducirse
Antagonistas correceptor CCR5	Maraviroc <sup>47</sup>	300mg bid 150 mg bid 600 mg bid	vo; vo; vo	Sin inhibidores potentes del CYP3A4 o co-administrado con tipranavir/ritonavir no requiere ajuste	
				Coadministrado con inhibidores potentes del CYP3A4 (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazol.....	
				< 80 mL/min/1.73m <sup>2</sup> : 150mg od	
				Administrado con saquinavir/ritonavir	
				FGe: 50-80 mL/min/1.73m <sup>2</sup> : 150 mg od	
				FGe: 30-49 mL/min/1.73m <sup>2</sup> : 150 mg/ 48 horas	
				FGe: < 30 mL/min/1.73m <sup>2</sup> : 150 mg / 72 horas	
od: cada 24 horas (once daily);      bid: cada 12 horas (twice daily);      tid: cada 8 horas;      vo: vía oral;      sc: subcutánea      FGe: filtrado glomerular estimado					

**Tabla 18. Fármacos antirretrovirales. Ajustes de dosis (II)**

Familias Fármacos	Fármacos ARV	Dosis habitual	Dosis en IRC o ERT	En hemodiálisis	Diálisis peritoneal	
Inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleósidos	Zidovudina	300 mg bid vo	FGe $\geq$ 15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> : FGe <15 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> :	No requiere ajuste 100 mg tid vo	100 mg tid vo	100 mg tid vo
	Lamivudina	150 mg bid vo 300 mg od vo	FGe $\geq$ 50 mL/min/1.73m <sup>2</sup> :	no requiere ajuste	50 mg vo primera dosis, después 25 mg od vo	50 mg vo primera dosis, después 25 mg od vo
			FGe 30-49 mL/min/1.73m <sup>2</sup> :	150 mg od vo		
			FGe 15-29 mL/min/1.73m <sup>2</sup> :	150 mg vo 1 <sup>a</sup> dosis, después 100 mg od vo		
			FGe 5-14 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	150 mg vo 1 <sup>a</sup> dosis, después 50 mg od vo		
			FGe <5 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	50 mg vo 1 <sup>a</sup> dosis, después 25 mg od vo		
	Estavudina	<b>Peso <math>\geq</math> 60 kg:</b> 40 mg bid vo	FGe >50 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	No requiere ajuste	20 mg od vo	Sin datos : usar con precaución
			FGe 26—50 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	20 mg vía oral /12h 20 mg vía oral /24 h		
			FGe $\leq$ 25 mL/min/1.73m <sup>2</sup>			
		<b>Peso &lt; 60 kg:</b> 30 mg bid vo	FGe >50 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	No requiere ajuste	15 mg od vo	Sin datos: usar con precaución
			FGe 26—50 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	15 mg bid vo		
			FGe $\leq$ 25 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	15 mg bid vo		
	Didanosina cápsula entérica	<b>Peso &gt;60kg:</b> 400 mg od vo	FGe $\geq$ 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	No requiere ajuste	125 mg od vo	125 od vo
			FGe 30-59 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	200 mg od vo		
FGe 10-29 mL/min//1.73m <sup>2</sup>			125 mg od vo			
FGe <10 mL/min/1.73m <sup>2</sup>			125 mg od vo			
<b>Peso &lt;60 kg:</b> 250 mg od vo		FGe $\geq$ 60 mL/min/1.73 m2	No requiere ajuste	No utilizar	No utilizar	
		FGe 30-59 mL/min/1.73 m2	125 mg od vo			
		FGe 10-29 mL/min/1.73 m2	125 mg od vo			
		FGe <10 mL/min	No utilizar, solo tabletas tamponadas			

Emtricitabina	200 mg od vo	FGe $\geq 50$ mL/min/1.73m <sup>2</sup>	No requiere ajuste	200 mg /96h vo	Sin datos usar con precaución
		FGe 30-49 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	200 mg /48h vo		
		FGe 15-29 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	200 mg /72h vo		
		FGe <15 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	200 mg /96h vo		
Tenofovir	300 mg od vo	FGe $\geq 50$ mL/min/1.73m <sup>2</sup>	No requiere ajuste	300 mg /7 días vo	Sin datos usar con precaución
		FGe 30-49 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	300 mg /48h vo		
		FGe 10-29 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	300 mg /72h vo		
Emtricitabina/tenofovir	200 mg/300mg od vo	FGe $\geq 50$ mL/min/1.73m <sup>2</sup>	No requiere ajuste		
		FGe 30-49 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Un comprimido/ 48h vo		
		FGe <30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	No utilizar		

od: cada 24 horas (once daily);

bid: cada 12 horas (twice daily);

tid: cada 8 horas;

vo: vía oral;

sc: subcutánea

FGe: filtrado glomerular estimado

**Tabla 19. Ajuste de dosis de antimicrobianos**

<b>Fármacos</b>	<b>Dosis habitual</b>	<b>Dosis en IRC o ERT</b>	<b>En hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>
Aciclovir	200—800 mg 5 veces al/día VO  5—12.4 mg/Kg / IV / tid	<b>FGe &gt;50 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	200—800 mg VO 5 veces al/día; 5—12.4 mg/Kg /IV /8h	Dar una dosis adicional tras la diálisis
		<b>FGe 50-30 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	200—800 mg VO/ 6h 5—12.4 mg/Kg / IV / bid	
		<b>FGe 10—29 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	200—800 mg VO/ tid 5—12.4 mg/Kg / IV / od	
		<b>FGe &lt;10 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	200—800 mg VO / bid 2.5—6 mg/Kg IV / od	
Adefovir	10 mg VO / od	<b>FGe 20—59 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	10 mg VO / 48h	10 mg cada 7 días tras la diálisis
		<b>FGe 10—19 mL/min</b>	10 mg VO / 72h	
Anfotericina B desoxicolato	20—50 mg IV / od	<b>FGe &gt;50 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	20—50 mg IV / od	20-50 mg / IV / od
		<b>FGe 10—50 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	20—50 mg IV / od	
		<b>FGe &lt;10 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	20—50 mg IV / 24h—36h	
Anfotericina B en dispersión coloidal	3—6 mg/kg/ IV / od	<b>FGe &gt;50 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	3—6 mg/kg/ IV / od	3—6 mg/kg/ IV / od
		<b>FGe 10—50 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	3—6 mg/kg/ IV / od	
		<b>FGe &lt;10 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	3—6 mg/kg/ IV / 24—36h	
Anfotericina B en complejo lipídico	5 mg/kg/ IV / od	<b>FGe &gt;50 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	5 mg/kg/ IV / od	5 mg/kg/ IV / od
		<b>FGe 10—50 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	5 mg/kg/ IV / od	
		<b>FGe &lt;10 mL/min</b>	5 mg/kg/ IV / 24—36h	
Anfotericina B liposomal	3—5 mg/kg/ IV / od	<b>FGe &gt;50 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	3—5 mg/kg/ IV/ od	3—5 mg/kg/ IV od
		<b>FGe 10—50 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	3—5 mg/kg/ IV/ od	
		<b>FGe &lt;10 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	3—5 mg/kg/ IV/ 24—36h	
	<b>Dosis habitual</b>	<b>Dosis en IRC o ERT</b>	<b>En hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>

Cidofovir	5 mg/Kg IV/ 15 días (+ probenecid e hidratación)	<p>↑ niveles de creatinina 0.3—0.4 respecto al valor basal</p> <p>↑ niveles de creatinina ≥0.5 respecto al valor basal o aparición de proteinuria de grado 3+</p> <p>Niveles de creatinina basal &gt;1.5, FGe ≤55 mL/min, o proteinuria de grado ≥2+</p>	3 mg/kg/ IV /15 días (con probenecid e hidratación)	
			Retirar	
			No recomendado	
Ciprofloxacino	500-750 VO / bid 200-400 mg IV bid	<p><b>FGe &gt;30 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b></p> <p><b>FGe 10—30 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b></p> <p><b>FGe &lt;10 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b></p>	<p>No requiere ajuste</p> <p>500-750 mg VO / od 200-400 mg IV/ bid</p> <p>500 mg VO / od 200 mg IV / od</p>	<p>250-500 mg VO tras la diálisis</p> <p>200 mg IV tras la diálisis</p>
Claritromicina	500 mg VO/ bid	<b>FGe &lt;30 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	Reducir la dosis a la mitad o doblar el intervalo	
Etambutol	15—25 mg/ kg VO/ od	<p><b>FGe 10—50 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b></p> <p><b>FGe &lt;10 mL/min</b></p>	<p>15—25 mg/ kg VO /24—36h</p> <p>15—25 mg/ kg VO / 48h</p>	
Famciclovir	250—500 mg VO / bid	<p><b>FGe 20—39 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b></p> <p><b>FGe &lt;20 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b></p>	<p>125 mg—250 mg VO / bid</p> <p>125 mg—250 mg VO / od</p>	125 mg VO tras la diálisis
Fluconazol	50—400 mg VO o IV/ od	<b>FGe &lt;50 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	Mitad de dosis ( ya sea por vía oral o intavenosa)	Una dosis completa tras hemodiálisis
Foscarnet	90—120 mg/kg/ IV / od	<p><b>FGe &gt;1.4 mL/min por kg peso</b></p> <p><b>FGe 1.0—1.4 mL/min por kg peso</b></p> <p><b>FGe 0.8—1.0 mL/min por kg peso</b></p> <p><b>FGe 0.6—0.8 mL/min por kg peso</b></p>	<p>Dosis bajas: 90 mg/kg/ IV/ od; Dosis altas: 120 mg/kg/IV/ od</p> <p>Dosis bajas: 70 mg/kg/IV/ od. Dosis altas: 90 mg/kg/IV/ od</p> <p>Dosis bajas: 50 mg/kg/IV/ od. Dosis altas: 65 mg/kg/IV/ od</p> <p>Dosis bajas: 80 mg/kg/ IV/48h. Dosis altas: 104 mg/kg/IV/48h</p>	

		<b>FGe 0.5–0.6 mL/min por kg peso</b>	Dosis bajas: 60 mg/kg/IV/48h. Dosis altas: 80 mg/kg/IV/48h		
		<b>FGe 0.5–0.4 mL/min por kg de peso</b>	Dosis bajas: 50 mg /kg/IV/48h. Dosis altas: 65 mg/kg/IV/48h		
		<b>FGe &lt;0.4 mL/mg por kg peso</b>	No recomendado		
		<b>Dosis habitual</b>	<b>Dosis en IRC o ERT</b>	<b>En hemodiálisis</b>	<b>Diálisis peritoneal</b>
Valganciclovir	5 mg / kg/ IV/ od	<b>FGe 50–69 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	2.5 mg/ kg/ IV / 24h		
	ó 6 mg / kg/ IV/od 5 días a la semana	<b>FGe 25–49 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	1.25mg/ kg/ IV/ 24h		
		<b>FGe 10–24 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	0.625 mg/kg/ IV/ 24h		
		<b>FGe &lt;10 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	0.625 mg/ kg/ IV/ 3 veces a la semana		
Isoniacida	300 mg VO / od			Dosis adicional tras la diálisis	
Levofloxacino	250–500 mg VO/ od Las dosis IV serían equivalentes	<b>FGe 50-20 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	500-mg VO dosis de carga, después 250mg VO / od	No dar dosis adicional después de la diálisis	
		<b>FGe 19-10 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	500-mg VO dosis de carga, después 250mg VO /48h		
Pentamidina	4 mg/Kg/ IV/ od	<b>FGe 10–50 mL/min /1.73m<sup>2</sup></b>	4 mg/Kg/ IV / od		
		<b>FGe &lt;10 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	4 mg/Kg/ IV /24h –36h		
Pirazinamida	25–30 mg/kg VO/ od	<b>FGe &lt;10 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	50%–100% de dosis completa od	25-30 mg/kg/ VO después de diálisis	
Rifampicina	600 mg VO/ od	<b>FGe 10–50 mL/min /1.73m<sup>2</sup></b>	50%–100% de dosis completa	50%–100% de la dosis completa; sin suplemento	50%–100% de dosis completa; después de recibir diálisis peritoneal dosis extra del 50%-100% de dosis completa
		<b>FGe &lt;10 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	50%–100% de dosis completa		
Trimetoprim-sulfametoxazol	Dosis para <b>profilaxis</b> de la neumonía por <b><i>Pneumocystis jirovecii</i></b> :  1 comprimido de doble dosis VO/ od 1 comprimido de doble dosis VO/3 veces semana 1 comprimido de dosis habitual VO/ od	<b>FGe 15–30 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	Mitad de dosis		
		<b>FGe &lt;15 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	Mitad de dosis o uso de fármacos alternativa via intravenosa		
	Dosis para <b>tratamiento</b> de la neumonía por	<b>FGe 10–50 mL/min/1.73m<sup>2</sup></b>	3–5 mg /kg/ IV/ bid (de trimetoprim)		

	<i>Pneumocystis jiroveci.</i>	FGe <10 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	3- 5 mg/ kg/IV / od (de trimetoprim)	
	3-5 mg/Kg/ IV/ 6-8h (de trimetoprim)			
Valaciclovir	500 mg-1g VO/ tid	FGe ≥30 mL/min/1.73m <sup>2</sup> FGe <30 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	500 mg-1g VO/ tid 500 mg c/24-48h	—
od: cada 24 horas (once daily);      bid: cada 12 horas (twice daily);      tid: cada 8 horas;      VO: vía oral;      IV: vía intravenosa      FGe: filtrado glomerular estimado				

**Tabla 20. Recomendaciones generales del tratamiento antirretroviral en los pacientes con infección por el VIH con enfermedad renal crónica, terapia renal sustitutiva o trasplante renal\***

### **1.- Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/tidos (ITIAN)**

- Todos los ITIAN, a excepción del abacavir, se eliminan por vía renal y requieren ajuste de dosis por lo que en general, no pueden utilizarse las combinaciones de ITIAN co-formuladas (Truvada® [tenofovir + emtricitabina] o Kivexa® [abacavir + lamivudina])
- Los ITIAN más seguros y recomendados como de uso prioritario en las guías de práctica clínica para el tratamiento de inicio de la infección por el VIH son tenofovir, abacavir, emtricitabina y lamivudina
- El tenofovir no se recomienda en pacientes con enfermedad renal crónica, aunque puede utilizarse en pacientes en terapia renal sustitutiva con ajuste de dosis
- El abacavir no precisa ajuste de dosis al metabolizarse por vía hepática, pero debe utilizarse solo en pacientes HLAB5701 negativos para evitar la reacción de hipersensibilidad. Debe evitarse en pacientes que hayan tenido eventos cardiovasculares
- La dosis de lamivudina debe ajustarse a la función renal
- Los ITIAN anteriores pueden ser utilizados en receptores de trasplante renal con ajuste de dosis a la función renal. Si se administra abacavir en un paciente receptor de trasplante, debe recibir un riñón de un donante también HLAB5701 negativo
- Estas combinaciones de ITIAN pueden utilizarse con ITINAN (efavirenz o nevirapina), IP potenciados con ritonavir (darunavir+rtv, atazanavir+rtv o lopinavir/r), inhibidores de la integrasa (raltegravir) o inhibidores del CCR5 (maraviroc)

### **2.- Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN) e inhibidores de la proteasa (IPs) potenciados con ritonavir**

- Cada miembro de estas familias se puede utilizar con dos ITIAN
- No precisan ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal
- Estas familias originan interacciones farmacocinéticas con los inmunosupresores. En general los ITINAN son moderados inductores del citocromo P450 y los IP/ritonavir son potentes inhibidores del citocromo P450

### **3.- Nuevas familias de antirretrovirales**

- Inhibidores de la integrasa: raltegravir y dolutegravir no tienen interacciones con los fármacos que se metabolizan por el citocromo P450 ni requieren ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Es presumible que elvitegravir al administrarse con cobicistat, un potente inhibidor del citocromo P450 tenga las mismas interacciones farmacocinéticas que los IPs potenciados con ritonavir
- Inhibidores de la fusión (enfuvirtide [T20]): no requiere ajuste de dosis ni tiene interacciones farmacocinéticas y puede administrarse con las otras familias de antirretrovirales aunque su administración subcutánea es una limitación.
- Inhibidores del co-receptor CCR5 (Maraviroc): Solo debe administrarse en pacientes que tengan un virus con tropismo R5. No requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. Es un sustrato del citocromo P450 y por tanto los inhibidores e inductores del

citocromo P450 modificarán sus niveles y su dosis deberá ajustarse. En estudios experimentales ha demostrado que tiene propiedades anti-rechazo.

### **Pautas recomendadas**

- Pacientes con insuficiencia renal crónica o terapia renal sustitutiva:
  - Dos ITIAN (preferentemente abacavir y lamivudina ajustada según el FG) con ITINAN, IP potenciado con ritonavir (preferentemente DRV/r o LPV/r) o un inhibidor de la integrasa (raltegravir).
  - Si hay toxicidad por tenofovir o abacavir se puede considerar la combinación de un IP potenciado con ritonavir (preferentemente LPV/r) y lamivudina ajustada según el FG.
  - Si hay toxicidad por ITIANs se puede considerar la combinación de un IP potenciado con ritonavir (preferentemente DRV/r o LPV/r) y un inhibidor de la integrasa (raltegravir).
  - En casos seleccionados podría recomendarse una monoterapia con un IP potenciado con ritonavir (preferentemente DRV/r una vez al día o LPV/r dos veces al día).
- En los pacientes receptores de trasplante renal la combinación más adecuada sería la de dos ITIAN (preferentemente abacavir y lamivudina ajustada según el FG) con raltegravir.

\*Todas las pautas recomendadas deberán de tener en cuenta la potencial nefrotoxicidad de cada régimen, así como las recomendaciones de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.

## **Tabla 21. Criterios de inclusión en lista de espera de trasplante renal de los pacientes con infección por el VIH**

1.- Enfermedad Renal Crónica estadio 5 (FG < 15 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) en diálisis o Enfermedad Renal Crónica avanzada irreversible en situación de pre-diálisis (FG < 20 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)

2.- Ausencia de contraindicaciones absolutas para el trasplante renal:

- Edad > 70-75 años (criterio que se individualiza)
- Enfermedad crónica con esperanza de vida inferior a 2 años
- Neoplasia activa
- Infección activa aguda o crónica
- Arteriosclerosis periférica severa
- Obesidad (IMC >35kg/m<sup>2</sup>)
- Afectación orgánica grave
  - Cardiopatía severa e irreversible
  - EPOC severo
  - Hepatopatía crónica severa o cirrosis
  - Ulcus activo
  - Enfermedad neurológica severa
- Demencia
- Enfermedad psiquiátrica no controlada
- Adicción activa a drogas (período de exclusión de 2 años) o alcohol (periodo de exclusión de 6 meses)

3.- Criterios relacionados con la conducta de riesgo

- Abstinencia de drogas (heroína, cocaína) durante al menos dos años
- No consumo de alcohol durante al menos seis meses
- Evaluación psicológica/psiquiátrica favorable
- Comprender la técnica y las obligaciones que el trasplante de órgano sólido comporta
- Tener estabilidad social

4.- Criterios específicos de la infección por el VIH:

- Criterios clínicos:
  - Ausencia de infecciones oportunistas definatorias de SIDA, a excepción de Tuberculosis pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y candidiasis esofágica\*.
  - No historia de neoplasias definatorias de SIDA\*\*
- Criterios inmunológicos: Recuento de linfocitos CD4 > 200 cel/mm<sup>3</sup>
- Criterios virológicos: RNA del VIH indetectable en plasma\*\*\*

\* Los pacientes con otras infecciones oportunistas tratadas, con excepción de la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la criptosporidiasis crónica, podrían ser sometidos a una evaluación clínica y analizar de forma individualizada cada caso antes de rechazar a los pacientes de la lista de trasplante renal.

\*\* Si existe historia de sarcoma de Kaposi cutáneo, debe haber un periodo libre de enfermedad de 5 años. En carcinoma *in situ* anogenital, carcinoma cutáneo basocelular y espinocelular y tumores sólidos con tratamiento curativo, el paciente debe permanecer un periodo de 5 años libre de enfermedad. No obstante este periodo se podrá individualizar en función del estadio del tumor.

\*\*\* En pacientes sin criterios de TARV pretrasplante se pueden admitir niveles bajos de viremia debiéndose iniciar TARV tras el trasplante.

**Tabla 22. Criterios de inclusión de los pacientes con infección por el VIH para entrar en lista de espera de trasplante hepato-renal**

Los criterios de inclusión serán los mismos mencionados en la **Tabla 21** para todos los pacientes con infección por el VIH a los que se añadirán los criterios específicos para el trasplante hepato-renal, que son los siguientes:

- Enfermedad renal crónica terminal y cirrosis hepática con hipertensión portal sintomática o con gradiente de presión venosa > 10mmHg
- Enfermedad hepática terminal y ERC con FGe < 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>
- Enfermedad hepática terminal e insuficiencia renal aguda o síndrome hepatorenal con creatinina > 2mg/dl y necesidad de diálisis al menos de 6 semanas de duración
- Enfermedad hepática terminal e insuficiencia renal aguda con FGe < 30ml/min/1.73m<sup>2</sup> y biopsia renal con > 30% glomeruloesclerosis o > 30% fibrosis intersticial

**Tabla 23. Criterios de inclusión de los pacientes con infección por el VIH para entrar en lista de espera de trasplante de riñón y páncreas.**

Los criterios de inclusión serán los mismos mencionados en la **Tabla 21** para todos los pacientes con infección por el VIH a los que se añadirán los criterios específicos de los pacientes diabéticos candidatos a un trasplante de riñón y páncreas, que son los siguientes:

- 1.- Diabetes mellitus tipo 1
- 2.- Edad  $\leq$  50 años

**Contraindicaciones absolutas**

- 1.- Enfermedad cardiovascular severa (infarto de miocardio reciente, patología coronaria severa no tributaria de revascularización, disfunción ventricular importante)

**Contraindicaciones relativas**

- 1.- Edad inferior a 18 o superior a 50 años
- 2.- Neuropatía autonómica severa
- 3.- Hemorragia retiniana reciente
- 4.- Tabaquismo activo

**Tabla 24. Supervivencia del injerto renal y de los pacientes trasplantados renales con infección por el VIH antes y después de la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).**

Periodo estudio	Era pre-TARGA 1987-1997*			Era TARGA 2003-2009**			
	Supervivencia (%) a 5 años			Supervivencia (%) a 1 / 3 años			
	USRDS (n = 63210)	VIH+ (n = 32)	P	SRTR (Edad ≥ 65)	SRTR (global)	VIH+ (n = 150)	P
<b>Paciente</b>	78%	71%	<0.05	91.8 / 79.5%	96.2 / 90.6%	94.6 / 88.2%	NS
<b>Injerto</b>	61%	44%	<0.05	88.3 / 74.4%	92.5 / 82.8%	90.4 / 73.7%	NS
	Rechazo agudo (%) a 5 años			Rechazo agudo (%) a 1/3 años			
<b>Rechazo agudo</b>	48.4%	50%		12.3%†		31% / 41%	

\*Swanson et al [106]. \*\*Stock et al [97].

†Rechazo agudo al año. No datos a los 3 años. Los USRDS (“United States Renal Data System”) y SRTR (“US Scientific Registry of Transplant Recipients”) son registros americanos de trasplante renal; NS: No significativo

## **Tabla 25. Tratamiento inmunosupresor en el receptor de trasplante renal en pacientes con infección por el VIH**

### **Recomendaciones de tratamiento**

- Trasplante renal (donante vivo o cadáver) de bajo riesgo inmunológico:  
Basiliximab + FK + MMF/MFS + esteroides
  
- Trasplante renal de cadáver de elevado riesgo inmunológico:  
Timoglobulina\* + FK + MMF/MFS + esteroides
  
- Trasplante renal de donante vivo de elevado riesgo inmunológico:  
Misma pauta que 2 + terapia de desensibilización\*\*
  
- Rechazo agudo  
-Grado IA, IB, IIA: Bolus de Metilprednisolona  
-Rechazo IIB, III o corticoresistente: Timoglobulina (\*)

\*Ajustar la dosificación al recuento de linfocitos totales, CD3 y CD4

\*\*Recambios plasmáticos + Gammaglobulina policlonal con/sin rituximab pre-trasplante

### **Interacciones farmacológicas con los antirretrovirales**

#### Inhibidores de la proteasa

- Inhibición enzimática muy potente del metabolismo de CyA, FK, SRL y EVR
- Condiciona un aumento muy marcado de los niveles de CyA, FK, SRL o EVR
- Riesgo de toxicidad farmacológica
- Requiere gran reducción de dosis de CyA, FK, SRL y EVR que obliga a una estrecha monitorización (p.ej. FK 1 mg cada 7 o 14 días)

#### Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos

- Inducción enzimática moderada del metabolismo de CyA, FK, SRL y EVR.
- Condiciona una disminución de los niveles de CyA, FK, SRL o EVR.
- Riesgo de rechazo agudo
- Requiere aumento de dosis de CyA, FK, SRL y EVR

**Abreviaturas:** FK: tacrolimus; MMF: micofenolato mofetil; CyA: ciclosporina; SRL: sirolimus; EVR: everolimus

Figura 1

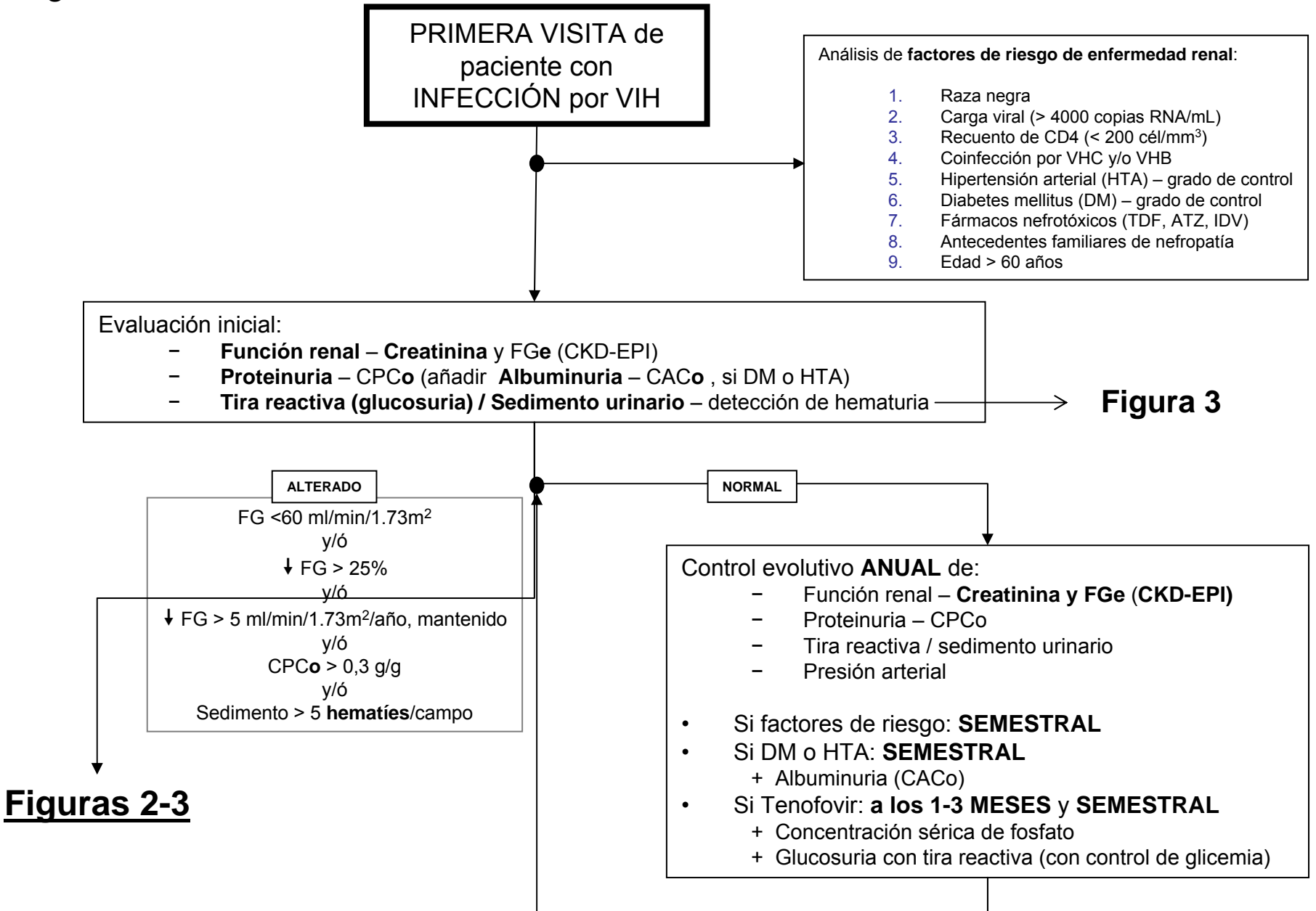
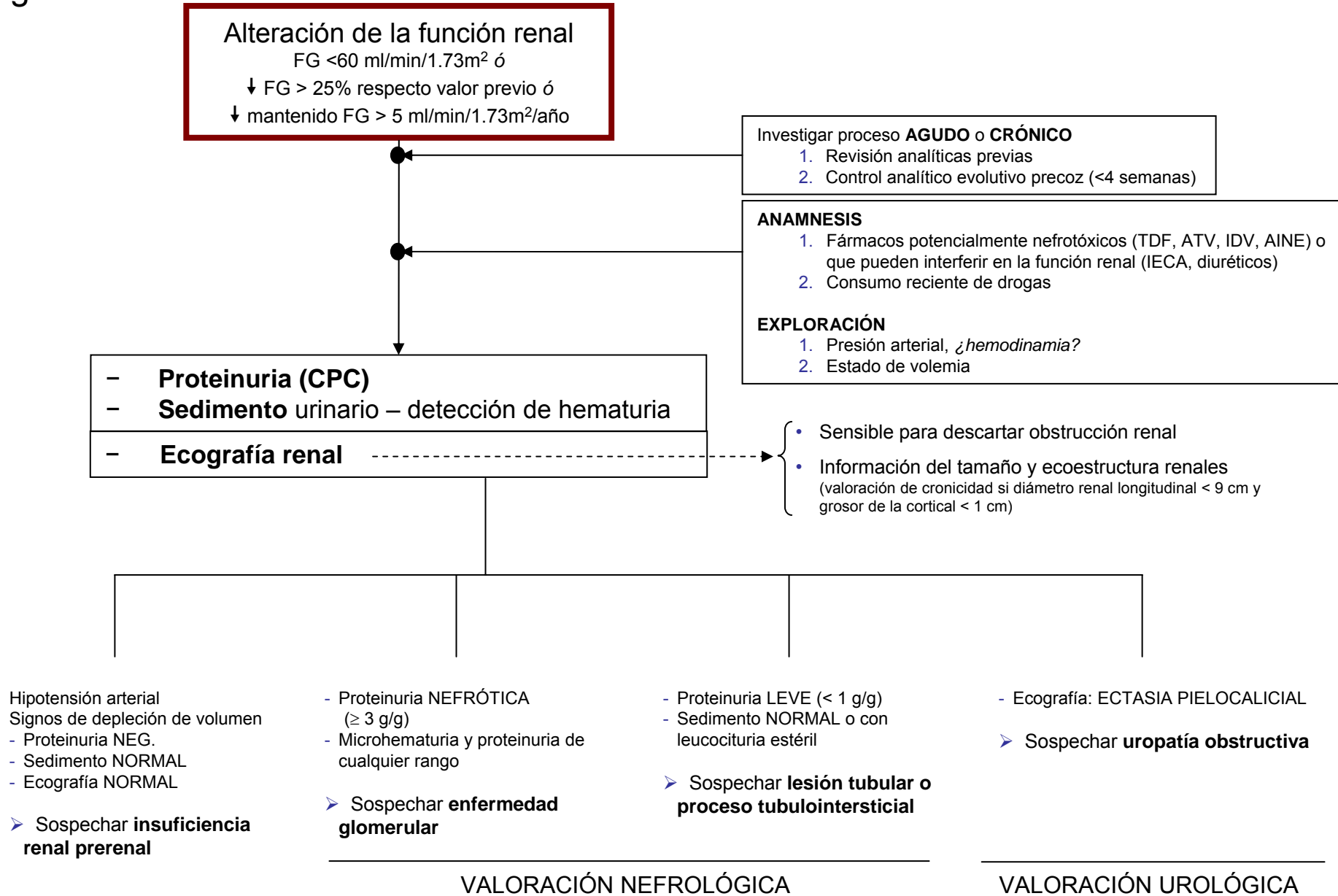


Figura 2



TDF = Tenofovir; ATV = Atazanavir; IDV = Indinavir; AINE = antiinflamatorios no esteroideos; IECA= inhibidores de la enzima convertidora de angotensina

### **Figura 3.- Estudio básico de Hematuria**

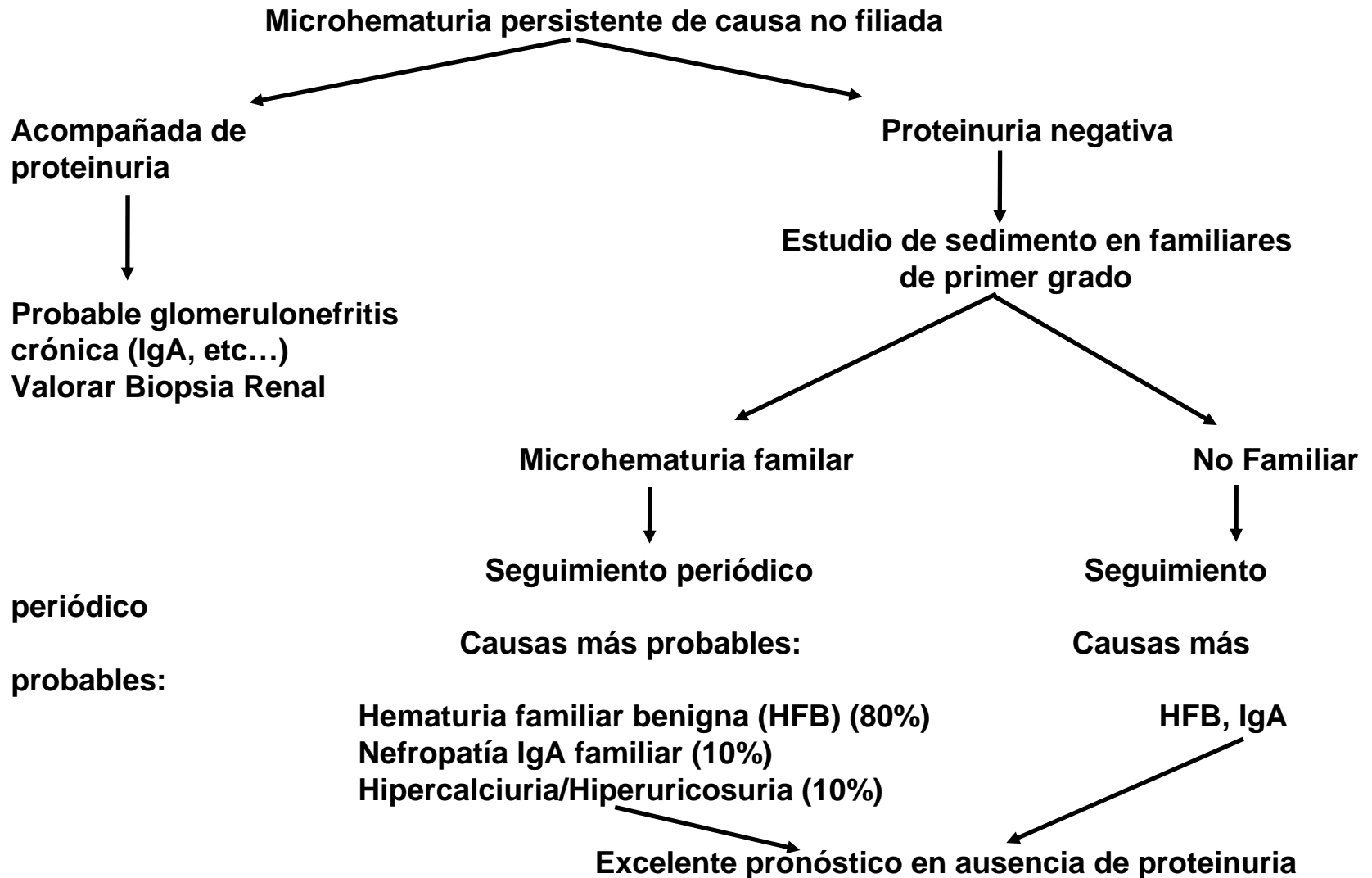
Hemograma y Bioquímica general. Sedimento urinario

Urocultivos para descartar infección urinaria

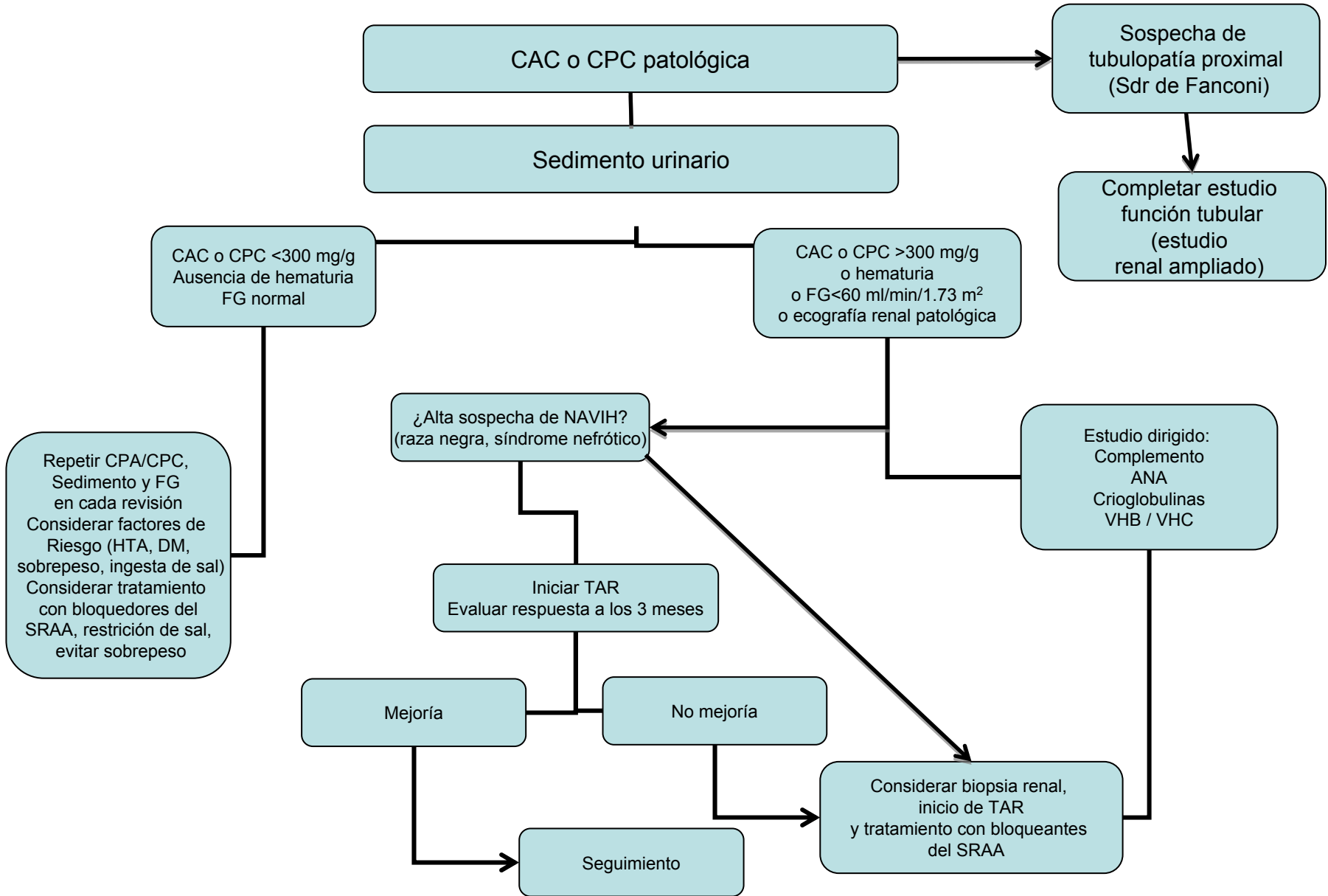
Calciuria/Uricosuria para descartar cristaluria como causa de la hematuria

Ecografía renal y de vía urinaria para descartar tumores, litiasis, etc

Citología urinaria en pacientes de riesgo para neoplasia de vía urinaria

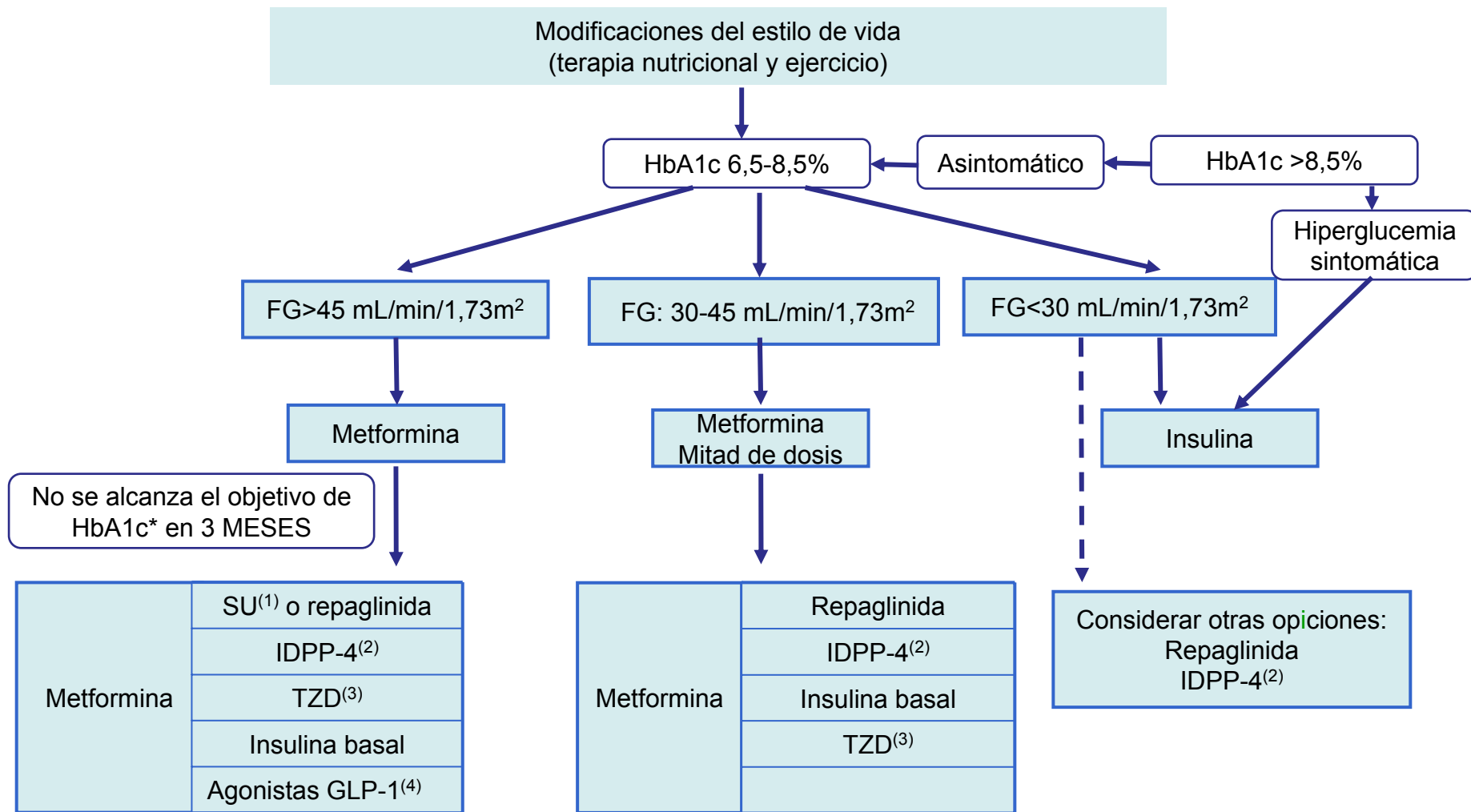


**Figura 4**



CAC: cociente albúmina/creatinina en orina; CPC: cociente proteínas/creatinina en orina. FG, filtrado glomerular; VHB/VHC, virus de la hepatitis B/C; TAR, tratamiento antirretroviral; HTA, hipertensión arterial; SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona

**Figura 5**



(1) Evitar glibenclamida. Usar gliclazida, glipizida o gliquidona. Usar glimepirida sólo si el FGe es >60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

(2) Ajustar dosis, salvo linagliptina. (3) Con precaución. (4) Liraglutide, Exenatide: ajustar dosis. Indicado si FGe >60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Figura 6

