SALUD RENAL EN VIH:

De la Nefropatía Clásica a la Nefrotoxicidad y la ERC Multifactorial.

Dra. Luz Marina Mejia Paz
Especialista en Medicina Interna y Nefrología
Fellow en enfermedades glomerulares
Profesora auxiliar Universidad del Valle

Epidemiología de enfermedad renal crónica en pacientes con VIH

Prevalencia Global

4.4% – 44%

de las personas con VIH presentan ERC a nivel mundial.

África subsahariana: hasta **48.5%**

Impacto del Envejecimiento



Con la mayor expectativa de vida bajo TARV, la incidencia de ERC se ha incrementado

11 veces

en adultos de **60 – 69 años** en comparación con **menores de 40 años.**

Riesgo Comparativo (VIH+ vs. VIH–)



ESKD
(enfermedad renal terminal)

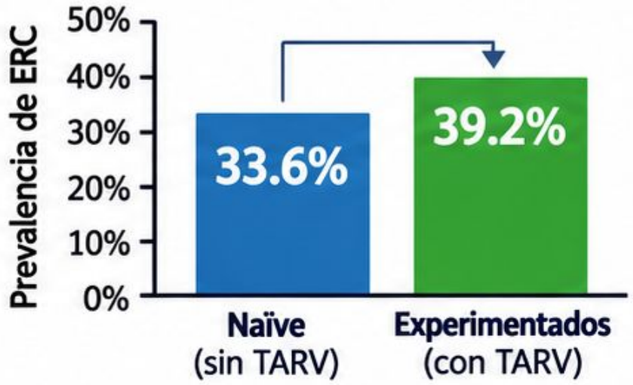
5 veces mayor
en personas con VIH
(6.7 por 10,000 personas-año).



Albuminuria
(>30 mg/día)

2 a 5 veces más alta
en pacientes seropositivos que en la población general.

Pacientes Experimentados vs. Naïve



Mayor prevalencia de ERC en expuestos a TARV (39.2% vs. 33.6%)

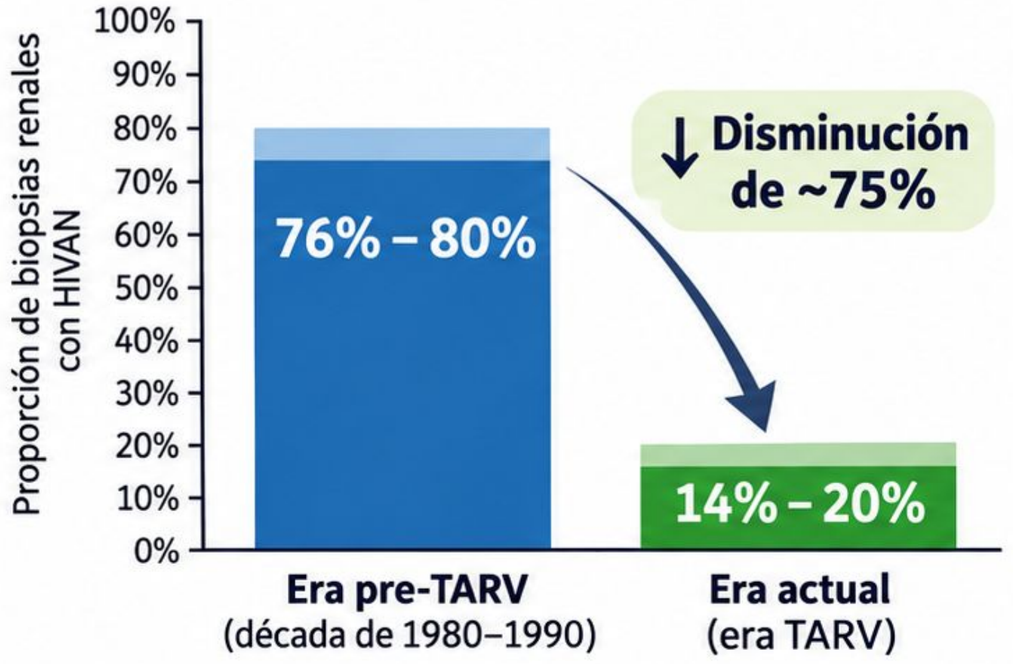
debido a la duración de la infección, envejecimiento y nefrotoxicidad farmacológica acumulativa.

Cervantes & Atta (Current HIV/AIDS Reports, 2023). Asmelash & Nigatie (Frontiers in Medicine, 2024). Leung et al. (BMC Infectious Diseases, 2025)

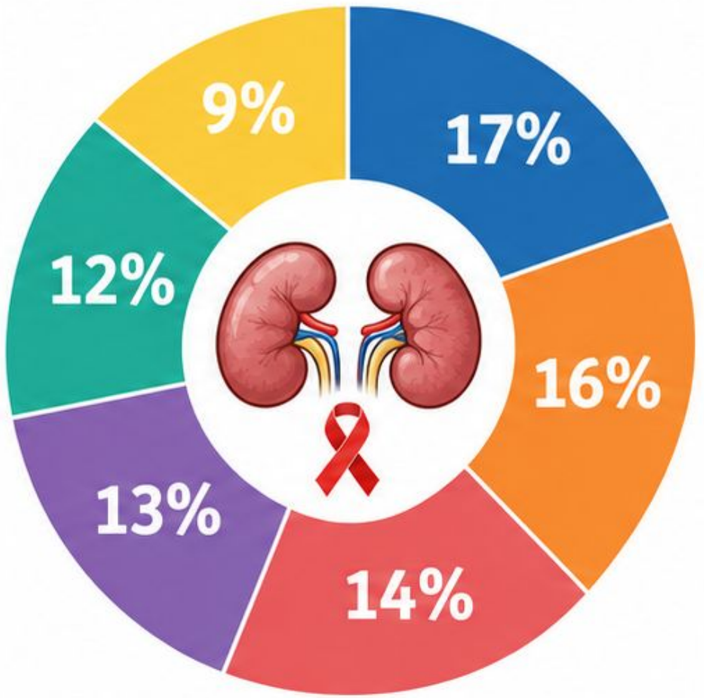
Epidemiología de las Biopsias Renales en Pacientes con VIH

Caída Drástica de la HIVAN

La Nefropatía Asociada al VIH (HIVAN) ha disminuido marcadamente en la era del tratamiento antirretroviral (TARV)



Distribución Actual de Biopsias Renales en VIH



- Enfermedad por Inmunocomplejos (HIVICK): **17%**
- Nefropatía Diabética: **16%**
- HIVAN Clásica: **14%**
- Nefrotoxicidad por Tenofovir (TDF): **13%**
- Glomeruloesclerosis Focal y Segmentaria (GEFS NOS): **12%**
- Arterioangioesclerosis / Esclerosis Global: **9%**

Asmelash & Nigatie (Frontiers in Medicine, 2024).

Factores de riesgo independientes de progresión a ERC en personas con VIH

Inmunológicos / Virológicos

Carga viral no suprimida + CD4 <200 células/µL

Incrementan el riesgo de ERC de **1.4 a 2.7 veces**

Coinfecciones

VHC

La coinfección por el Virus de la Hepatitis C (VHC) eleva el riesgo de progresión a ERC entre

1.64 y 3 veces

Comorbilidades Tradicionales

Diabetes mellitus

Riesgo de ERC: **1.5 – 2.6 veces**

Hipertensión arterial

Riesgo de ERC: **1.4 – 3.5 veces**

Genética: Variantes de *APOL1* y Riesgo de HIVAN

APOL1

Portar **2 alelos** de riesgo de *APOL1* incrementa el riesgo de HIVAN

29 veces en afroamericanos

89 veces en sudafricanos

En ausencia de TARV, los portadores de 2 alelos de riesgo tienen un

50%

de riesgo acumulado de desarrollar HIVAN a lo largo de su vida.

Rivera et al. (Glomerular Diseases, 2023), Cervantes & Atta (Current HIV/AIDS Reports, 2023) y Core Curriculum (Am J Kidney Dis, 2024)

Etiología de la enfermedad renal en personas con VIH

Lesión Renal Aguda (LRA)

Azotemia prerrenal

Necrosis tubular aguda
- Rabdomiólisis
- Lesión renal aguda asociada a terapia antirretroviral

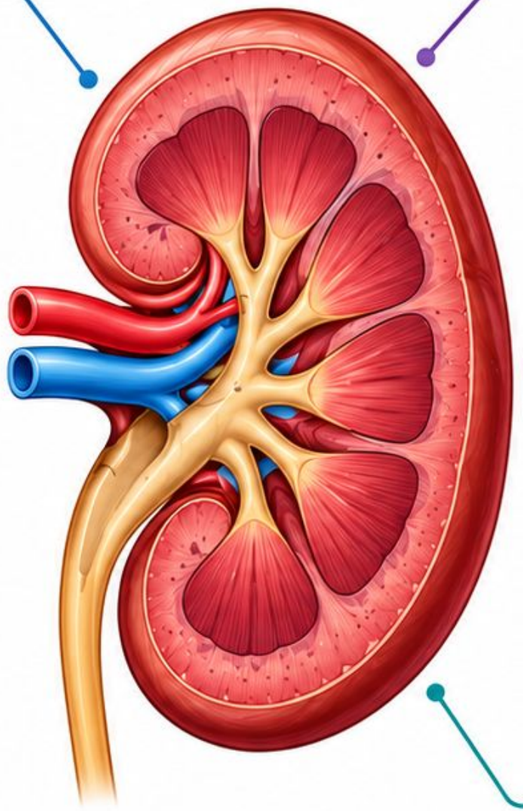
Nefritis tubulointersticial
- Síndrome de reconstitución inmune

Nefropatía asociada al VIH

Enfermedad renal por inmunocomplejos del VIH
- Nefropatía IgA
- Glomerulonefritis postinfecciosa
- Glomerulonefritis lúpica-like
- Glomerulonefritis membranoproliferativa
- Glomerulonefritis crioglobulinémica

Microangiopatías trombóticas

Obstrucción del tracto urinario
- Obstrucción del cuello vesical
- Obstrucción ureteral



Enfermedad Renal Crónica (ERC)

Nefropatía asociada al VIH

Enfermedad renal por inmunocomplejos del VIH

Enfermedad renal crónica asociada a terapia antirretroviral

Enfermedad renal tubulointersticial
- Síndrome de linfocitosis infiltrativa difusa

Infecciones Oportunistas del Parénquima Renal

Infecciones virales
- Citomegalovirus, Parvovirus, Herpes simple

Infecciones fúngicas

Infecciones micobacterianas
- Típicas y atípicas

Mycoplasma

Microsporidia

Pielonefritis bacteriana

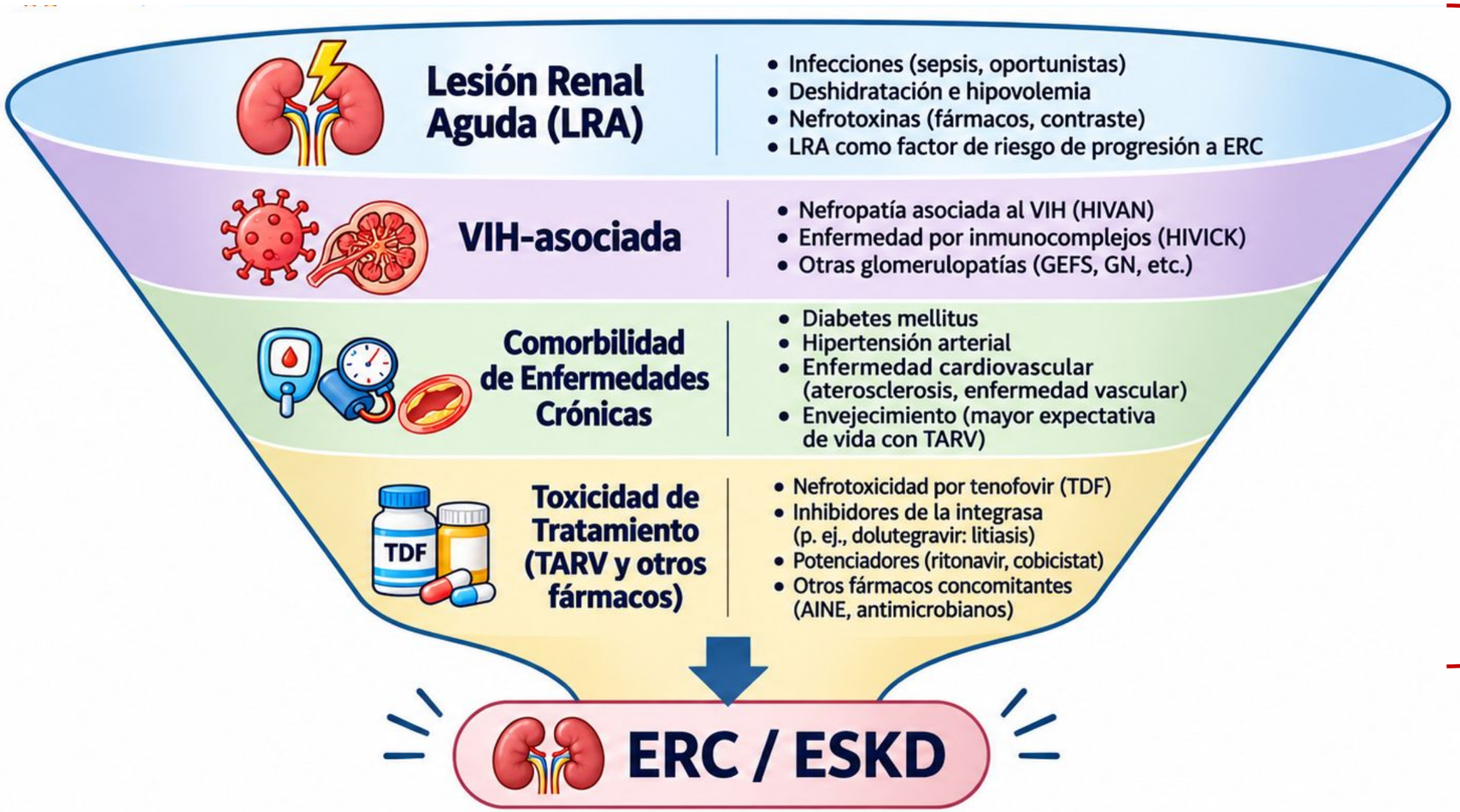
Lesiones Infiltrativas del Riñón

Linfoma

Sarcoma de Kaposi

n engl j med 377;24 nejm.org December 14, 2017

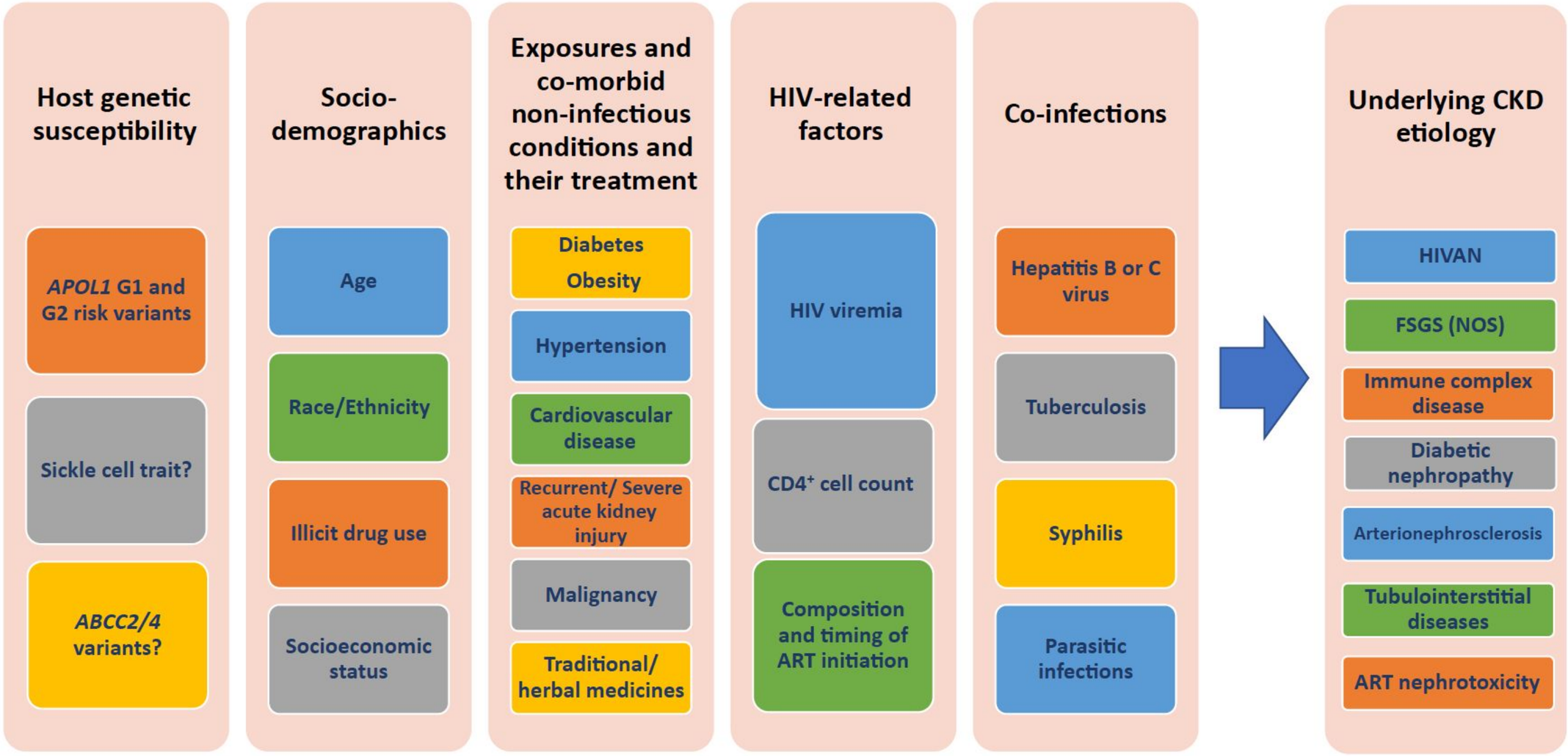
Espectro de enfermedad renal en VIH



Multifactorial

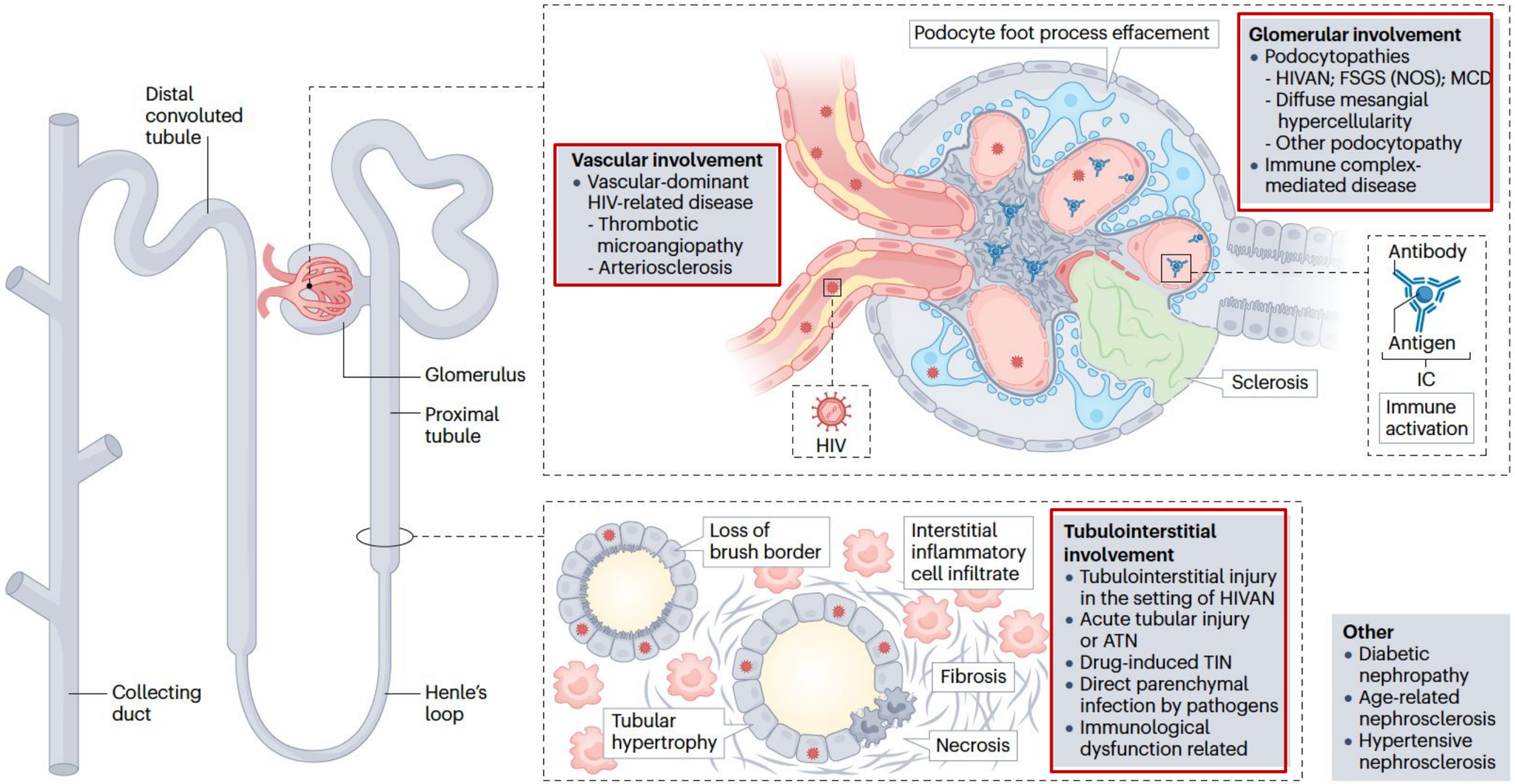
Rivera et al. (Glomerular Diseases, 2023), Cervantes & Atta (Current HIV/AIDS Reports, 2023) y Core Curriculum (Am J Kidney Dis, 2024)

Espectro de enfermedad renal en VIH



Rivera et al. (Glomerular Diseases, 2023), Cervantes & Atta (Current HIV/AIDS Reports, 2023) y Core Curriculum (Am J Kidney Dis, 2024)

Clasificación patológica de enfermedad renal en personas con VIH



Diana NE, Naicker S. The changing landscape of HIV-associated kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2024;20:330–346. doi:10.1038/s41581-023-00801-1.

Compartimento glomerular:
Podocitopatías: Nefropatía asociada a VIH (HIVAN)

Descrita en 1984 en ciudades de EEUU

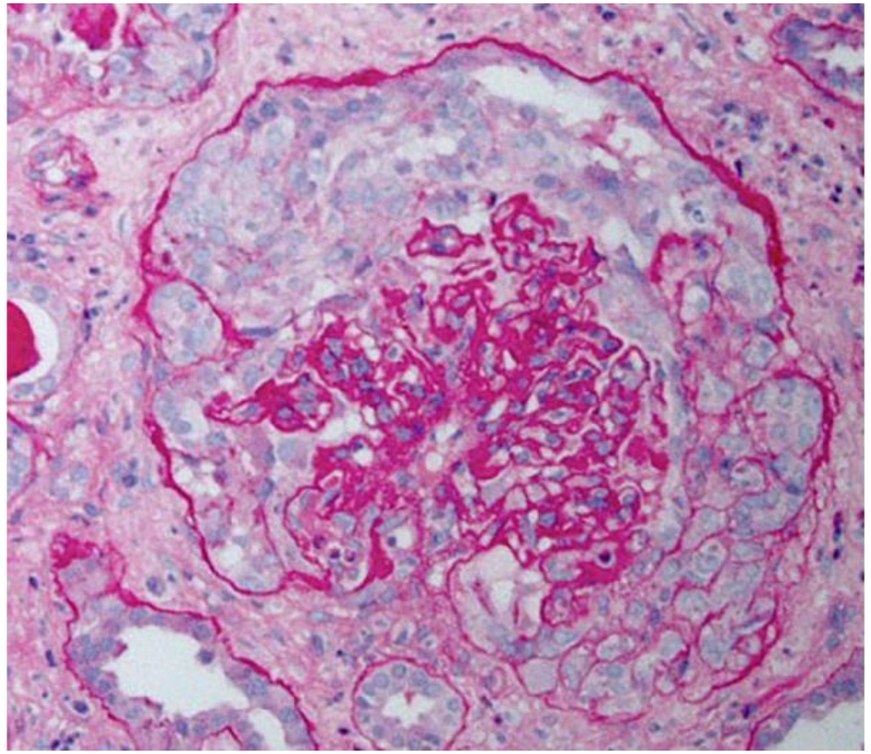
TAARV ha disminuido su incidencia

Clínica:

- Síndrome nefrótico + deterioro rápido de la TFG
- Con TARV proteinurias menores y lento progreso de ERC

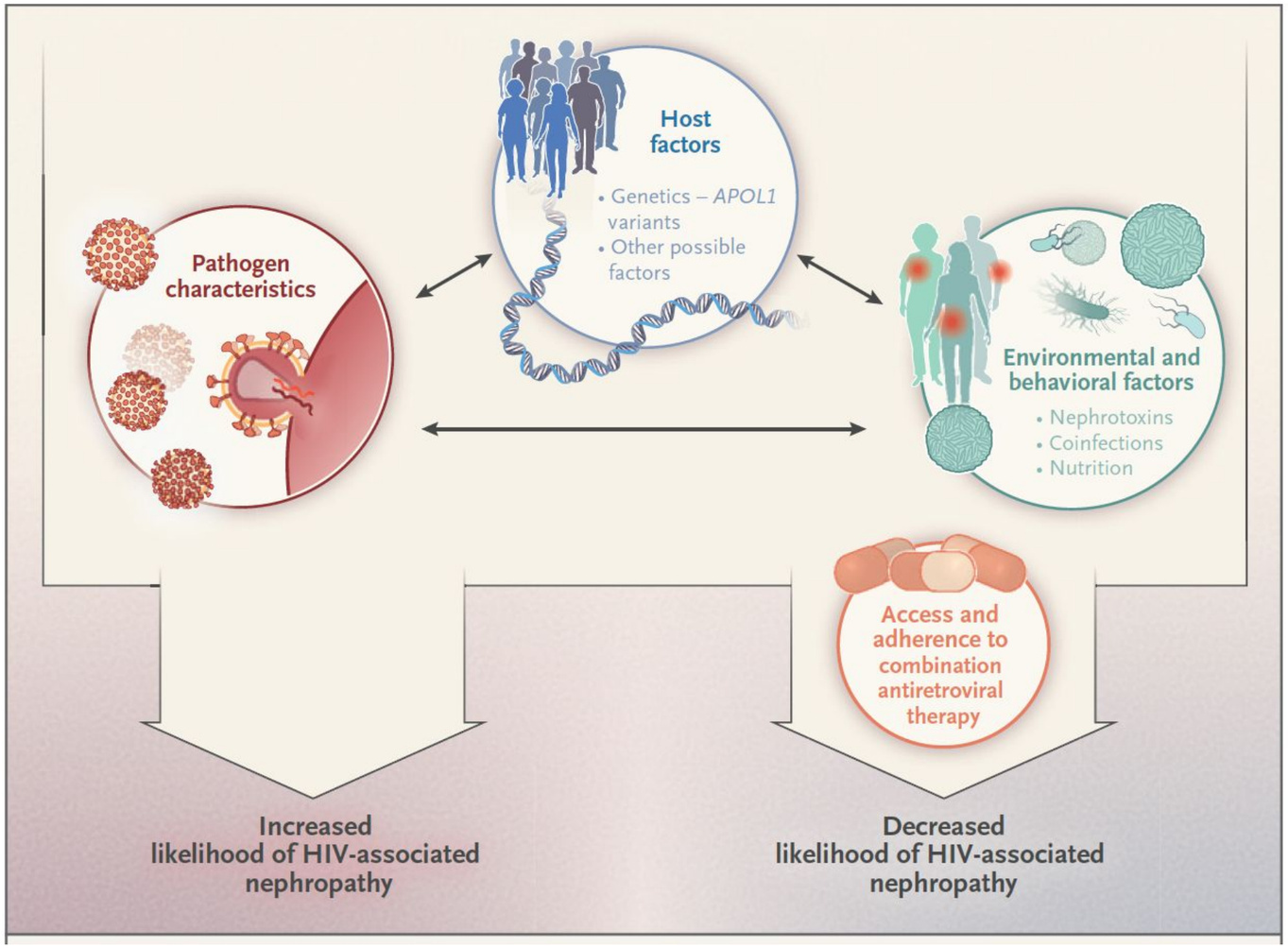
Patología:

- FSGS colapsante
- Borramiento de predícelos de los podocitos
- Ausencia de depósitos inmunes.



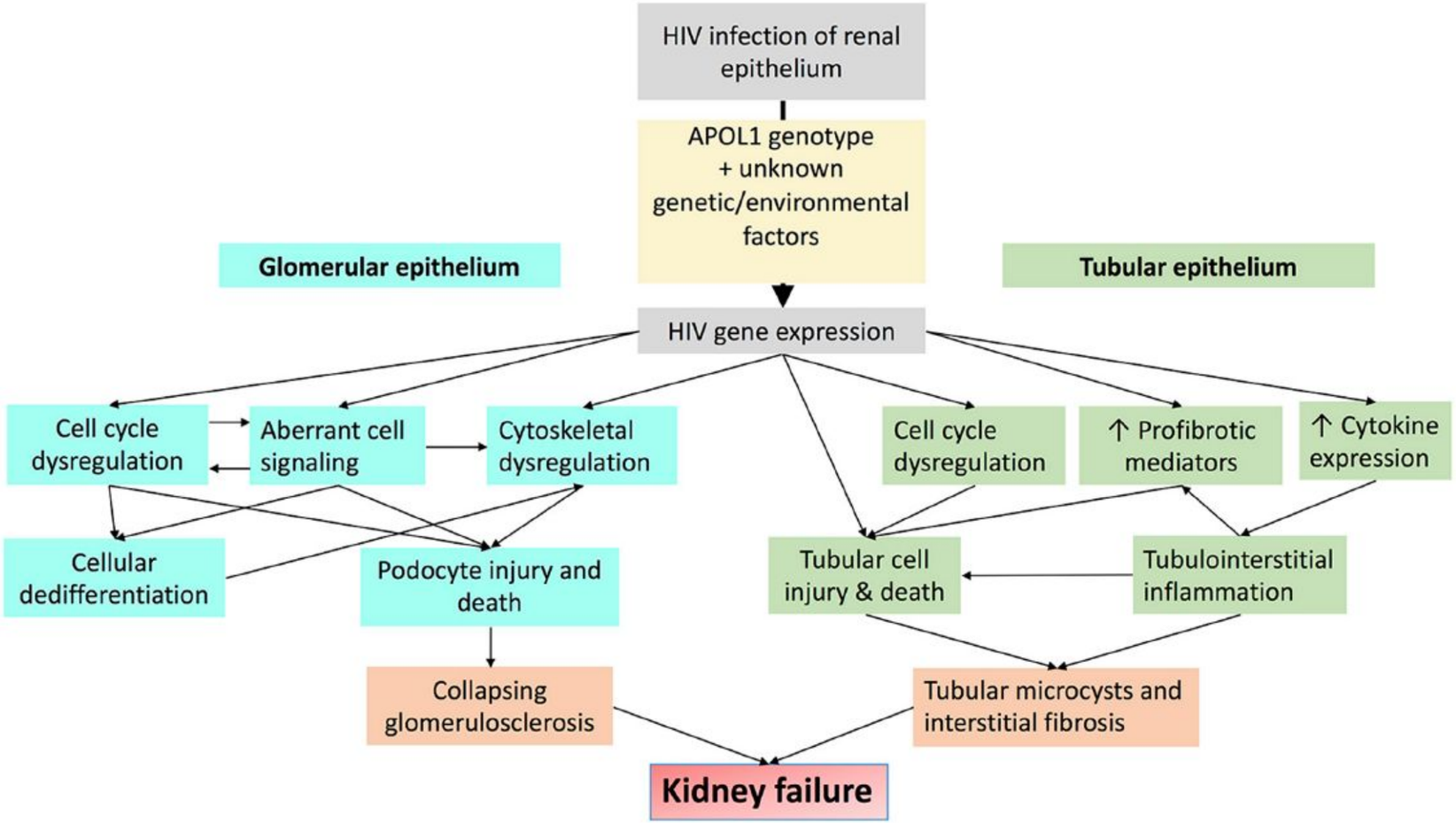
Rednor SJ and Ross MJ (2018) Molecular Mechanisms of Injury in HIV-Associated Nephropathy. Front. Med. 5:177. doi: 10.3389/fmed.2018.00177

Podocitopatías: Nefropatía asociada a VIH (HIVAN)



n engl j med 377;24 nejm.org December 14, 2017

Podocitopatías: Nefropatía asociada a VIH (HIVAN)



Rednor SJ and Ross MJ (2018) Molecular Mechanisms of Injury in HIV-Associated Nephropathy. Front. Med. 5:177. doi: 10.3389/fmed.2018.00177

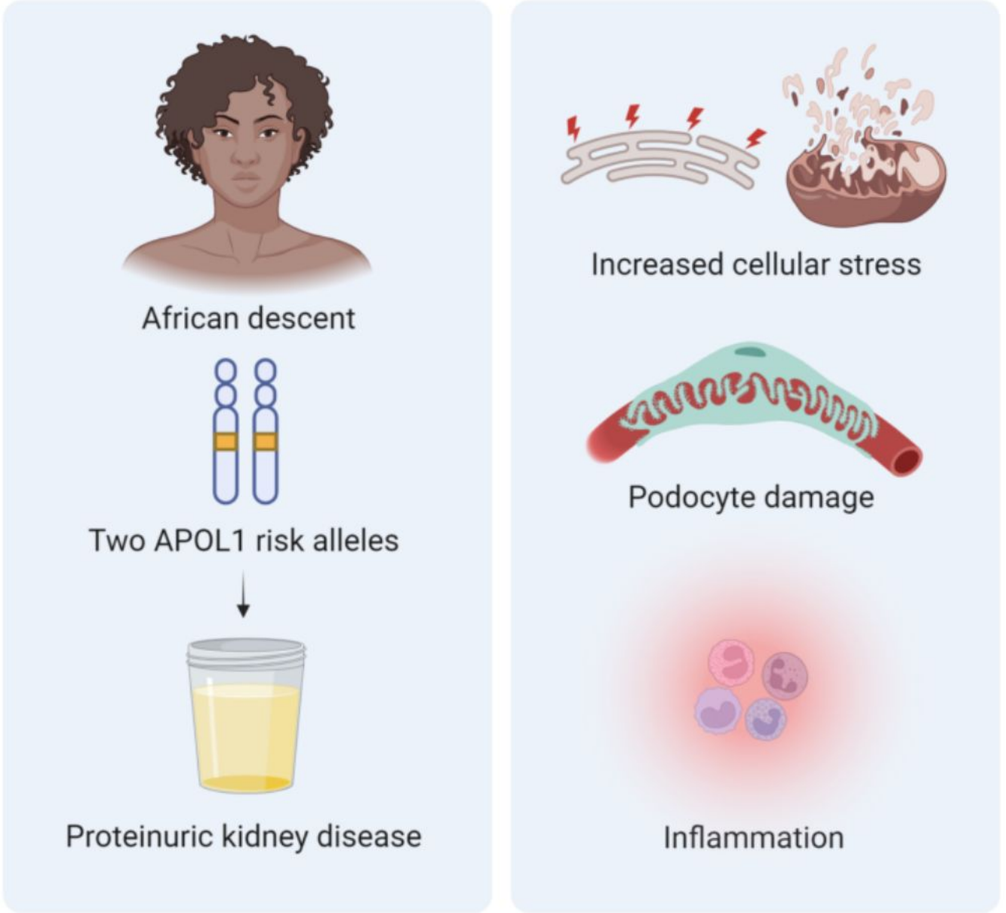
Podocitopatías: Nefropatía asociada a VIH (HIVAN)
Susceptibilidad genética (APOL1) y disparidad racial

Riesgo relativo de HIVAN: 29 veces mayor en afroamericanos y 89 veces mayor en sudafricanos.

Variantes de riesgo en el cromosoma 22q12: Alelos G1 (mutaciones missense) y G2 (deleción de 6 pb) en el gen APOL1.

Mecanismo evolutivo de selección frente a la tripanosomiasis africana (Trypanosoma brucei).

Modelo del "Segundo Golpe" (Second-Hit): La expresión de interferón estimulada por el VIH desenmascara la citotoxicidad podocitaria de APOL1.



Rednor SJ and Ross MJ (2018) Molecular Mechanisms of Injury in HIV-Associated Nephropathy. Front. Med. 5:177. doi: 10.3389/fmed.2018.00177

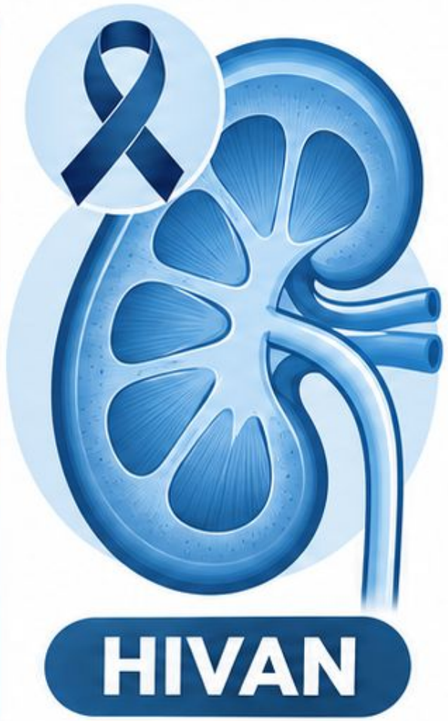
TRATAMIENTO HIVAN

Terapia antirretroviral (TAR)

Iniciar TAR en todos los pacientes con enfermedad renal asociada al VIH, independientemente del recuento de CD4.

Justificación: el riñón actúa como reservorio de ácidos nucleicos del VIH y la replicación viral contribuye al daño renal.

Evidencia: no hay ensayos aleatorizados específicos; sin embargo, estudios de cohortes y retrospectivos muestran creatinina estabilizada y mayor supervivencia sin diálisis con TAR adherente.



Bloqueo del sistema renina-angiotensina

IECA/ ARA-II

- Recomendado como terapia coadyuvante.
- Reduce la proteinuria y ralentiza la fibrosis (evidencia de modelos animales y datos observacionales).

Glucocorticoides

- **Decisión individualizada** (KDIGO), con balance riesgo-beneficio a largo plazo incierto.

Sugerencia HIV Medicine Association/IDSA:
Añadir prednisona 1 mg/kg/día (máx. 80 mg/día) por hasta 2 meses, con retirada gradual de 2 a 4 meses, si la función renal no mejora con IECA/ARA-II + TAR, especialmente en presencia de inflamación tubulointersticial densa en la biopsia.

- **Evidencia:** TAR + glucocorticoides + IECA/ARA-II aumenta la TFG y reduce la inflamación intersticial, pero incrementa el riesgo de infecciones y la mortalidad por todas las causas.

Wearne et al., “The effects of add-on corticosteroids on renal outcomes in patients with biopsy proven HIV associated nephropathy: a single centre study from South Africa” (2019)
KDIGO Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4 Suppl):S1–S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021.

Otras podocitopatías

En contraste con HIVAN, la FSGS (NOS) ha aumentado su incidencia (4% pre-TAARV 15% post TAARV)

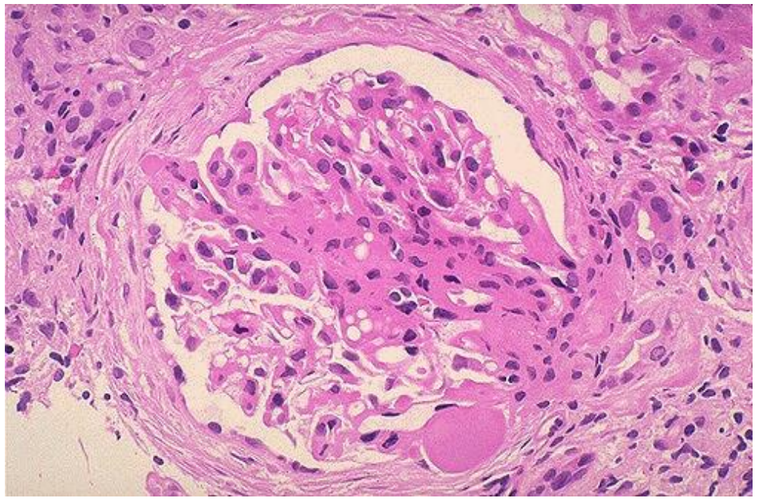
Clínica de proteinuria, síndrome nefrótico, usualmente edades mayores y con C.V. indetectable

Causas:

Puede representar un HIVAN atenuado por TAARV

Coinfecciones (parvovirus, CMV, Virus BK)

Causas adaptativas (HTA, diabetes, obesidad)



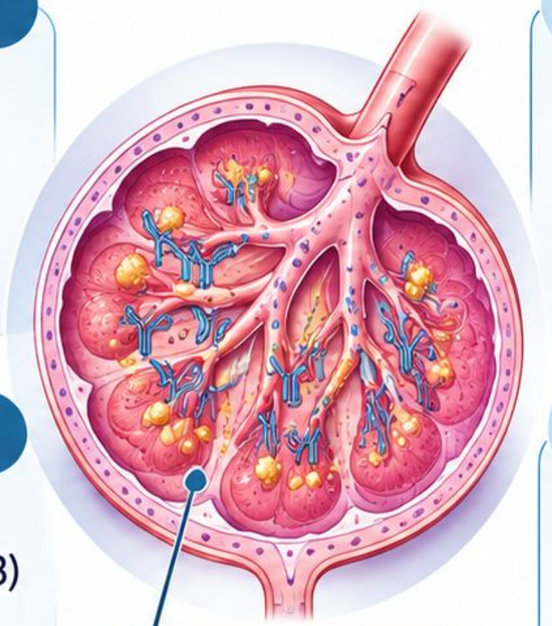
Compartimento glomerular: Enfermedad Renal por Inmunocomplejos Asociada al VIH

Prevalencia

Representa entre el **17% y el 32%** de las biopsias en la era TARV.

Patogenia

Depósito de complejos inmunes (IgG, IgA, IgM, C3) con anticuerpos dirigidos contra antígenos virales (p24, gp120, gp41) u otros antígenos virus/bacterias.



Complejos inmunes (IgG, IgA, IgM, C3)

Espectro histológico



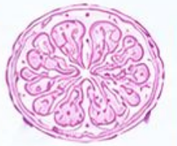
Nefropatía por IgA



Glomerulonefritis tipo lupus (sin lupus sistémico)



Glomerulonefritis membranoproliferativa



Nefropatía membranosa



Glomerulonefritis postinfecciosa

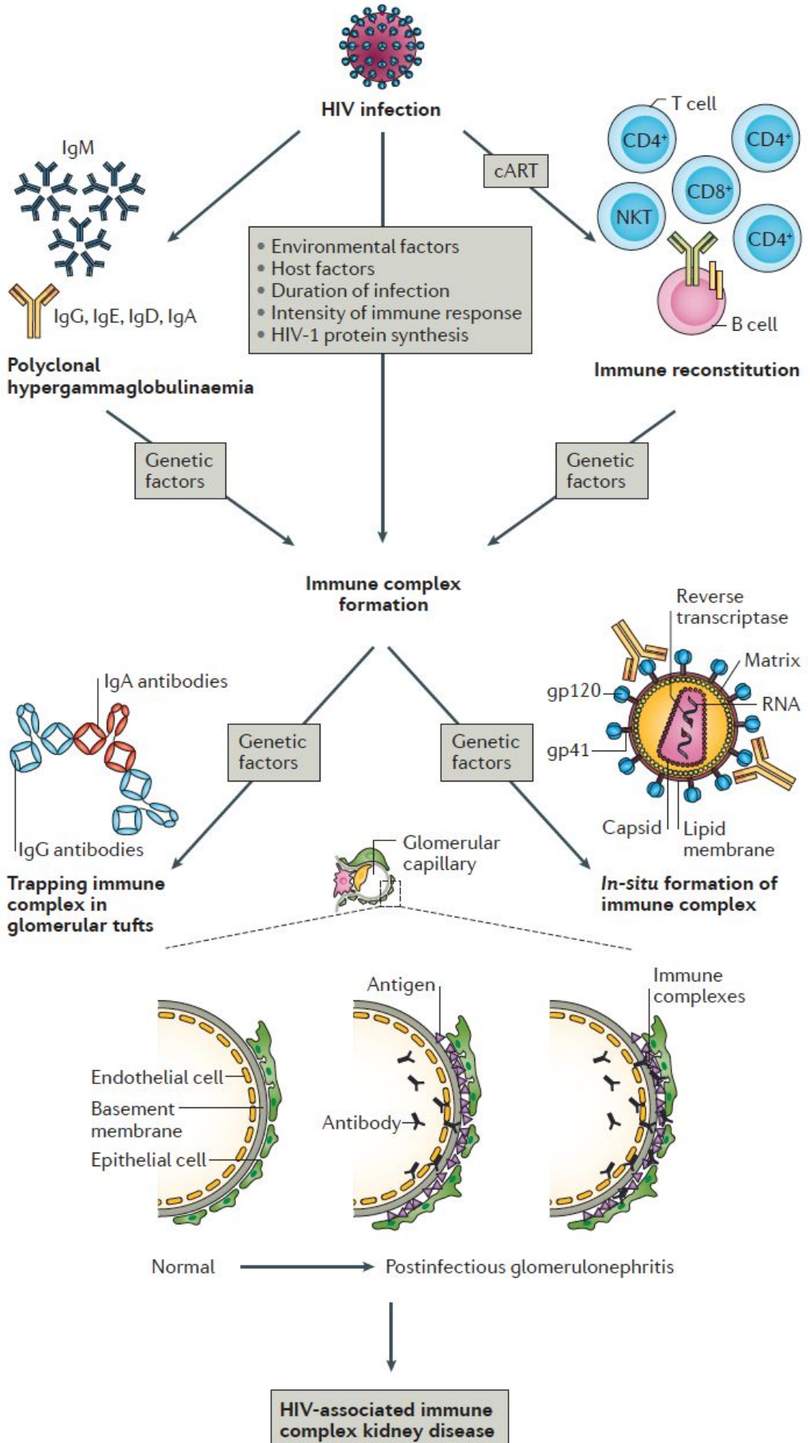
Diferencias clínicas (vs. HIVAN)

- Sin restricción étnica.
- Niveles de CD4 más elevados.
- Menor tasa de progresión a fallo renal (30% vs 82% en HIVAN).
- Proteinuria subnefrótica.
- Hipocomplementemia.

Nobakht E, Cohen SD, Rosenberg AZ, Kimmel PL. HIV-associated immune complex kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2016;12(5):291–300. doi:10.1038/nrneph.2015.216.

Enfermedad Renal por Inmunocomplejos Asociada al VIH

Fisiopatología



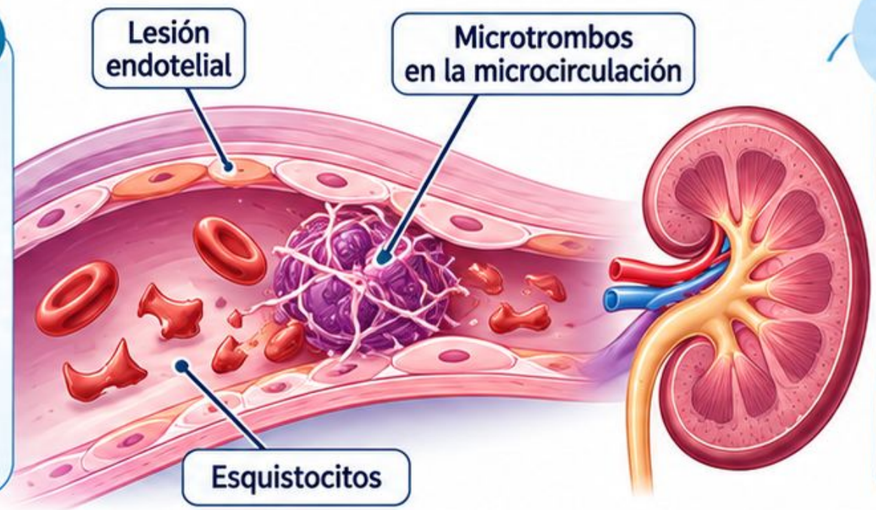
Nobakht E, Cohen SD, Rosenberg AZ, Kimmel PL. HIV-associated immune complex kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2016;12(5):291–300. doi:10.1038/nrneph.2015.216.

Compartimento vascular: Microangiopatía trombótica

Patogenia

Efectos citopáticos del VIH que desencadenan injuria endotelial, llevando a la MAT.

Coexistencia de comorbilidades (infecciones oportunistas, TARV y malignidad) contribuyen a la patogenia de la MAT.



Clínica

- Trombocitopenia.
- Anemia hemolítica no autoinmune.
- **Esquistocitos** en frotis de sangre periférica.
- **Uroanálisis** con hematuria y proteinuria.
- Asociado a **carga viral (CV) alta** y recuentos de **CD4 bajos.**

Tratamiento

TARV y plasmaferesis.

Eculizumab (anticuerpo monoclonal contra C5) se ha mostrado efectivo en aquellos refractarios a plasmaferesis.

No hay ensayos clínicos controlados; la inmunosupresión en MAT refractaria debe considerarse evaluando riesgos y beneficios.

n engl j med 377;24 nejm.org December 14, 2017

Compartimento tubulointersticial: Injuria renal túbulo-intersticial inducida por fármacos

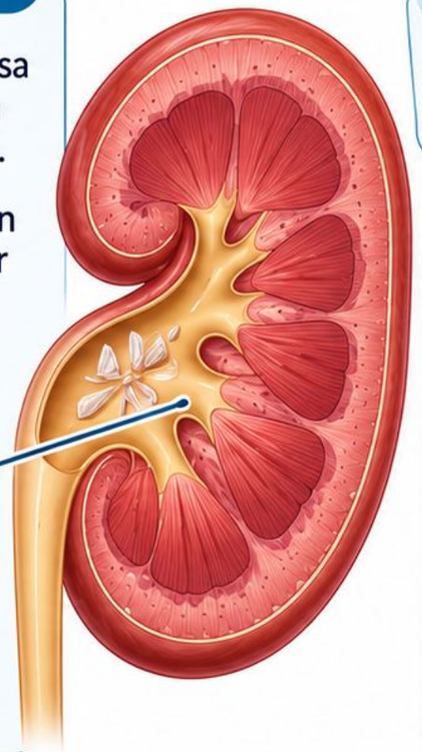
Indinavir y Atazanavir

Mecanismo

- Los inhibidores de la proteasa **indinavir** y **atazanavir** son insolubles en orina alcalina.
- Favorecen la cristaluria y, en ocasiones, la nefropatía por cristales.



Cristaluria (indinavir/atazanavir)

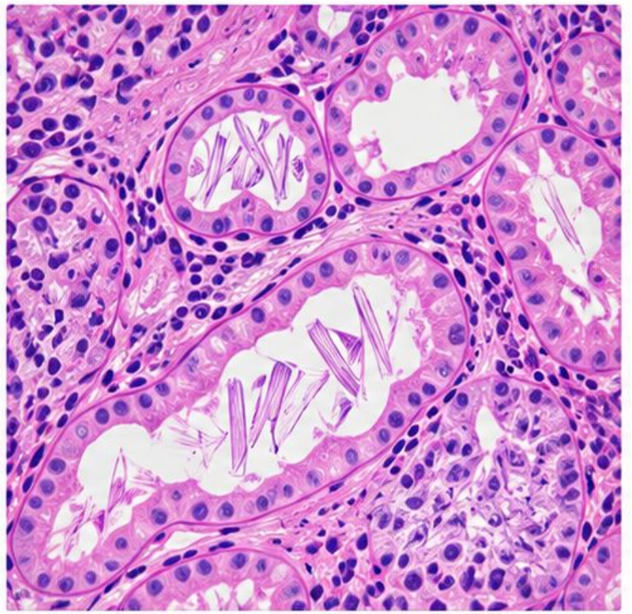


Diagnóstico

- Se confirma mediante **biopsia renal.**

Tratamiento

- Modificar el régimen antirretroviral, dado que casi siempre existen regímenes alternativos disponibles.
- Se han utilizado **glucocorticoides** en estudios no controlados para tratar la nefritis intersticial asociada, pero los resultados han sido inconsistentes.



Nefropatía por cristales

Cristales intratubulares con reacción inflamatoria intersticial (H&E, 400×).

n engl j med 377;24 nejm.org December 14, 2017

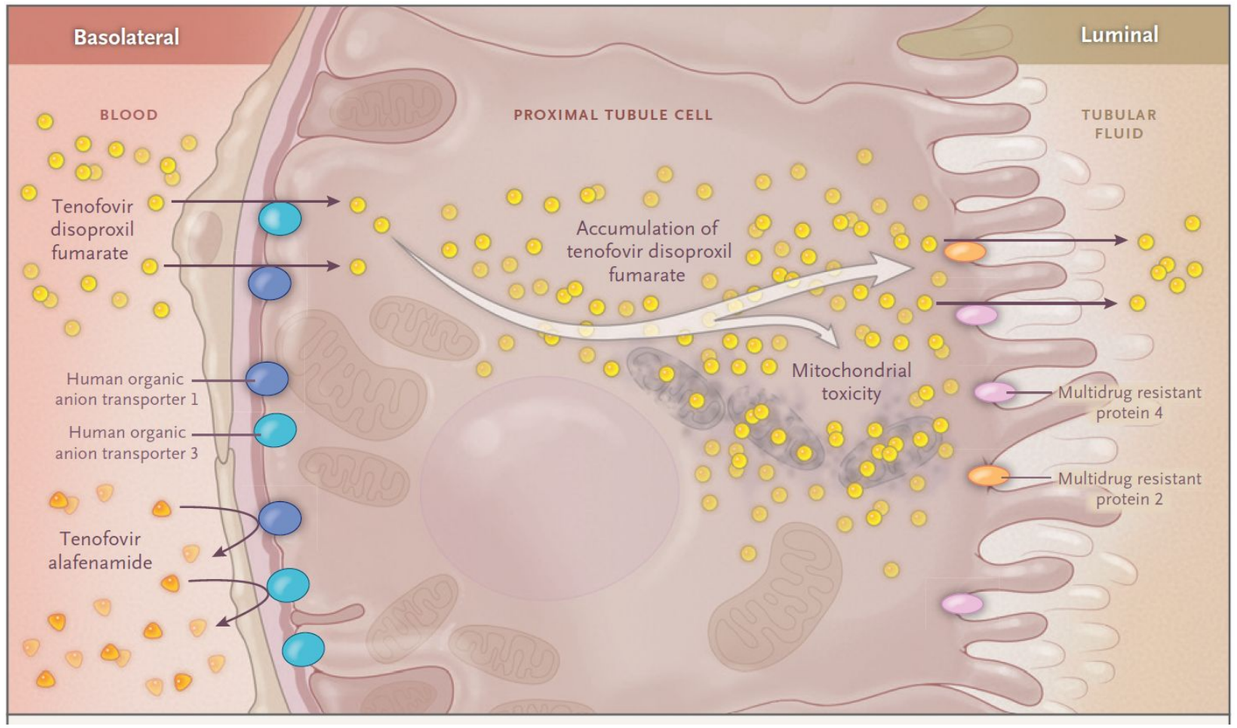
Compartimento tubulointersticial: Injuria renal túbulo-intersticial inducida por fármacos

Mecanismo de transporte: Entrada a la célula tubular proximal por OAT1/OAT3 y eflujo luminal por MRP2/MRP4.

Patogenia intracelular: Depleción del ADN mitocondrial por inhibición de la ADN polimerasa gamma, megamitocondrias en microscopía electrónica.

Clínica (1-2% de los casos): Tubulopatía proximal y Síndrome de Fanconi (proteinuria no nefrótica tubular, glucosuria euglicémica, hipofosfatemia, acidosis tubular).

Interacciones: Los inhibidores de proteasa potenciados (con ritonavir o cobicistat) aumentan la acumulación tubular de tenofovir al bloquear los transportadores de eflujo.



Tenofovir alafenamida

1. Ventaja Farmacocinética

TAF es un profármaco **más estable en plasma.**

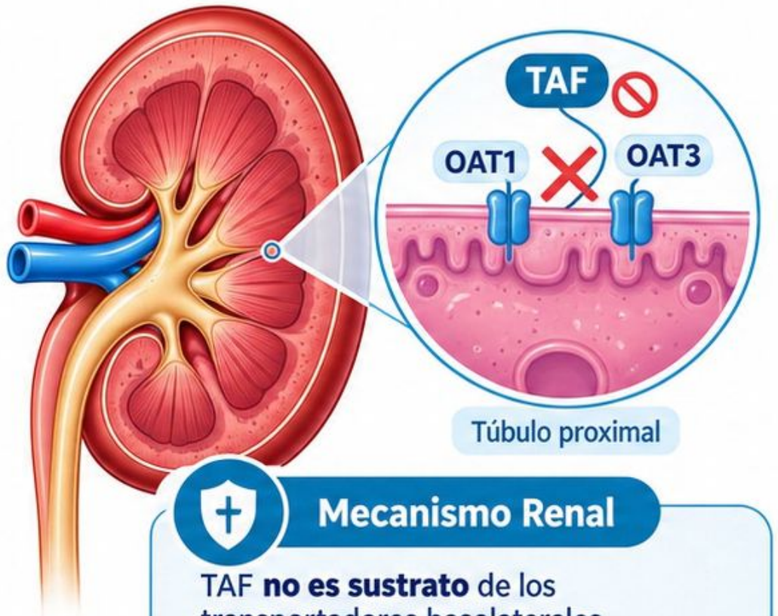
A una dosis de **25 mg** logra concentraciones del metabolito activo tenofovir difosfato **más altas en células mononucleares...**

...mientras reduce los niveles plasmáticos de tenofovir libre en un **86%** en comparación con TDF (300 mg).

TAF 25 mg

Concentración de TFV-DP en células mononucleares

86% TFV plasmático (libre) vs TDF (300 mg)



Mecanismo Renal

TAF **no es sustrato** de los transportadores basolaterales **OAT1** y **OAT3**, lo que impide su acumulación selectiva en las células tubulares proximales y elimina la toxicidad mitocondrial tubular.

3. Evidencia de Reversibilidad

Los estudios de sustitución de **TDF a TAF** demuestran una rápida disminución de:

- **Proteinuria de bajo peso molecular**
- **Estabilización de la TFGe**
- **Reversión parcial del daño tubular proximal**

TDF (300 mg) → **TAF** (25 mg)

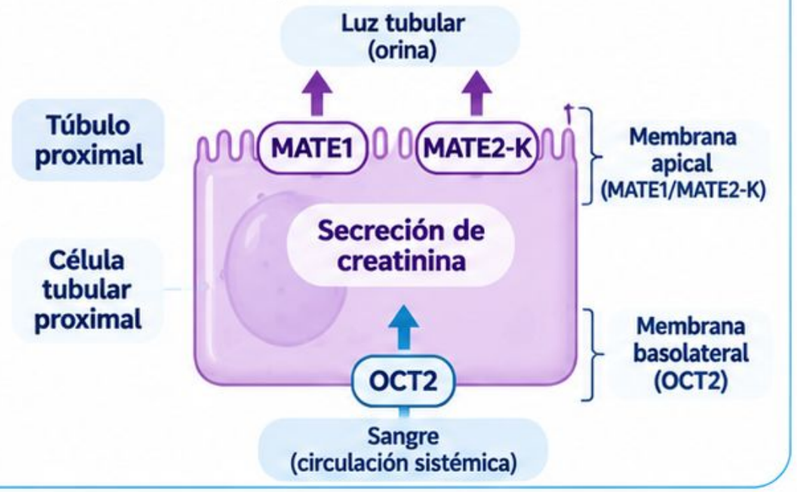
TAF ofrece un mejor perfil de seguridad renal que TDF, al lograr mayor eficacia antiviral y menor exposición sistémica al tenofovir.

n engl j med 377;24 nejm.org December 14, 2017

Pseudo-elevación de Creatinina (Inhibición de Secreción Tubular)

Fisiología Renal

Cerca del **10–20%** de la creatinina sérica se elimina mediante secreción tubular activa en el túbulo proximal, usando el transportador de cationes orgánicos 2 (**OCT2**) en la membrana basolateral y los transportadores **MATE1/MATE2-K** en la membrana apical.



Fármacos implicados

Inhibidores de la Integrasa (INSTI)
Dolutegravir y Bictegravir (bloquean OCT2).

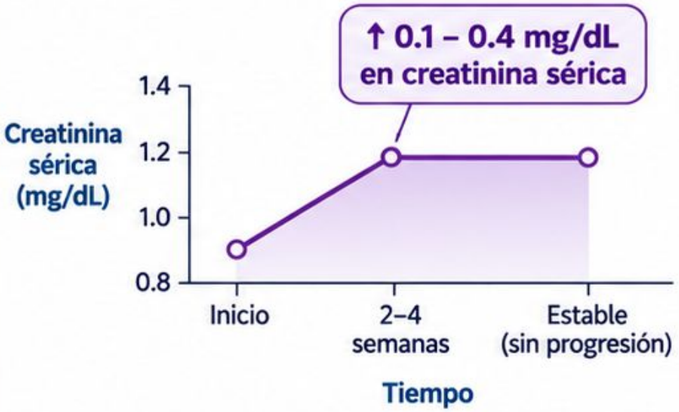
Inhibidores no nucleósidos
Rilpivirina.

Potenciadores farmacocinéticos
Cobicistat (bloquea MATE1) y **Ritonavir**.

Otros
Trimetoprim.

Efecto Clínico

Producen un incremento leve y **no** progresivo de la creatinina sérica **(0.1 a 0.4 mg/dL)** o una caída de TFGe de **10–15 mL/min** en las primeras **2–4 semanas** de tratamiento.



Mensaje Clave

No alteran la tasa de filtración glomerular real medida por inulina, iohexol o cistatina C.
No requiere la suspensión del esquema antirretroviral.

n engl j med 377;24 nejm.org December 14, 2017

Otras causas de enfermedad renal crónica en VIH

Terapia antirretroviral (TARV) prolongada

Aumenta la **expectativa de vida.**[2,3,5]

Se asocia con **mayor riesgo de síndrome metabólico, diabetes mellitus e hipertensión.**[69]

Resultado: mayor prevalencia de **comorbilidades crónicas** asociadas a enfermedad **renal**, tanto en personas con VIH como en la población general.[11–14,51]

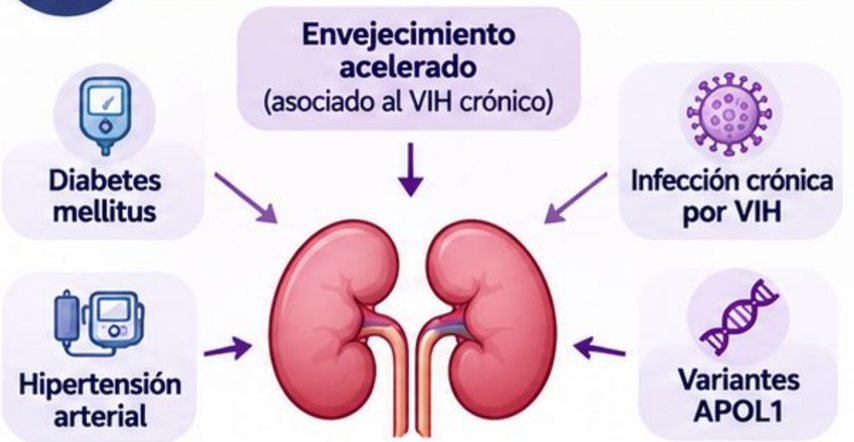
Enfermedades renales en aumento en personas con VIH

Los estudios de biopsias renales muestran un incremento en:

- **Nefropatía diabética.**
- **Arterione nefroesclerosis asociada a hipertensión.**[60]
- **Glomeruloesclerosis focal y segmentaria (no colapsante).**[60,71]

Este aumento se relaciona con una mayor supervivencia, que permite el desarrollo de estas nefropatías crónicas proteinúricas frecuentes.[60]

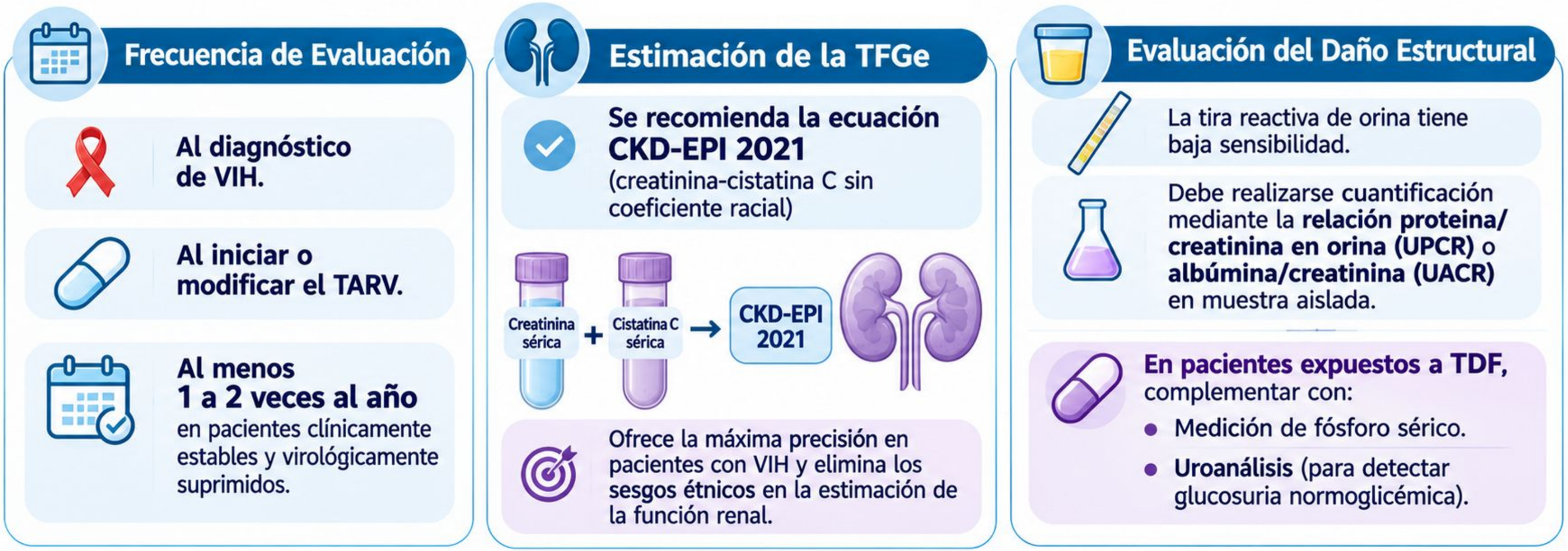
Factores que contribuyen



Estos factores pueden actuar de forma sinérgica, generando cambios glomerulares y vasculares que aumentan el riesgo de enfermedad renal, aunque se requieren más estudios para establecer una relación causal.

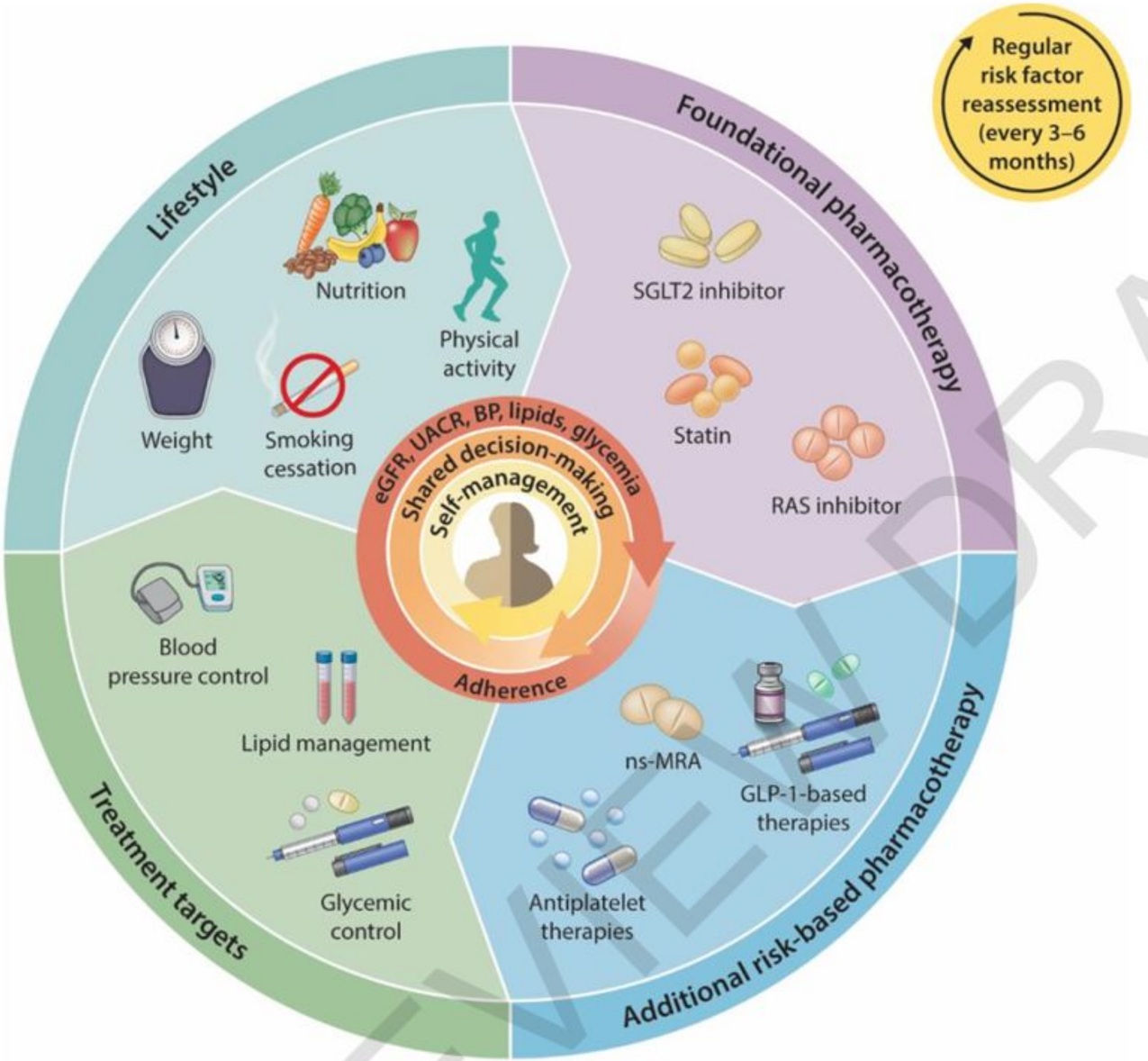
n engl j med 377;24 nejm.org December 14, 2017

Protocolo de tamizaje renal: IDSA/KDIGO



KDIGO Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4 Suppl):S1–S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021

TRATAMIENTO GENERAL EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA



Estratificación del Riesgo para TARV

Riesgo Bajo	
eGFR	>90
uPCR	<200
Edad	<50



Riesgo Alto	
eGFR	<70
uPCR	>500
Edad	>60
Coinfección por VHC, Inmunodeficiencia severa, Diabetes, Hipertensión	

Utilizar TARV Estándar según las guías locales.

EVITAR TARV Nefrotóxico. Requiere regímenes que no contengan Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF), Indinavir (IDV), Atazanavir (ATV) o Lopinavir (LPV).

CR Swanepoel et al.: Kidney disease and HIV: a KDIGO conference report

Gemini Notebook

Monitoreo de la enfermedad renal crónica en VIH

Riesgo bajo de ERC

- Evaluación **anual** durante el seguimiento (si está clínicamente estable y con supresión virológica).
- Antes y 1 mes después de modificar el tratamiento antirretroviral (TARV).
- Estimación de la TFG (TFGe).
- Evaluación de **proteinuria** (p. ej., relación proteína/creatinina o albúmina/creatinina).

1 vez año

Riesgo alto de ERC

- Evaluación **cada 6 meses** durante el seguimiento (si está clínicamente estable y con supresión virológica).
- Antes y 1 mes después de modificar el TARV.
- Estimación de la TFGe.
- Evaluación de proteinuria.

2 veces año

En uso de TDF + ritonavir o cobicistat

- Evaluación **cada 6 meses** durante el seguimiento (y con mayor frecuencia si hay disminución de la TFGe o presencia de hipofosfatemia).
- Estimación de la TFGe.
- Evaluación de proteinuria.
- Fósforo sérico.
- Uroanálisis.
- Excreción fraccional de fosfato y proteinuria de bajo peso molecular en quienes se sospeche tubulopatía proximal.



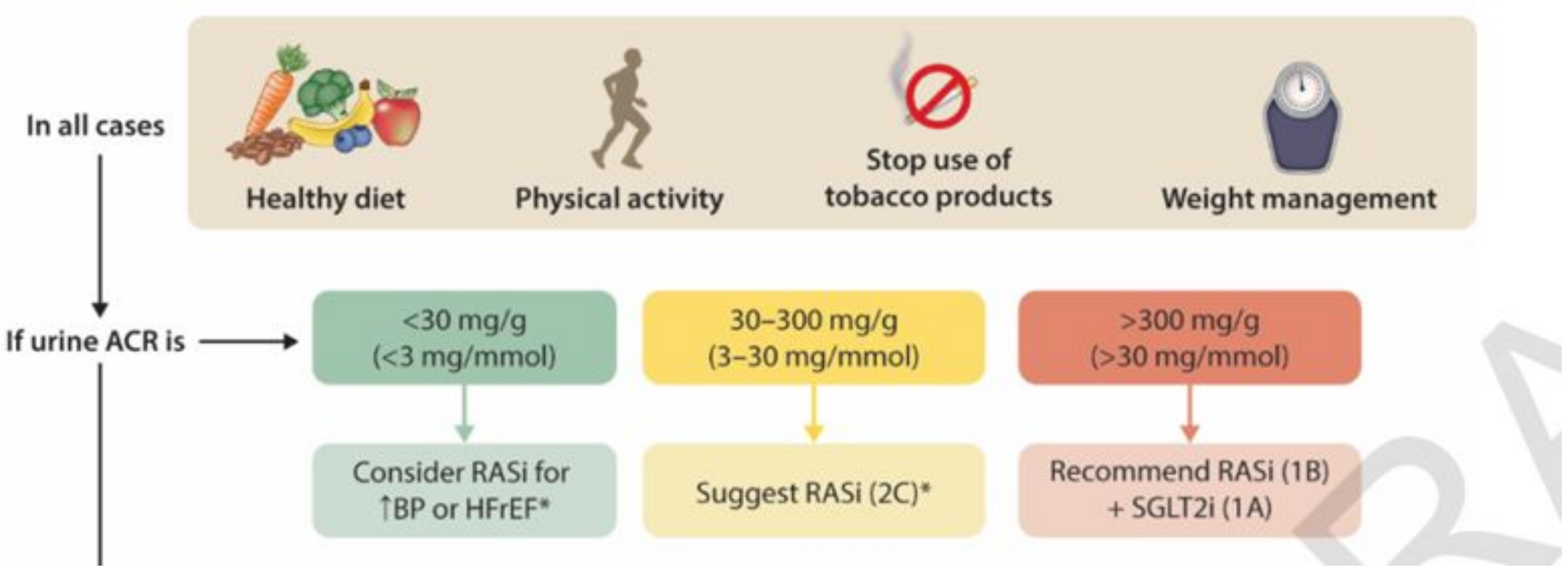
ERC establecida

- Seguir las guías KDIGO para el monitoreo de la ERC.

KDIGO

CR Swanepoel et al.: Kidney disease and HIV: a KDIGO conference report

TRATAMIENTO GENERAL EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA



¿Cuándo referir a Nefrología?

Criterios en VIH



Lesión renal aguda o enfermedad renal crónica (ERC) de causa no explicada.



Rápido deterioro de la función renal (<3–5 mL/min/año).



Proteinuria de novo o empeoramiento.



Hematuria inexplicable de origen glomerular, especialmente si se acompaña de proteinuria o hipertensión reciente.



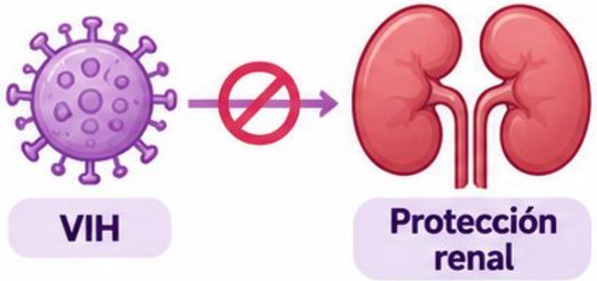
ERC G3b/G4 (TFGe <45 mL/min/1.73 m^2) para preparación de terapia de reemplazo renal (diálisis) o evaluación de trasplante renal.

CR Swanepoel et al.: Kidney disease and HIV: a KDIGO conference report

Estrategias de tratamiento y prevención renal

TARV Universal e Inmediato

Es la piedra angular del tratamiento; la supresión virológica previene el desarrollo de **HIVAN** y enlentece la progresión de la **ERC**.



Intervenciones Farmacológicas Renoprotectoras

Bloqueo del SRAA

Prescribir un **IECA** o **ARA-II** en todos los pacientes con confirmación de **HIVAN** o con albuminuria/proteinuria clínica **(UACR >300 mg/g)** con meta de **PA <130/80 mmHg.**

Inhibidores de SGLT2 (iSGLT2)

Su adición en **ERC** proteinúrica no diabética (como en la **GEFS**) demuestra ser una herramienta eficaz para reducir la hiperfiltración y enlentecer la caída del **eGFR.**

Criterios de Ajuste y Cambio de TARV

TFGe

Evitar **TDF** si la TFGe es **<60 mL/min/1.73 m².**

Sustituir **TDF** si se confirma una caída del **eGFR >25%** respecto al valor basal o ante la aparición de marcadores de tubulopatía proximal.

Kidney International (2018) 93, 545–559; https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.11.007

Terapia de reemplazo renal y trasplante renal

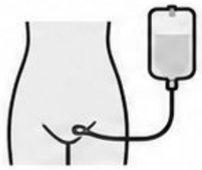
Diálisis

La supervivencia en hemodiálisis y diálisis peritoneal es **equiparable** a la de pacientes seronegativos.

La seropositividad para VIH no constituye una contraindicación para ninguna modalidad.



Hemodiálisis



Diálisis peritoneal

Trasplante Renal (Criterios de Selección)

Constituye el tratamiento de elección para el fallo renal terminal, ofreciendo una clara **ventaja en supervivencia** frente a la diálisis.

Requisitos

Supresión virológica indetectable (VIH-RNA indetectable **>6 meses**).

Recuento de CD4 **>200 células/µL.**

Ausencia de infecciones oportunistas activas.

Manejo Farmacológico Complejo

Ritonavir / Cobicistat ⊥ **CYP3A4 P-gp**

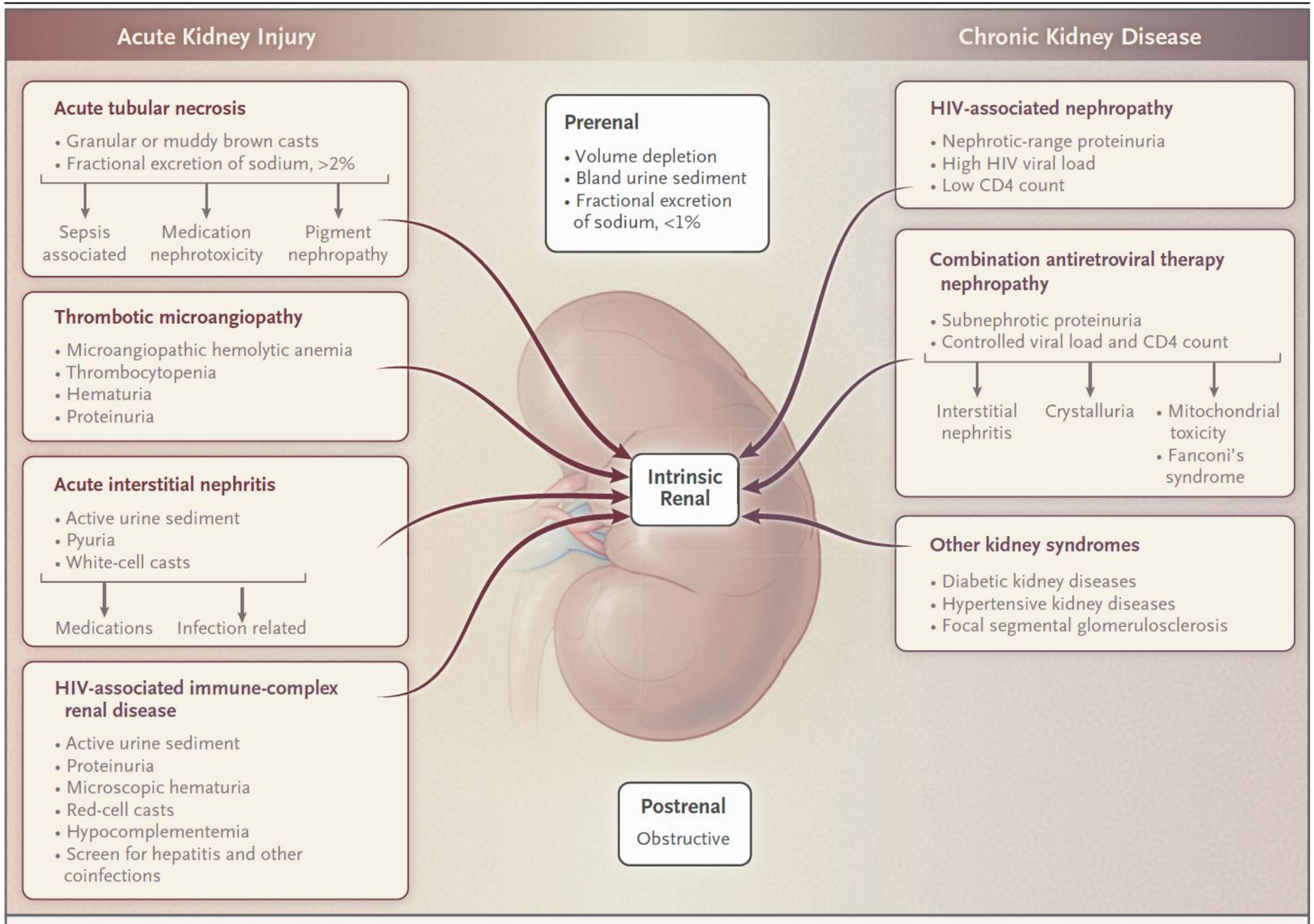
Inhibidores de proteasa (ritonavir/cobicistat) inhiben de forma potente al **CYP3A4** y **P-glicoproteína**, aumentando masivamente los niveles séricos de los inmunosupresores **(tacrolimus, ciclosporina).**

TARV (integrasa)

Se recomienda seleccionar esquemas **TARV libres de potenciadores (basados en integrasa)** post-trasplante para evitar fluctuaciones tóxicas o subterapéuticas de los anticalcineurínicos.

KDIGO Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int. 2021;100(4 Suppl):S1–S276. doi:10.1016/j.kint.2021.05.021

Evaluación de enfermedad renal en pacientes con VIH



n engl j med 377;24 nejm.org December 14, 2017

Conclusiones y Puntos Clave para la Práctica



Diagnóstico

La ERC en VIH es un espectro complejo. Ya no es solo HIVAN; anticipe patologías por envejecimiento, metabolismo y toxicidad por TARV.



Genética

La etnia y las variantes del gen APOL1 son determinantes patogénicos cruciales que aceleran la progresión del daño glomerular.



Evaluación

Reemplace la creatinina por Cistatina C para una TFG más precisa. La vigilancia de la proteinuria (uPCR) es innegociable.



Biopsia

Sigue siendo el estándar de oro irremplazable ante deterioro renal rápido o proteinuria severa inexplicable.



Tratamiento

El TARV temprano protege el riñón. Ajuste dosis meticulosamente; utilice IECA/ARA-II para protección hemodinámica.



Trasplante

El VIH bien controlado no es una contraindicación. La supervivencia del injerto y del paciente es excelente; anticipe y maneje las interacciones farmacológicas.

Gemini Notebook

GRACIAS

