

# Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH

Panel de Expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC).

José L. Górriz, Félix Gutiérrez, Joan C. Trullas, Piedad Arazo, José R. Arribas, Guillermina Barril, Miguel Cervero, Frederic Cofán, Pere Domingo, Vicente Estrada, Xavier Fulladosa, María J. Galindo, Silvia Gràcia, José A. Iribarren, Hernando Knobel, José López-Aldeguer, Fernando Lozano, Alberto Martínez-Castelao, Esteban Martínez, María A. Mazuecos, Celia Miralles, Rosario Montañés, Eugenia Negredo, Rosario Palacios, María J. Pérez-Elías, Joaquín Portilla, Manuel Praga, Carlos Quereda, Antonio Rivero, Juan M. Santamaría, José Sanz, Jesús Sanz, José M. Miró

## 1. INTRODUCCIÓN

## 2. METODOLOGÍA

## 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

- 3.1.1. Insuficiencia renal aguda
- 3.1.2. Enfermedad renal crónica
- 3.1.3. Nefrotoxicidad por fármacos antirretrovirales
- 3.1.4. Nefrotoxicidad por otros fármacos no antirretrovirales

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

- 3.2.1. Nefropatías glomerulares y vasculares
  - 3.2.1.1. Nefropatía asociada al VIH
  - 3.2.1.2. Glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos
  - 3.2.1.3. Nefropatía diabética y nefropatía hipertensiva
  - 3.2.1.4. Microangiopatía trombótica
  - 3.2.1.5. Hipertensión arterial maligna
- 3.2.2. Nefropatías tubulares e intersticiales
  - 3.2.2.1. Necrosis tubular aguda
  - 3.2.2.2. Nefropatías tubulares por fármacos
  - 3.2.2.3. Nefritis intersticial inmunoalérgica
  - 3.2.2.4. Nefropatía obstructiva intrarrenal por depósito de cristales
  - 3.2.2.5. Rabdomiólisis
- 3.2.3. Insuficiencia renal crónica inespecífica

## 4. EVALUACIÓN 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
- 4.2. La medida del cociente proteína/creatinina y/o albúmina/creatinina en la primera orina de la mañana
- 4.3. El estudio del sedimento urinario
- 4.4. Evaluación de la función tubular

## 5. ¿CON QUÉ PERIODICIDAD DEBE EFECTUARSE EL ESTUDIO RENAL BÁSICO?

## 6. INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL Y REMISIÓN A NEFROLOGÍA

- 6.1. Criterios de derivación a Nefrología

## 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
  - 7.1.2. Actitud ante el deterioro de la función renal
  - 7.1.3. Actitud ante la presencia de hematuria
  - 7.1.4. Actitud ante la presencia de proteinuria
- 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

# Sumario

---

- 7.2.1. Riesgo cardiovascular
- 7.2.2. Proteinuria
- 7.2.3. Hipertensión arterial
  - 7.2.3.1. Cifras objetivo de presión arterial
  - 7.2.3.2. Tratamiento no farmacológico
  - 7.2.3.3. Tratamiento farmacológico
    - 7.2.3.3.1. Grupo farmacológico que se ha de utilizar según la presencia de albuminuria/proteinuria
    - 7.2.3.3.2. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II en el tratamiento de la hipertensión arterial
    - 7.2.3.3.3. Precauciones en pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II
    - 7.2.3.3.4. Diuréticos
    - 7.2.3.3.5. Antagonistas de los canales del calcio
    - 7.2.3.3.6. Betabloqueantes
    - 7.2.3.3.7. Otros
- 7.2.4. Tabaquismo
- 7.2.5. Obesidad
- 7.2.6. Acidosis metabólica
- 7.2.7. Hiperuricemia
- 7.2.8. Episodios de fracaso renal agudo
- 7.2.9. Raza
- 7.2.10. Restricción proteica
- 7.2.11. Coinfección por el virus de la hepatitis C
- 7.3. Manejo de la dislipemia en el paciente con enfermedad renal crónica e infección por el VIH
  - 7.3.1. Patrón lipídico en la enfermedad renal crónica
  - 7.3.2. Evidencias del beneficio de tratar la dislipemia en la enfermedad renal crónica
  - 7.3.3. Objetivos terapéuticos
    - 7.3.3.1. Objetivo terapéutico para el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad
    - 7.3.3.2. Objetivo terapéutico en hipertrigliceridemia
  - 7.3.4. Fármacos hipolipemiantes y enfermedad renal crónica
- 7.4. Manejo de la hiperglucemia en el paciente con enfermedad renal crónica e infección por el VIH
  - 7.4.1. Objetivos de manejo
    - 7.4.1.1. Valoración del control metabólico
    - 7.4.1.2. Objetivos de control glucémico
  - 7.4.2. Antidiabéticos orales
- 7.5. Manejo de las alteraciones en el metabolismo mineral y óseo
  - 7.5.1. Hipofosfatemia
- 7.6. Manejo de la anemia en el paciente con infección por VIH y enfermedad renal crónica (diagnóstico, evaluación y criterios para la administración de hierro y agentes estimulantes de la eritropoyesis)
- 7.7. Manejo de otras comorbilidades relacionadas con la enfermedad renal crónica en pacientes con infección por el VIH
  - 7.7.1. Vacunaciones
  - 7.7.2. Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos
  - 7.7.3. Prevención de la nefrotoxicidad por contraste
- 8. COINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
  - 8.1. Coinfección por el virus de la hepatitis C en pacientes con enfermedad renal crónica
    - 8.1.1. Problemática de la coinfección por el virus de la hepatitis C en pacientes con enfermedad renal crónica
    - 8.1.2. Fármacos para el tratamiento de la coinfección por el virus de la hepatitis C
      - 8.1.2.1. Fármacos clásicos
      - 8.1.2.2. Nuevos antivirales de acción directa
  - 8.2. Coinfección por virus de la hepatitis B
- 9. USO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH QUE PRESENTAN INSUFICIENCIA RENAL O RECIBEN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO CON DIÁLISIS
  - 9.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos
  - 9.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

- 9.3. Inhibidores de la proteasa
- 9.4. Inhibidores de la fusión
- 9.5. Inhibidores de la integrasa
- 9.6. Inhibidores del correceptor CCR5

## 10. PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE ELECCIÓN Y SU AJUSTE DE DOSIS DE FÁRMACOS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

## 11. MANEJO DEL PACIENTE EN DIÁLISIS

- 11.1. Prevalencia y pronóstico de los pacientes con infección por el VIH en diálisis
- 11.2. Modalidad de diálisis de elección y acceso vascular en hemodiálisis
- 11.3. Pautas de tratamiento antirretroviral de elección y su ajuste de dosis en diálisis

## 12. CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

- 12.1. Criterios para inclusión en lista de espera de trasplante renal en pacientes con infección por VIH sin coinfecciones por virus de la hepatitis C o B
- 12.2. Criterios para inclusión en lista de espera de trasplante renal en pacientes con infección por el VIH y coinfección por virus de la hepatitis C o B
- 12.3. Criterios para inclusión en lista de espera de doble trasplante hepatorenal en pacientes con infección por el VIH y enfermedad hepática terminal
- 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

## 13. MANEJO DEL PACIENTE RECEPTOR DE UN TRASPLANTE RENAL

- 13.1. Supervivencia del receptor de trasplante renal con infección por el VIH
- 13.2. Consideraciones específicas sobre el trasplante renal en pacientes con infección por el VIH
  - 13.2.1. Período pretrasplante
    - 13.2.1.1. Tipo de donante: donante renal en el trasplante renal en pacientes con infección por el VIH
    - 13.2.1.2. Pautas de tratamiento antirretroviral de elección en el receptor de trasplante renal
    - 13.2.1.3. Vacunas pretrasplante
  - 13.2.2. Período postrasplante
    - 13.2.2.1. Pautas de inmunosupresores de elección en el receptor de trasplante renal
    - 13.2.2.2. Interacciones farmacológicas entre los antirretrovirales y los fármacos inmunosupresores
    - 13.2.2.3. Adherencia al tratamiento
    - 13.2.2.4. Rechazo agudo en el trasplante renal en pacientes con infección por VIH
  - 13.2.3. Coinfección por el virus de la hepatitis C en el período postrasplante
- 13.3. Trasplante renopancreático

## Agradecimientos

## Conflictos de interés

## Referencias bibliográficas

# Abreviaturas

<b>3TC</b>	Lamivudina	<b>ITIAN</b>	Inhibidor/es transcriptasa inversa análogos nucleósido o nucleótido
<b>ABC</b>	Abacavir	<b>ITINAN</b>	Inhibidor/es transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos
<b>AEE</b>	Agentes estimulantes de la eritropoyesis	<b>Iv</b>	Intravenoso
<b>AINE</b>	Antiinflamatorios no esteroideos	<b>KDIGO</b>	Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>APV</b>	Amprenavir	<b>K/DOQI</b>	National Kidney Foundation Kidney/Disease Outcomes Quality Initiative
<b>ATV</b>	Atazanavir	<b>LPV</b>	Lopinavir
<b>ARA II</b>	Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II	<b>LPV/rtv</b>	Lopinavir/ritonavir
<b>CAC</b>	Cociente albúmina/creatinina en orina	<b>MAT</b>	Microangiopatía trombótica
<b>CAP</b>	Cociente albúmina/proteína en orina	<b>MDRD</b>	Modification of diet in renal disease
<b>CG</b>	Cockcroft-Gault	<b>MVC</b>	Maraviroc
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration	<b>NAG</b>	n-acetil $\beta$ -glucosaminidasa
<b>COB</b>	Cobicistat	<b>NAVIH</b>	Nefropatía asociada al HIV
<b>CPC</b>	Cociente proteína/creatinina en orina	<b>NFV</b>	Nelfinavir
<b>d4T</b>	Estavudina	<b>NGAL</b>	Lipocalina asociada a la gelatinasa de neutrófilos
<b>ddI</b>	Didanosina	<b>NVP</b>	Nevirapina
<b>DM</b>	Diabetes mellitus	<b>PA</b>	Presión arterial
<b>DRV</b>	Darunavir	<b>PAD</b>	Presión arterial diastólica
<b>DTG</b>	Dolutegravir	<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>ECV</b>	Enfermedad cardiovascular	<b>PEG</b>	Polietilenglicol
<b>EFF</b>	Excreción fraccional de fosfato	<b>PTH</b>	Hormona paratiroidea
<b>EFV</b>	Efavirenz	<b>PTH-i</b>	Hormona paratiroidea intacta
<b>EHT</b>	Enfermedad hepática terminal	<b>RAL</b>	Raltegravir
<b>EMA</b>	European Medicines Agency	<b>RBP</b>	Proteína enlazante del retinol
<b>ENF</b>	Enfuvirtida	<b>RCV</b>	Riesgo cardiovascular
<b>ERC</b>	Enfermedad renal crónica	<b>RPV</b>	Rilpivirina
<b>ETR</b>	Etravirina	<b>RTF</b>	Reabsorción tubular de fosfato
<b>EVG</b>	Elvitegravir	<b>RTV</b>	Ritonavir
<b>FG</b>	Filtrado glomerular	<b>SEIMC</b>	Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica
<b>FGe</b>	Filtrado glomerular estimado	<b>S.E.N.</b>	Sociedad Española de Nefrología
<b>FPV</b>	Fosamprenavir	<b>SEQC</b>	Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
<b>FRA</b>	Fracaso renal agudo	<b>SIDA</b>	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
<b>FTC</b>	Emtricitabina	<b>SQV</b>	Saquinavir
<b>GESIDA</b>	Grupo de Estudio del SIDA	<b>TARV</b>	Tratamiento antirretroviral; ídem de alta eficacia
<b>GN</b>	Glomerulonefritis	<b>TDF</b>	Tenofovir (disoproxil fumarato)
<b>GRADE</b>	Grading of recommendations of assesment development and evaluations	<b>THR</b>	Trasplante hepatorenal
<b>Hb</b>	Hemoglobina	<b>TLOVR</b>	Tiempo hasta la pérdida de la eficacia virológica
<b>HbA<sub>1c</sub></b>	Hemoglobina glicada	<b>TOH</b>	Trasplante ortotópico hepático
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial	<b>TPV</b>	Tipranavir
<b>IDMS</b>	Isotope dilution mass spectrometry (dilución isotópica – espectrometría de masas)	<b>TR</b>	Trasplante renal
<b>IDV</b>	Indinavir	<b>TRP</b>	Trasplante de riñón y páncreas
<b>IECA</b>	Inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina	<b>VHB</b>	Virus de la hepatitis B
<b>IF</b>	Inhibidores de la fusión	<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C
<b>IFN</b>	Interferón	<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana
<b>InInt</b>	Inhibidores de la integrasa	<b>Vo</b>	Vía oral
<b>IP</b>	Inhibidores de la proteasa	<b>ZDV, AZT</b>	Zidovudina
<b>IRA</b>	Insuficiencia renal aguda		
<b>ISAT</b>	Índice de saturación de transferrina		

# Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH

Panel de Expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC).

José L. Górriz<sup>1\*</sup>, Félix Gutiérrez<sup>2\*</sup>, Joan C. Trullas<sup>3\*</sup>, Piedad Arazo<sup>4</sup>, José R. Arribas<sup>5</sup>, Guillermina Barril<sup>6</sup>, Miguel Cervero<sup>7</sup>, Frederic Cofán<sup>8</sup>, Pere Domingo<sup>9</sup>, Vicente Estrada<sup>10</sup>, Xavier Fulladosa<sup>11</sup>, María J. Galindo<sup>12</sup>, Silvia Gràcia<sup>13</sup>, José A. Iribarren<sup>14</sup>, Hernando Knobel<sup>15</sup>, José López-Aldeguer<sup>16</sup>, Fernando Lozano<sup>17</sup>, Alberto Martínez-Castelao<sup>11</sup>, Esteban Martínez<sup>8</sup>, María A. Mazuecos<sup>18</sup>, Celia Miralles<sup>19</sup>, Rosario Montañés<sup>13</sup>, Eugenia Negredo<sup>20</sup>, Rosario Palacios<sup>21</sup>, María J. Pérez-Elías<sup>22</sup>, Joaquín Portilla<sup>23</sup>, Manuel Praga<sup>24</sup>, Carlos Quereda<sup>21</sup>, Antonio Rivero<sup>25</sup>, Juan M. Santamaría<sup>26</sup>, José Sanz<sup>27</sup>, Jesús Sanz<sup>6</sup>, José M. Miró<sup>8\*</sup>

\* Los autores José L. Górriz, Félix Gutiérrez, Joan C. Trullas y José M. Miró contribuyeron igualmente en la elaboración de este trabajo

<sup>1</sup> Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia; <sup>2</sup> Hospital General Universitario de Elche, Universidad Miguel Hernández, Alicante; <sup>3</sup> Hospital Sant Jaume de Olot. Universitat de 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. Leganés, Madrid; <sup>8</sup> Hospital Clinic-IDIBAPS. Universitat de Barcelona; <sup>9</sup> Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Universitat Autònoma de Barcelona; <sup>10</sup> Hospital Clínico de San Carlos. Madrid; <sup>11</sup> Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Universitat 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, Guipúzcoa; <sup>15</sup> Hospital Universitario Nuestra Señora Señora del Mar. Barcelona; <sup>16</sup> Hospital Universitario La Fe-IIS La Fe. Valencia; <sup>17</sup> Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla; <sup>18</sup> Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz; <sup>19</sup> Hospital Universitario Xeral. Vigo; <sup>20</sup> Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona; <sup>21</sup> Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga; <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 Sofía. Córdoba; <sup>26</sup> Hospital de Basurto. Bilbao, Vizcaya; <sup>27</sup> Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Nefrología 2014;34(Suppl.2):1-81

doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jul.12674

## RESUMEN

**Objetivo:** Actualizar las recomendaciones sobre la evaluación y el manejo de la afectación renal en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). **Métodos:** Este documento ha sido consensuado por un panel de expertos 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 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 chronic kidney disease epidemiological

collaboration [CKD-EPI]), la medida del cociente proteína/creatinina en orina y un sedimento urinario. El estudio básico de la función tubular ha de 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 el manejo de la afectación renal.

**Correspondencia:** Félix Gutiérrez  
Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital General Universitario de Elche.  
Universidad Miguel Hernández. Alicante.  
gutierrez\_fel@gva.es  
jlgorritz@senefro.org

**Palabras clave:** Sida. VIH. Enfermedad renal crónica. Función renal. Insuficiencia renal. Tenofovir. Toxicidad renal. Fármacos antirretrovirales. Trasplante renal.

## 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) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), the Spanish Society of Nephrology (S.E.N.), 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.

**Keywords:** AIDS. HIV. Chronic kidney disease. Renal function. Renal failure. Tenofovir. Renal toxicity. Antiretroviral therapy. Renal transplantation.

## 1. INTRODUCCIÓN

Desde finales de la década de los noventa 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 este<sup>1</sup>. En la actualidad, la mayoría de los pacientes con buena adherencia al tratamiento tienen una larga esperanza de vida<sup>2</sup> y aquellos que han recibido tratamiento antirretroviral (TARV) durante al menos seis años y han alcanzado una cifra de linfocitos CD4+ superior a 500 células/ml tienen una mortalidad estimada similar a la población general<sup>3</sup>. 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<sup>4</sup>.

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<sup>5,6</sup>. Además de las nefropatías asociadas específicamente con el VIH o la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), la mayor longevidad de los pacientes, la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas y la acumulación de riesgo vascular pueden estar favoreciendo el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) en la población infectada por el VIH. El reconocimiento de que determinados fármacos antirretrovirales pueden producir daño renal en algunos pacientes constituye una preocupación añadida.

Las consecuencias a largo plazo de la disfunción renal crónica en los pacientes con infección por el VIH no son todavía bien conocidas. En la población general, la ERC posee 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<sup>7,8</sup>.

La incidencia y la prevalencia de la 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 FG, elevación de la concentración sérica de creatinina, presencia de proteinuria, etc.)<sup>9</sup>. 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 %<sup>10-12</sup>.

El objetivo de este documento es proporcionar recomendaciones, basadas en la evidencia científica, sobre la prevención, el diagnóstico y el manejo de la patología renal en los pacientes con infección por el VIH, actualizando las recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de las alteraciones renales publicadas en abril de 2009 por el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (PNS)<sup>13</sup>. 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 del GESIDA y la

PNS<sup>13</sup> 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 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 el 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 del GESIDA, los relacionados con la patología renal por expertos de la S.E.N. y los aspectos referidos a las pruebas de laboratorio para el estudio de la función renal por expertos de la SEQC.

El documento conjunto ha sido revisado y consensado por los coordinadores y todos los redactores, y sometido a una revisión externa exponiéndose durante un período 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 el grado de la recomendación y la calidad de la evidencia que la sustentan se basan en el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)<sup>14-19</sup>, siendo las definiciones resumidas en un documento previo<sup>20</sup>. En aquellas situaciones en donde no se pudo clasificar la recomendación, se utilizó el término «Recomendación basada en el consenso». El GESIDA-SEIMC, la S.E.N. 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.

**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 por IgA
  - Glomerulonefritis membranoproliferativa
- 3. Microangiopatía trombótica**
- 4. Fracaso renal agudo**
  - Infección
  - Depleción de volumen
  - Hipotensión
  - Sepsis
- 5. Nefropatía por fármacos**
  - Nefrotoxicidad por antirretrovirales (tenofovir, atazanavir, indinavir)
  - Nefrotoxicidad por otros fármacos: pentamidina, foscarnet, antiinflamatorios no esteroideos, cidofovir, aminoglucósidos, trimetoprima-sulfametoxazol
  - Nefritis intersticial aguda por fármacos
- 6. Obstrucción intratubular por precipitación por cristales (con o sin formación de cálculos)**
  - Sulfadiacina, aciclovir i.v.
  - Indinavir, atazanavir
- 7. Toxicidad tubular (síndrome de Fanconi completo o incompleto)**
- 8. Factores de riesgo cardiovascular**
  - Hipertensión arterial
  - Diabetes mellitus

i.v.: intravenoso; IgA: inmunoglobulina A; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

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 mmol/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<sup>21</sup>.

La insuficiencia renal aguda (IRA) está presente en el 6 % de los pacientes hospitalizados con infección por VIH, y se asocia a una mortalidad del 27 %<sup>22</sup>. Por ello se recomienda la monitorización estrecha de la función renal durante los episodios de hospitalización, especialmente por causas graves<sup>23,24</sup>. En pacientes ambulatorios la prevalencia se eleva al 10 %, con una incidencia de 5,9 episodios por 100 pacientes-año<sup>25</sup>, y es 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 los de 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<sup>22,26</sup>. La inmunodeficiencia también se ha considerado como un importante factor de riesgo de IRA<sup>27</sup>. En ocasiones puede aparecer un deterioro transitorio de la función renal, favorecido por factores extrarrenales como deshidratación, vómitos, diarrea, hipotensión, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) 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<sup>28,29</sup>.

### 3.1.2. Enfermedad renal crónica

Se define por la presencia de una disminución del FG (< 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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<sup>30,31</sup>.

Recientemente, a partir de los resultados de distintos estudios clínicos que incluyen a individuos sanos (o sin ERC),

individuos con riesgo de desarrollar ERC y pacientes con ERC, la organización internacional KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes)<sup>32</sup> (tabla 2) ha establecido una nueva clasificación pronóstica de la ERC basada en los valores de FG y albuminuria. Esta clasificación contempla una división en seis categorías de riesgo en función del FG, que se complementan con tres categorías de riesgo según el valor del cociente albúmina/creatinina en orina (CAC) 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 (FRA) y progresión de la enfermedad renal<sup>32</sup>.

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.

**Tabla 2.** Pronóstico de la enfermedad renal crónica por filtrado glomerular y albuminuria

Pronóstico de la ERC según el FG y la 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	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FG, descripción y rango (ml/min/1,73 m <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			

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Recientemente, a partir de los resultados de distintos estudios clínicos que incluyen a individuos sanos o sin 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 FG y albuminuria. Esta clasificación contempla una división de seis categorías de riesgo en función del FG (G1-G5), que se complementan con tres categorías de riesgo según la albuminuria medida como cociente albúmina/creatinina: A1 para valores óptimos o normales-altos (< 30 mg/g o < 3 mg/mmol); A2 para valores moderadamente aumentados (30-299 mg/g o 3-29 mg/mmol) y A3 para valores muy aumentados (≥ 300 mg/g o ≥ 30 mg/mmol), respectivamente.

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 metaanálisis 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 de KDIGO<sup>32</sup>.

Cociente albúmina/creatinina en orina: 1 mg/g = 0,113 mg/mmol. 30 mg/g (3,4 mg/mmol).

En torno al 7,1 % de los pacientes con infección por el VIH presenta un filtrado glomerular estimado (FGe)<sup>31</sup> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y en otros estudios la prevalencia de albuminuria ha oscilado entre el 11 y el 15,5 %<sup>33</sup>.

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<sup>34</sup>. Se ha de destacar que, a medida que la población con infección por el VIH incrementa su expectativa de vida, los factores de riesgo cardiovascular (RCV) 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 FG, elevación de la concentración sérica de creatinina, presencia de proteinuria, etc.)<sup>9</sup>. 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 % (el 0,54 en España, el 61 % con coinfección por VHC en el año 2006)<sup>10-12</sup>. 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 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<sup>35,36</sup>. El uso generalizado del TARV ha modificado el curso clínico de la enfermedad renal en los enfermos con infección por el VIH<sup>37</sup>.

### 3.1.3. Nefrotoxicidad por fármacos antirretrovirales

La nefrotoxicidad asociada al TARV es poco frecuente, aunque es previsible que aumente en relación con el incremento 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 los casos los fármacos implicados en la toxicidad renal son los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos (ITIAN) y en particular el tenofovir (TDF) y los inhibidores de la proteasa (IP). Algunos IP (atazanavir [ATV] y lopinavir [LPV]) se han asociado a un mayor riesgo de disminución del FGe, aunque este efecto clínico es controvertido y podría deberse a la in-

teracción de ritonavir (RTV) con TDF cuando se administran concomitantemente<sup>38-44</sup>.

En el caso de los ITIAN, el 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 en la célula tubular renal y la nefrotoxicidad<sup>45,46</sup>. 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 normogluceemia, 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 el TDF suele ser reversible al retirar el fármaco, aunque la recuperación puede no ser completa<sup>47</sup>. En el caso de los IP (indinavir [IDV] y 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<sup>48</sup>. La precipitación de cristales en orina también se ha descrito con darunavir (DRV)<sup>49</sup>.

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 (RPV)<sup>50</sup>, dolutegravir (DTG)<sup>51</sup> y el potenciador farmacocinético cobicistat (COBI)<sup>52,53</sup>. Mientras que la RPV y el DTG inhiben principalmente el transportador renal de cationes orgánicos tipo 2 (OCT2)<sup>50,51</sup>, el COBI inhibe sobre todo el transportador de expulsión de tóxicos y fármacos tipo 1 (MATE1)<sup>53</sup>. 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 FGe que no traducen decrementos reales en el FG<sup>51,54</sup>. Si bien en la mayoría de los ensayos clínicos realizados hasta ahora no se han identificado señales de que la coadministración de estos fármacos incrementa significativamente el riesgo de desarrollar toxicidad tubular con TDF, 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<sup>55,56</sup>. El perfil de toxicidad renal observado con TDF/FTC/COBI/EVG fue similar al descrito previamente con TDF 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, 2 tenían alteración basal de la función renal (aclaramiento de creatinina [ClCr] estimado < 70 ml/min)<sup>55,56</sup>. El ajuste de fármacos antirretrovirales en pacientes con distintos grados de disfunción renal se describe ampliamente en la sección 9.

### 3.1.4. Nefrotoxicidad por otros fármacos no antirretrovirales

El paciente con infección por el VIH puede, en algún momento de su evolución, recibir otros fármacos con nefrotoxicidad potencial. Son varios los mecanismos de nefrotoxicidad, entre ellos: nefrotoxicidad directa (contrastes yodados, aminoglucósidos, anfotericina B, vancomicina, pentamidina, foscarnet), que deben evitarse en pacientes con insuficiencia renal o requieren ajuste de dosis (aciclovir, ganciclovir); por mecanismos hemodinámicos (AINE o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA]/antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II [ARA II] en determinadas situaciones como FG disminuido) 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 IECA o ARA II puede asociarse a deterioro renal en determinadas situaciones clínicas (ver sección 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 AINE pueden producir deterioro hemodinámico en pacientes con función renal disminuida, si se administran durante largos períodos de tiempo o en asociación con otros fármacos que interfieran en la hemodinámica glomerular o potencialmente nefrotóxicos, como el TDF (ver sección 7.7.2). Los AINE podrían administrarse si es estrictamente necesario en pacientes con función renal normal, que no reciban simultáneamente fármacos que alteren la hemodinámica glomerular y durante períodos cortos de tiempo. Estos fármacos deben emplearse con gran precaución (ver sección 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 el 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, tubulointersticiales y obstructivas relacionadas en algunos casos con el propio virus, con los fármacos administrados o con las coinfecciones que padecen.

**Tabla 3.** Fármacos no antirretrovirales potencialmente nefrotóxicos utilizados en pacientes con infección por el VIH

Grupo	Fármaco	Mecanismo de lesión renal
Antibióticos/otros antivíricos	Aminoglucósidos <sup>a</sup>	Nefrotoxicidad directa
	Anfotericina B <sup>a</sup>	Nefrotoxicidad directa
	Vancomicina <sup>a</sup>	Nefrotoxicidad directa
	Colistina <sup>a</sup>	Nefrotoxicidad directa
	Sulfonamidas <sup>a</sup>	Cristaluria
	Pentamidina <sup>a</sup>	Nefrotoxicidad directa
	Foscarnet <sup>a</sup>	Cristaluria; nefrotoxicidad directa
	Aciclovir <sup>a</sup>	Cristaluria
	Adefovir <sup>a</sup>	Nefrotoxicidad directa
	Cidofovir <sup>a</sup>	Nefrotoxicidad directa
Antiinflamatorios no esteroideos		Alteración hemodinámica glomerular; nefritis intersticial crónica <sup>b</sup>
IECA/ARA II		Alteración hemodinámica glomerular en situaciones de hipoperfusión renal <sup>c</sup>
Contrastes yodados		Nefrotoxicidad directa <sup>d</sup>

ARA II: antagonista de los receptores de la angiotensina II; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Requieren ajuste de dosis en situación de insuficiencia renal.

<sup>b</sup> Con uso prolongado o con insuficiencia renal previa.

<sup>c</sup> Como insuficiencia cardíaca, deshidratación o con insuficiencia renal previa.

<sup>d</sup> Utilizar estrategias de profilaxis de nefrotoxicidad.

### 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 RCV<sup>57</sup>.

#### 3.2.1.1. Nefropatía asociada al VIH

Este tipo de afección glomerular es la mejor caracterizada. Es mucho más frecuente en pacientes de raza negra que en los de raza caucásica (12:1)<sup>58,59</sup>. Aunque las descripciones iniciales asociaron la aparición de NAVIH a estadios avanzados de la infección por el VIH, puede desarrollarse también en pacientes asintomáticos<sup>60</sup>. La manifestación central de la NAVIH es una proteinuria importante, generalmente superior a 2-3 g/24 h, y que frecuentemente llega a rango nefrótico (> 3,5 g/24 h)<sup>58,61</sup>. 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 HTA 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<sup>62</sup>. Desde la introducción del TARV combinado el curso clínico suele ser considerablemente más lento<sup>63</sup>. Su sustrato histológico es una glomerulosclerosis focal de carácter colapsante con una intensa afectación tubulointersticial y dilatación de los túbulos renales, que en ocasiones forman auténticos pseudoquistes<sup>64</sup>. La inmunofluorescencia renal suele mostrar depósitos de carácter inespecífico de inmunoglobulina M (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<sup>65</sup>. Junto con esto, una mutación genética recientemente identificada (locus MYH9-APOL1), muy frecuente en pacientes afroamericanos, explica la asociación de la NAVIH con la raza negra<sup>66</sup>.

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<sup>63,67-70</sup>.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante IECA o ARA II induce un efecto antiproteinúrico y renoprotector en

los pacientes con NAVIH, comparable al observado en otras nefropatías<sup>71</sup>, 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<sup>72</sup>.

El tratamiento de la NAVIH incluye TARV, IECA o ARA II y glucocorticoides. Los IECA o ARA II están indicados si hay HTA o proteinuria<sup>71</sup>. 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 IECA<sup>72</sup>. 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 generalmente se atribuye 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<sup>73-75</sup>. 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 GN membranoproliferativa con crioglobulinemia o la nefropatía membranosa. La nefropatía por inmunoglobulina (IgA) (GN 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, FRA, HTA grave), aunque existen también casos de presentación más larvada que se diagnostica de manera casual (por ejemplo, proteinuria no nefrótica, microhematuria o deterioro lentamente progresivo de la función renal). En algunos casos de GN membranoproliferativa, las manifestaciones extrarenales de la crioglobulinemia destacan en la presentación clínica, con púrpura, manifestaciones digestivas e incluso hemorragia alveolar. En estos pacientes puede aparecer un 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 los 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 desempeñe un papel patológico destacable<sup>75-77</sup>.

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 la sección 6.

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 (IFN) 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 monoinfectados. Existen series de casos en las que un tratamiento antivírico eficaz (negativización mantenida del ácido ribonucleico [ARN] del VHC en el plasma) ha ido seguido de una mejoría de las manifestaciones renales<sup>77,78</sup>. Sin embargo,

la crioglobulinemia puede persistir durante largos períodos tras la negativización del ARN del 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 monoinfectados en los que no se había logrado controlar virológicamente el VHC<sup>78</sup>.

### 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 DM y HTA puede tener cada vez mayor importancia en los pacientes con infección por el VIH<sup>79</sup>. 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 nefroangiosclerosis en el 4 %<sup>80,81</sup>.

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 [ECV] y renal) y se ha observado una estrecha asociación entre la cuantía de la microalbuminuria y los factores tradicionales de RCV, como la resistencia insulínica y la HTA<sup>82</sup>, cabe esperar una creciente incidencia de nefropatía diabética e hipertensiva en estos enfermos en los próximos años.

**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	Lupus-like
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	-	++++	+	+	++	-	++

+: la característica o marcador se presenta generalmente en la nefropatía con mayor o menor intensidad; -: la característica no se presenta generalmente en esa nefropatía; GNA: glomerulonefritis aguda posinfecciosa; GNM: glomerulonefritis membranosa; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; GSF: glomeruloesclerosis segmentaria y focal no colapsante; IgA: nefropatía por inmunoglobulina A; NAVIH: nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

### 3.2.1.4. Microangiopatía trombótica

La incidencia de microangiopatía trombótica (MAT), con afectación renal y/o neurológica, probablemente es más alta en los pacientes con infección por el VIH que en la población general<sup>83-86</sup>. Diversas proteínas del VIH pueden dañar directamente la célula endotelial, induciendo apoptosis<sup>84</sup>, y en animales de experimentación infectados por el VIH se desarrolla frecuentemente MAT, lo que hace sospechar que el propio VIH puede desempeñar un papel clave en el daño endotelial asociado a la MAT<sup>87</sup>. 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<sup>83-86</sup>.

La mayoría de los 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, lactato deshidrogenasa (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 la 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<sup>88</sup>, pero no existe información acerca de su posible eficacia en la MAT asociada a infección por VIH.

### 3.2.1.5. Hipertensión arterial maligna

La HTA maligna se define por la presencia de cifras muy elevadas de presión arterial (PA) con retinopatía hipertensiva grado III o IV. Se ha descrito asociada a diversas enfermedades glomerulares en pacientes con infección por el VIH<sup>89,90</sup>, entre ellas la nefropatía por IgA, la GN membranoproliferativa, la nefropatía membranosa y la glomeruloesclerosis focal. Es bien conocida la relación entre HTA maligna y MAT. La MAT puede acompañarse de HTA maligna y, por su parte, la HTA maligna puede poner en marcha una MAT. El control estricto de la 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 los casos con HTA esencial malignizada<sup>91</sup>. No obstante, el pronóstico de la HTA 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. Asimismo, 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 AINE, bloqueantes de la angiotensina, aminoglucósidos, trimetoprima-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 en el 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 anión gap normal), así como proteinuria de tipo tubular (habitualmente menor de 2 g/día) hipotasemia y poliuria y polidipsia por incapacidad de concentrar la orina. Cuando además de la lesión funcional de la célula tubular proximal se añade lesión estructural y apoptosis de esta, 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 del síndrome de Fanconi, completo o parcial, son múltiples, con dos grupos principales: congénitas, de presentación en la infancia, y 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<sup>92,93</sup> y con menor frecuencia otros análogos de nucleósidos, como la didanosina (ddi) y la estavudina (d4T)<sup>94-96</sup>. Otros

**Tabla 5. Causas de síndrome de Fanconi adquirido****Toxicidad farmacológica**

- Tenofovir, adefovir, cidofovir
- Didanosina, estavudina
- Aminoglucósidos
- Tetraciclina degradada
- Deferasirox
- Ácido valproico
- Cisplatino y carboplatino
- Ifosfamida
- Estreptozocina
- Suramina
- Mercaptopurina
- Ingesta crónica de etanol
- Pegamento inhalado

**Paraproteinemias**

- Mieloma múltiple
- Gammapatía monoclonal por cadenas ligeras

**Enfermedades tubulointersticiales**

- Nefritis intersticial aguda
- Síndrome de Sjögren
- Trasplante renal

**Toxicidad por metales pesados**

- Plomo
- Cadmio
- Mercurio
- Uranio

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<sup>97</sup>. En algunos estudios el antecedente de infecciones oportunistas, la presencia de «comorbilidad», la HTA, la administración de AINE<sup>98</sup>, el dolor crónico (un marcador de uso de AINE), el empleo simultáneo de ddi y la coadministración de IP potenciados<sup>99-103</sup> 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<sup>104</sup>. En una revisión reciente de 164 casos de síndrome de Fanconi asociado a TDF, el 84 % estaba

recibiendo simultáneamente IP, en la mayoría de los casos potenciados con RTV<sup>92</sup>. 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)<sup>105-107</sup>, 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 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<sup>108</sup>. 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<sup>108</sup>. La retirada rápida 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<sup>109</sup>. Los antibióticos y los AINE son los fármacos que con más frecuencia causan nefritis inmunoalérgica, aunque cualquier fármaco, y entre ellos los antirretrovirales, puede desencadenarla<sup>110</sup>.

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

Se produce por el depósito masivo y potencial obstrucción de cristales en el túbulo tras el tratamiento con fármacos con baja solubilidad en orina, sobre todo ante elevadas concentraciones y determinados pH urinarios<sup>111</sup>. Los fármacos implicados en los pacientes con infección por el VIH pueden ser la sulfadiazina, IDV, ATV, foscarnet y aciclovir en dosis altas. Con IDV y ATV se ha descrito también nefrolitiasis por acúmulo de los mismos cristales excretados. Se ha señalado la presencia de cristaluria en pacientes tratados con DRV<sup>111</sup>, pero hasta ahora no se han 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 tubulointersticial 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, eleva-

ción 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 tubulointersticiales, 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 gravedad 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 ERC «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)<sup>112</sup>. En la población general, esta «epidemia de ERC oculta» se ha puesto en relación con trastornos crónicos (HTA, DM), además de con 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<sup>113</sup>.

## 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 tanto en su desarrollo (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 de la función renal y 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 aconseja efectuar a todos los pacientes con infección por el VIH, y «estudio renal ampliado», que debe realizarse en pacientes

**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: antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, anfotericina B, cidofovir, cotrimoxazol, sulfadiazina, aciclovir, foscarnet

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

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 y 7), así como el registro de la PA y el peso corporal.

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

En cuanto al **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, se ha de tratar de identificar la causa y determinar los factores asociados y el pronóstico. En estos casos puede requerirse un estudio ampliado de 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 y potasio, y se realizarán los cálculos de excreción fraccional y reabsorción tubular de fosfato (RTF) y urato. En caso de sospecha de enfermedad glomerular, se realizarán estudios específicos según se sospeche una glomerulopatía primaria

**Tabla 7. Factores asociados con la progresión de la enfermedad renal crónica**

**No modificables**

- Nefropatía de base
- Factores raciales y poblacionales
- Edad
- Historia familiar

**Modificables**

Intervenciones terapéuticas de las que existe evidencia de que frenan la progresión de la ERC:

- Control estricto de la PA (< 130/80 mmHg)
- Administración de IECA o ARA II
- Control de la proteinuria
- Control de la glucemia en diabéticos
- Hipolipemiantes
- Dieta hipoproteica
- Tratamiento eficaz de la hepatitis C (respuesta viral sostenida)

Comorbilidad que puede favorecer la progresión de la ERC:

- Tabaquismo
- Obesidad
- Hipertensión arterial
- Hipotensión (PA < 100 mmHg de sistólica)
- Episodios de depleción de volumen (vómitos-diarrea, diuréticos)
- Insuficiencia cardíaca-bajo gasto
- Infecciones (sepsis)
- Obstrucción del tracto urinario
- Pielonefritis aguda
- Arteriosclerosis (nefropatía isquémica)
- Hepatitis crónica C

iatrogenia (factores que pueden precipitar la evolución a estadios más avanzados de la ERC):

- Depleción de volumen
- Uso de contraste intravenoso. Realizar profilaxis (pre y poshidratación con salino)
- AINE, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2
- Nefrotóxicos (ajustar fármacos a FGe)
- IECA-ARA II (control excesivo de la PA-hipovolemia → ↓FG e hiperpotasemia)

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; FGe: filtrado glomerular estimado; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; PA: tensión arterial.

**Tabla 8. Estudios renales básico y ampliado que se han de realizar en pacientes infectados por el VIH**

**Estudio renal básico**

- 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

**Estudio renal ampliado (realizar en pacientes que presentan anomalías en el estudio renal básico)**

- Sospecha de tubulopatía/síndrome de 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
  - Medida de concentración de potasio sérico y urinario
- 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)

ANA: anticuerpos antinucleares; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiological Collaboration; HBsAg: antígeno de superficie de la hepatitis B; MDRD: versión simplificada de la fórmula Modification of Diet in Renal Disease; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

o secundaria: enfermedad glomerular por inmunocomplejos, nefropatía lúpica, diabética, hipertensiva, etc.

A continuación se describen detalladamente cada una de las pruebas de laboratorio que se han de 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 se considera, 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)<sup>114</sup>, la cual 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), la cistatina C o en la combinación de ambas<sup>115-117</sup>. La ecuación CKD-EPI infraestima menos que la ecuación de MDRD el verdadero valor del FG, lo que permite ampliar hasta 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> los valores de FGe que pueden ser informados mediante ella<sup>118</sup>. Esto puede ser de gran interés en los pacientes con infección por el VIH, ya que en algunos casos es posible que se requiera un ajuste de fármacos en tramos del FGe entre 60 y 90 ml/min/1,73 m<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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, por lo que con dichos valores solo se informaba como «> 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>», 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 esta sobre la estimación del FG<sup>119</sup>. La estandarización tiene consecuencias sobre el tipo de ecuación que se ha de utilizar<sup>120</sup>. 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<sup>121</sup>.

Hoy en día, 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 utilizarse ambas ecuaciones (tabla 9). La ecuación de Cockcroft-Gault (CG)<sup>122</sup>, clásicamente utilizada para el ajuste de dosis de fármacos, no puede ser reexpresada para los métodos actuales de medida de creatinina, por lo que no debería emplearse. Las ecuaciones CKD-EPI o MDRD-IDMS pueden utilizarse con este fin, ya que se basan en procedimientos de medida de creatinina estandarizados, se relacionan mejor con el FG medido que la CG para valores de FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 la CG<sup>123-125</sup>.

Por otra parte, para cualquier valor de FG, las ecuaciones MDRD o CKD-EPI son más precisas que la CG<sup>21,30,121</sup>. Otro problema es la falta de estudios que hayan utilizado el FGe para el ajuste de fármacos, ya que hasta ahora la mayoría expresa los ajustes según el CICr estimado por fórmula de CG. Recientemente un estudio ha mostrado la validez de MDRD para el ajuste de fármaco, siendo incluso superior a CG<sup>125</sup>. Algunas guías para ajuste de la dosis de TARV<sup>126</sup> 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 el FGe según las recomendaciones de las sociedades científicas empleando 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<sup>127</sup>. 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<sup>+128</sup>. 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, la creatinina y la cistatina C)<sup>116,117,129-132</sup> y su elevado coste no permiten, por el momento, la recomendación de la inclusión de la cistatina C como marcador de función renal en el cribado y el seguimiento de pacientes con infección por el VIH.

La medida del CICr (utilizando orina de 24 horas) no aporta ninguna ventaja sobre la estimación del FG mediante una ecuación, está sujeta 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 kg/m<sup>2</sup> o > 35 kg/m<sup>2</sup>), alteraciones importantes en la masa muscular o hepatopatía grave<sup>133</sup>.

En individuos con infección por el VIH, la concentración sérica de creatinina y por consiguiente el valor del FGe mediante las ecuaciones que la incluyen pueden 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. Asimismo, 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

**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  $FGe = 144 \times (creatinina/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}$

Varones

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  $FGe = 166 \times (creatinina/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}$

Varones

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 es mujer)  $\times 1,21$  (si es de raza negra)

**Excreción fraccional de fosfato (EFF)**

$$EFF = \frac{F_o \times Cr_s}{F_s \times Cr_o}$$
 Sospecha de alteración tubular si la EFF  $>$  0,2

**Reabsorción tubular de fosfato (RTF)**

$RTF = 1 - EFF$  Sospecha de alteración tubular si la RTF  $<$  0,8

**Excreción fraccional de urato (EFU)**

$$EFU = \frac{U_o \times Cr_s}{U_s \times Cr_o}$$
 Sospecha de alteración tubular si la EFU  $>$  0,2

**Reabsorción tubular de urato (RTU)**

$RTU = 1 - EFU$  Sospecha de alteración tubular si la RTU  $<$  0,8

CKD-EPI: chronic kidney disease epidemiology collaboration; Creatinina: concentración sérica de creatinina en mg/dl;  $Cr_o$ : concentración de creatinina en orina aleatoria;  $Cr_s$ : concentración sérica de creatinina; FG: filtrado glomerular; FGe: filtrado glomerular estimado;  $F_o$ : concentración de fosfato en orina aleatoria;  $F_s$ : concentración sérica de fosfato; IDMS: dilución isotópica-espectrometría de masas; MDRD: modification of diet in renal disease;  $U_o$ : concentración de urato en orina aleatoria;  $U_s$ : concentración sérica de urato. Para el cálculo de la EFF y la EFU las concentraciones de un mismo analito, en suero y en orina, deben expresarse en las mismas unidades.

FGe por las ecuaciones MDRD y CKD-EPI sin que exista una verdadera disminución del FG real. Los principales fármacos implicados y que se pueden prescribir en los pacientes con infección por el VIH son la trimetoprima (habitualmente coformulada con sulfametoxazol), la cimetidina (antiácido poco prescrito en la actualidad) y diversos fármacos antirre-

trovirales de nueva generación, como la RPV y el DTG, o potenciadores de estos, como el COBI<sup>134,135</sup>. Diversos estudios han observado 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 el TDF. Ni la estimación del FG mediante las ecuaciones que incluyen la concentración sérica de creatinina ni el cálculo del CICr 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 debida a un bloqueo de su secreción tubular o a un deterioro real del FG, deberán tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Debe conocerse el efecto potencial de los fármacos referidos sobre la concentración sérica de creatinina.
2. El incremento de la concentración sérica de creatinina debida al bloqueo de su secreción tubular:
  - Debe ser leve, habitualmente < 30 % de la concentración de creatinina inicial.
  - Aparece de forma precoz tras la administración del fármaco, frecuentemente durante los primeros días, y posteriormente se mantiene 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 cuatro 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 normoglucémica 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<sup>136,137</sup>.

#### 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<sup>76,138</sup>, es mejor marcador de progresión a enfermedad renal terminal que la disminución del FG<sup>139</sup> y un factor de RCV y de mortalidad<sup>28</sup>. Para la selección de la magnitud biológica que se ha de utilizar en la evaluación de la proteinu-

ria 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:

- 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.
- Proteinuria tubular, secundaria a nefropatías tubulointersticiales o a la toxicidad asociada al tratamiento con antirretrovirales 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).
- Proteinuria mixta (glomerular y tubular) por la coexistencia de los procesos anteriormente descritos.

Desde el punto de vista metodológico, debe tenerse en cuenta lo siguiente:

- 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 detectarse.
- Los procedimientos de medida de albúmina presentan una mayor sensibilidad analítica y mejor estandarización que los de proteína<sup>140,141</sup>.
- 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, y pueden existir resultados falsos negativos en orinas diluidas y falsos positivos en orinas concentradas, alcalinas (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 mg/g) no se detectó con la tira reactiva y sí mediante el CPC<sup>142</sup>. La tira reactiva de orina puede ser útil para valorar la presencia de hematuria, leucocituria y glucosuria.
- El espécimen de elección es una orina aleatoria, de preferencia de 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), donde el espécimen recomendado es la orina de 24 horas<sup>143</sup>.
- La expresión de los resultados como cocientes CAC o CPC, en lugar de como concentración, evita los errores derivados de una mayor o menor dilución de la muestra de orina en relación con la diuresis.
- 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 modifican 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 (afroamericanos) puede estar infraestimada<sup>32</sup>. 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 proteínas tubulares<sup>144</sup>. 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 b-2 microglobulina). El punto de corte del cociente de 0,4 mostró una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 99 %.

Estos datos se han confirmado en un estudio en pacientes con infección por el VIH para la diferenciación entre proteinuria tubular y glomerular<sup>145</sup>.

### 4.3. El estudio del sedimento urinario

La presencia de células tubulares renales, hematíes dismórficos, cilindros eritrocitarios y cilindros céreos es patognomónica 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 del TDF y favorecen la toxicidad tubular) se origina dicha toxicidad, se alterarán las funciones fisiológicas del túbulo proximal: reabsorción de proteínas, fósforo, glucosa, ácido úrico, aminoácidos y bicarbonato, y se producirá el síndrome de Fanconi, que puede ser completo o (en la mayoría de los casos) incompleto. Este síndrome 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 se ha aceptado ampliamente 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<sup>144,145</sup>.

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 manifiesta en el 0,3-2 % de los pacientes. La presencia aislada de alteraciones de la función tubular como hipofosfatemia, glucosuria normoglucémica, acidosis tubular renal proximal o una disminución de la RTF son mucho más frecuentes (4-50 %, según las series), pero su significación clínica, tanto a corto como a largo plazo, es incierta<sup>146,147</sup>. La presencia de concentraciones urinarias elevadas de proteínas de bajo peso molecular como la  $\beta_2$ -microglobulina y la RBP se ha 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 las recomendaciones sobre qué pruebas diagnósticas identifican mejor la presencia de lesión tubular en estos pacientes<sup>8,24,28,126</sup>.

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 y de glucosuria normoglucémica 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, esta puede deberse a múltiples causas diferentes de la tubulopatía proximal (ver sección 7.5). En estos casos la realización de excreción fraccional de fosfato (EFF) o de ácido úrico puede ayudar al diagnóstico. Una EFF normal ( $< 20$  %), tanto de fosfato como de 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 influida 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 (<http://senefro.org/modules.php?name=nefrocalc>). No obstante, en muchas de ellas no se dispone de la EFF, pero sí de la RTF. Se puede calcular directamente, ya que la  $EFF = 1 - RTP$  (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 han de considerarse aspectos como su escasa implementación en los laboratorios clínicos, el estado de estandarización de dichos métodos o las fuentes de variación.

### ■ 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 FG preferentemente mediante la ecuación CKD-EPI o, en su defecto, la ecuación MDRD. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
2. La medida del CPC 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 CAC. (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 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, acompañada 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 los 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 emplearse 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), donde 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 favorecen el desarrollo de nefropatía son múltiples y frecuentes. Este estudio supone un coste bajo y no implica visitas adicionales para los pacientes, lo que apoya la recomendación de hacerlo de forma general y periódica.

Este estudio básico ha de 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 depende de la existencia o no de factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía (tablas 6 y 7). Dada la sencillez y el bajo coste, este grupo recomienda que se efectúe en todas las revisiones programadas de los pacientes que reciben TARV, de manera que pueda quedar incluido en el protocolo o perfil analítico realizado de forma habitual 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 (figura 1, tablas 6 y 7), deberá realizarse el seguimiento de forma semestral, y en los que presentan DM o HTA se añadirá 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 glucemia). También se ha sugerido que el primer control tras el inicio del TARV se realice en el mes 2-3, en lugar de al mes<sup>126</sup>. Ante la presencia de alteraciones confirmadas en cualquiera de las pruebas anteriores, se aconseja la realización del estudio ampliado (ver sección 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 aquellos que reciben tratamiento con TDF.

**Tabla 10.** Periodicidad de realización de la evaluación renal en pacientes infectados por el VIH

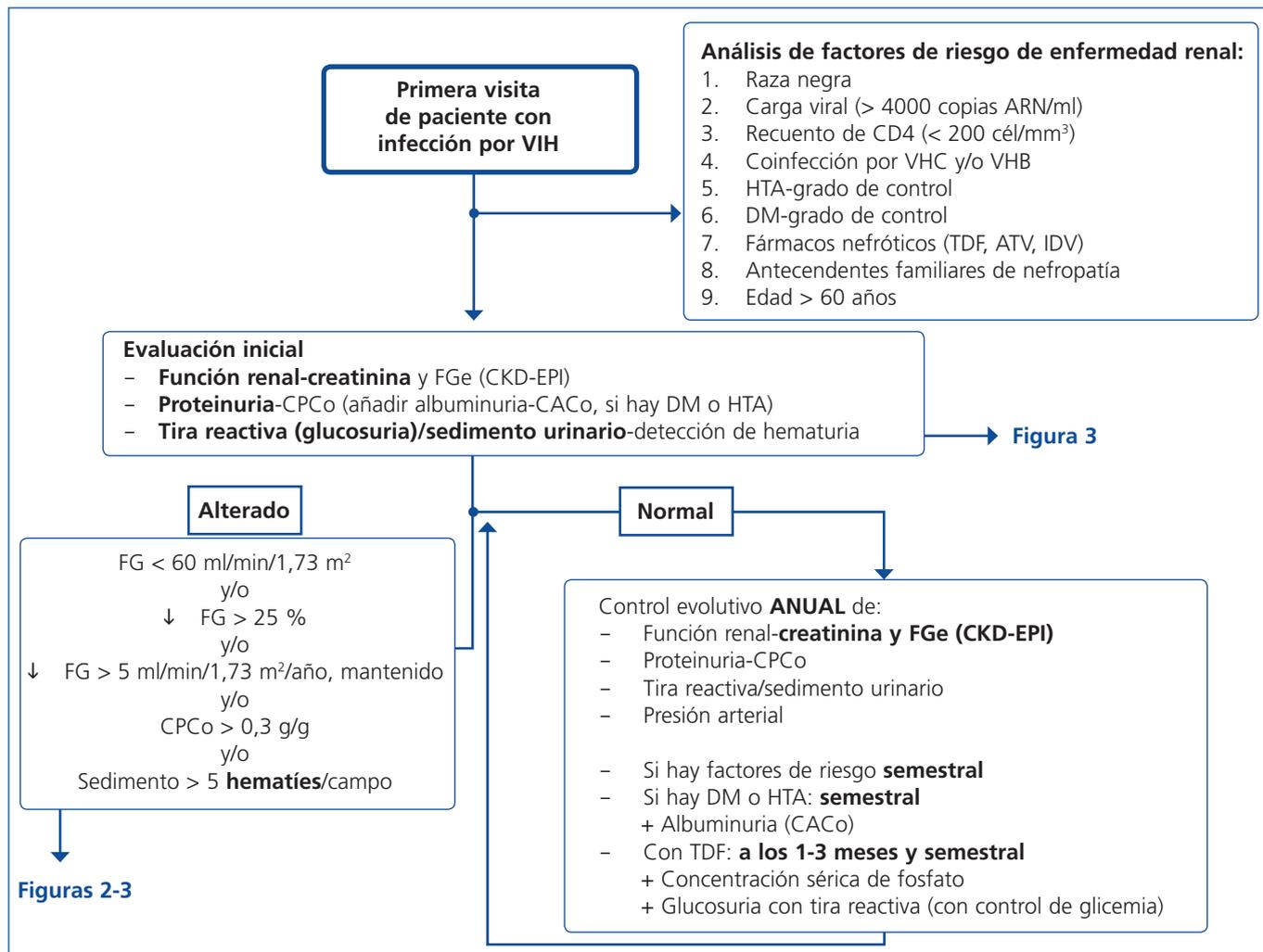
**Se realizará el estudio básico:**

- En la primera visita tras el diagnóstico de infección por el VIH
- Antes de iniciar el TARV
- 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 el desarrollo de ERC:
  - Estudio básico semestral
  - Si hay DM o HTA, añadir CAC en orina y calcular el CPC en orina
- En pacientes que reciben TDF:
  - 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)

CAC: cociente albúmina/creatinina; CPC: cociente proteína/creatinina; DM: diabetes mellitus; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; TARV: tratamiento antirretroviral; TDF: tenofovir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



**Figura 1.** Algoritmo para la evaluación renal inicial del paciente con infección por VIH.

ARN: ácido ribonucleico; ATV: atazanavir; CACo: cociente albúmina/creatinina en orina; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CPCo: cociente proteína/creatinina en orina; DM: diabetes mellitus; FG: filtrado glomerular; FGe: filtrado glomerular estimado; HTA: hipertensión arterial; IDV: indinavir; TDF: tenofovir; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

## ■ 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 (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
2. En los pacientes que no reciben TARV este estudio debe efectuarse: cuando se diagnostica la infección por el VIH; una vez al año si no presentan factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía; cada seis meses cuando uno o más de dichos factores están presentes; y antes de iniciar el TARV. (Calidad de la evidencia: Baja. Recomendación basada en el consenso).
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 TARV (entre 1-3 meses y posteriormente cada 6 meses). En los pacientes con ERC o factores de riesgo para esta, 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). (Calidad de la evidencia: Baja. Recomendación basada en el consenso).
4. En los pacientes tratados con la coformulación de tenofovir, emtricitabina, cobicistat y elvitegravir (TDF/FTC/COBI/EVG, Stribild®) la ficha técnica de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomienda controles mensuales durante el primer año y posteriormente cada 3 meses. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
5. 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 CPC en orina de la primera micción y el estudio del sedimento urinario. (Calidad de la evidencia: Baja. Recomendación basada en el consenso).

## 6. INDICACIONES DE BIOPSIA RENAL Y REMISIÓN A NEFROLOGÍA

### ■ 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<sup>148</sup>. La biopsia es de interés para conocer no solo el diagnóstico,

sino también 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<sup>148,149</sup>. 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 su realización.

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

1. Síndrome nefrítico: 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 < 1 g/g con IECA, ARA II u otras medidas antiproteínúricas (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/24 horas), aislada o acompañada de microhematuria, se recomienda un 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 este sentido los laboratorios pueden expresar los resultados de los hematíes en orina según número de hematíes por campo (en el campo de 40 aumentos) o en número de hematíes por volumen, habitualmente en microlitros (μl). La expresión por volumen es la que dan generalmente los analizadores que realizan sedimento automático que cuentan partículas por unidad de volumen.

Aunque no hay estandarización en el posible factor de conversión que relacione hematíes/campo y hematíes/μl, de modo muy general podríamos decir que 1 hematí/campo de 40 aumentos equivale a 5-10 hematíes/μl. En los casos de microhematuria persistente aislada, no se aconseja 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. IRA: la biopsia renal está indicada en los siguientes casos:
  - Presencia de proteinuria, hematuria macroscópica o alteraciones del sedimento que hagan sospechar un FRA de causa glomerular.
  - Sospecha clínica de nefritis intersticial inmunoalérgica (relación cronológica con fármacos, *rash* cutáneo, eosinofilia, etc.).
  - FRA de causa desconocida.
5. MAT y 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 (por ejemplo, desmopresina intravenosa)<sup>150</sup>.

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

1. La indicación de biopsia renal debe ser individualizada, sopesando los riesgos y los beneficios. (Calidad de la evidencia: Baja. Recomendación basada en el 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 la evidencia: Baja. Recomendación basada en el consenso).

Las indicaciones de biopsia renal son las siguientes:

- Síndrome nefrótico (CPC > 3 g/g).
- Síndrome nefrítico.
- Alteraciones urinarias persistentes (CPC > 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).
- IRA con sospecha de origen glomerular, inmunoalérgico o desconocido.
- MAT y HTA maligna.

### 6.1. 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, el grado de proteinuria, la comorbilidad asociada y la situación funcional del paciente.

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

1. Según la 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/24 horas), proteinuria asintomática significativa (CPC entre 1-3 g/g o su equivalente 1 a 3-3,5 g/24 horas) y proteinuria nefrótica (CPC > 3 g/g o su equivalente > 3-3,5 g/24 horas), así como aquellos con CAC > 300 mg/g (o su equivalente, albuminuria superior a 300 mg/24 horas) deberán ser remitidos a Nefrología.
2. Según el FGe: se remitirá a 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 IECA, ARA II, inhibidores directos de la renina o AINE).
  - 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 y HTA refractaria al tratamiento (> 140/90 mmHg) con tres fármacos en 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 al paciente a Nefrología:

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

1. CPC > 0,5 g/g (> 50 mg/mmol), CAC > 300 mg/g (0,3 g/g o 30 mg/mmol).
2. FG < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
3. Hematuria (> 25-30 hematíes por campo) no urológica.

4. Deterioro agudo de la función renal o deterioro progresivo de etiología no aclarada.
5. ERC y HTA refractaria al tratamiento.
6. Alteraciones en la cifra de potasio ( $> 5,5$  mEq/l o  $< 3,5$  mEq/l) no recibiendo diuréticos.
7. Anemia de origen renal.

(Calidad de la evidencia: Baja. Recomendación basada en el 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 (IRA) o gradual, en cuyo caso hablaremos de progresión. Los criterios diagnósticos de IRA están claramente establecidos (ver sección 3.1.1); sin embargo, existe una importante controversia sobre los criterios de progresión de la ERC.

Para evaluar la progresión deben considerarse los valores tanto 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:

- El cambio hacia un estadio de ERC más grave acompañado de una disminución del FGe  $> 25$  % respecto al valor basal.
- El descenso mantenido del FG  $> 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año<sup>32</sup>.

Debe tenerse en cuenta que pequeñas fluctuaciones del FG son frecuentes, no indican necesariamente 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 a la hemodinámica glomerular por bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona no debe considerarse como progresión. Asimismo, 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<sup>151</sup>.

#### 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 valorarse la progresión. Para ello han de revisarse los valores de creatinina sérica

anteriores y, en caso de no disponer de resultados previos, repetirse un control de la función renal en un plazo no mayor a cuatro 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 sobre todo con reducción del grosor de la cortical renal (habitualmente  $< 1$  cm) e hiperecogenicidad de esta 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 que se ha de seguir ante un deterioro de la función renal.

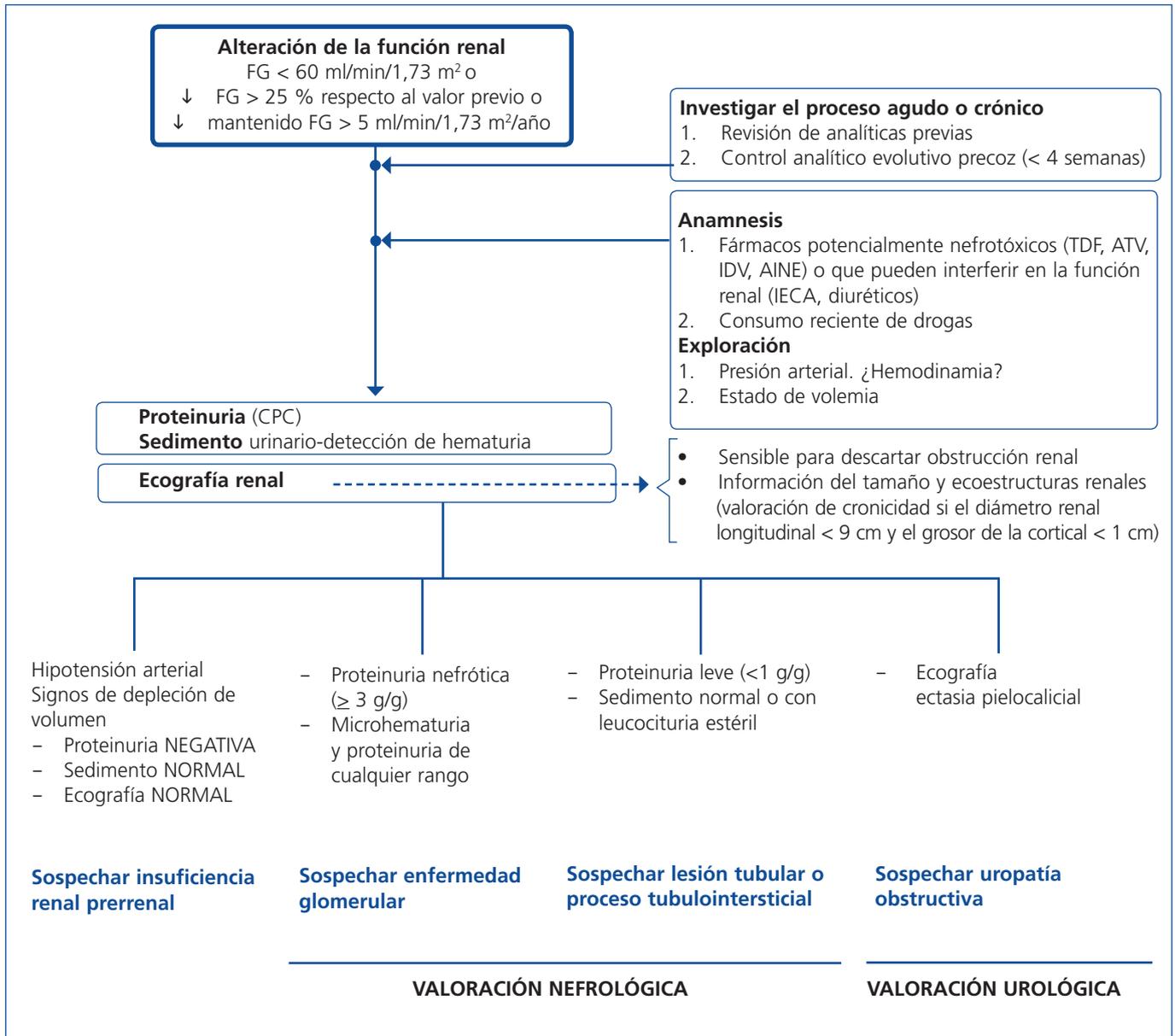
#### 7.1.3. Actitud ante la presencia de hematuria

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 pueden 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 la zidovudina (AZT) y en menor grado la d4T o la lamivudina (3TC), pueden incrementar el volumen corpuscular medio del hematíe (macrocitosis), de la misma forma que se ha detectado en pa-



**Figura 2.** Algoritmo para la evaluación de la alteración de la función renal en el paciente con infección por VIH. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ATV: atazanavir; CPC: cociente proteína/creatinina en orina; FG: filtrado glomerular; IDV: indinavir; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; TDF: tenofovir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

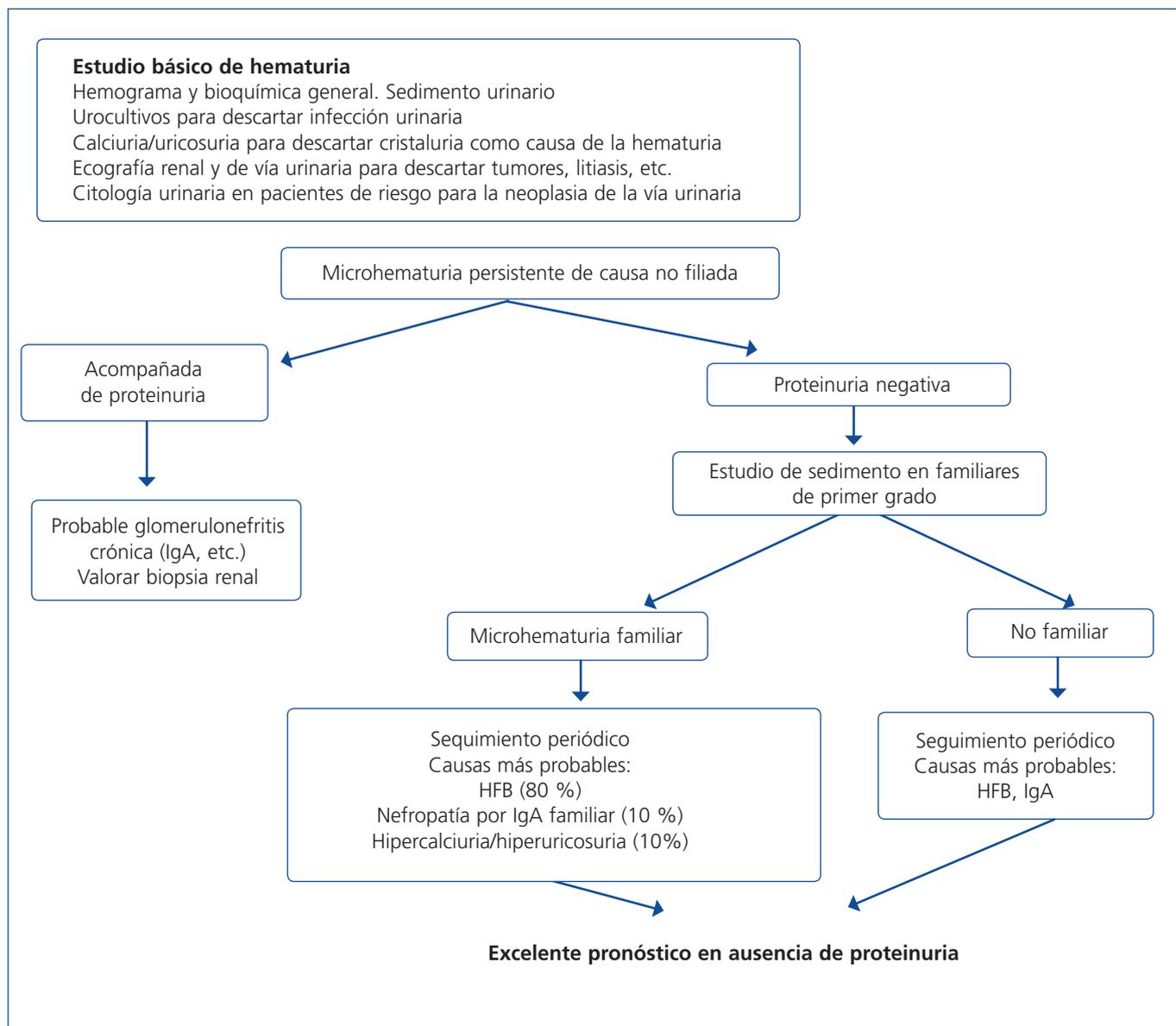
cientes coinfectados por el VHC<sup>152,153</sup>. Aunque no hay estudios específicos que hayan analizado el efecto de dichas alteraciones en los hematíes en orina en caso de que el paciente presente hematuria y, por otra parte, aunque la AZT no está en los esquemas terapéuticos actuales, estos cambios 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 que se ha de seguir ante la presencia de hematuria macro o microscópica persistente.

**7.1.4. Actitud ante la presencia de proteinuria (ver sección 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).



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

HFB: hematuria familiar benigna; IgA: inmunoglobulina A; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

(Calidad de la evidencia: Baja. Grado de la recomendación: Fuerte).

**2.** Se consideran criterios de progresión:

- El cambio hacia un estadio de ERC más grave acompañado de una disminución del FGe > 25 % respecto al valor basal.
- El descenso mantenido del FG > 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/año.

**3.** En pacientes con hematuria, debe realizarse el diagnóstico diferencial entre causas urológicas o glomerulares. (Calidad de la evidencia: Baja. Recomendación basada en el 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 CICr 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<sup>67,70,80,154</sup>.

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 Estados Unidos 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, ECV, CD4 < 200 células/ml, 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 asoció 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<sup>155</sup>.

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<sup>156,157</sup> e insistir en la prevención y el tratamiento precoz de los episodios de deterioro agudo de la función renal (por depleción de volumen u otros) y de la nefrotoxicidad, evitando en lo posible la utilización de sustancias nefrotóxicas (AINE, contrastes yodados, etc.), ajustando la dosis de los fármacos a la función renal, verificando con frecuencia las variaciones del FG cuando se utilizan medicamentos de riesgo y utilizando medidas profilácticas del FRA (por ejemplo, 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 RCV en pacientes con infección por el VIH.

### 7.2.1. Riesgo cardiovascular

Las ECV son una de las principales causas de muerte no relacionada con la infección por el VIH<sup>158</sup>. En estos pacientes existe un incremento del RCV asociado con factores como la respuesta inflamatoria crónica a la infección por el VIH y con efectos secundarios metabólicos de la medicación antirretroviral (resistencia a la insulina, dislipemia, alteración en la distribución de la grasa y HTA)<sup>159</sup>. 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 RCV como la HTA y la DM<sup>160</sup>. 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. Esta evaluación 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 de cintura y cadera y signos clínicos de lipodistrofia).
- Datos analíticos: estudio lipídico (concentración en suero de colesterol, triglicéridos, colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad [c-HDL] y colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad [c-LDL]), glucemia y función renal (concentración sérica de creatinina y FGe).

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

### ■ Recomendaciones de la sección 7.2.1:

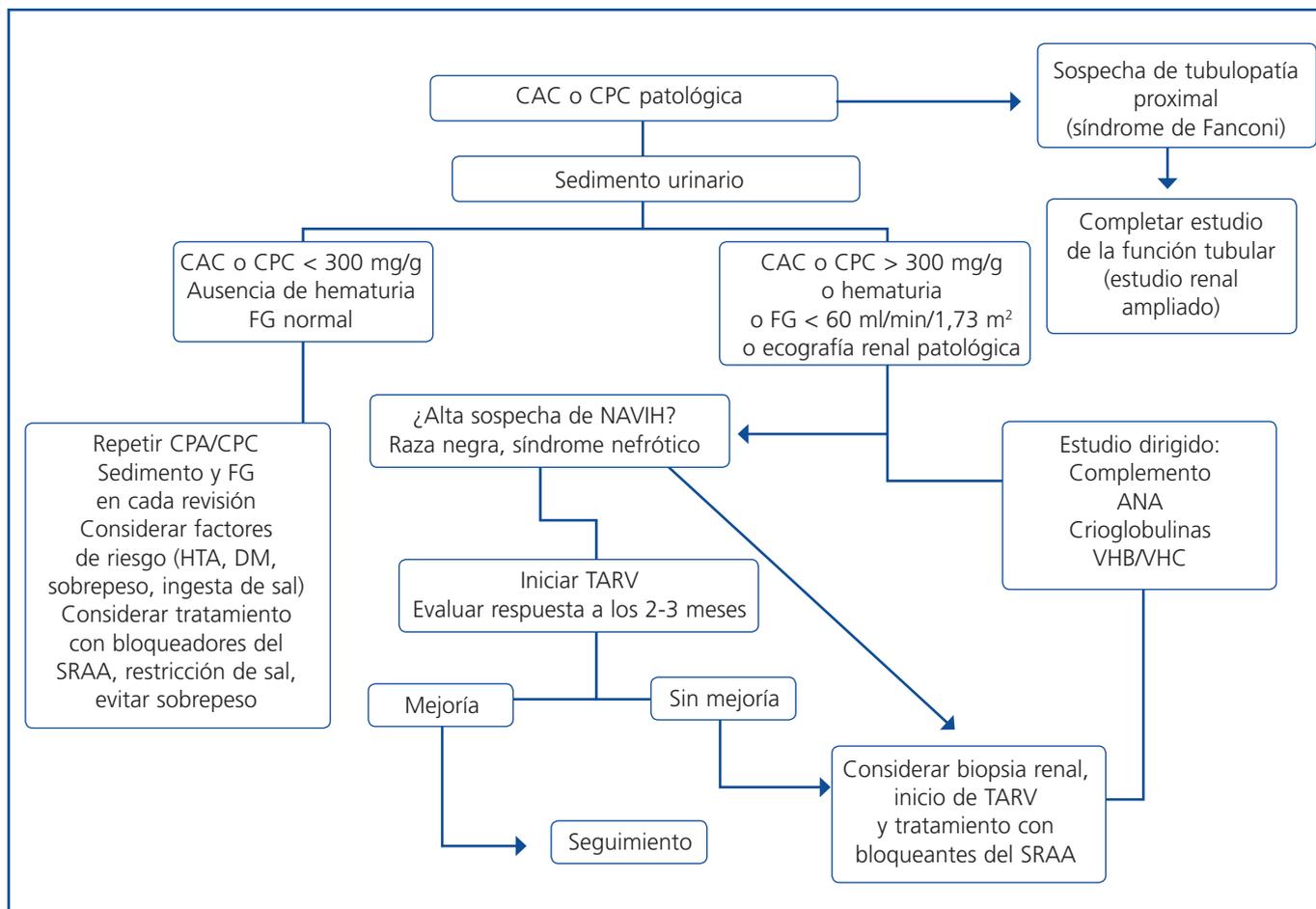
1. Los pacientes con ERC se consideran como de muy alto RCV. Se recomienda realizar una evaluación del RCV en la visita basal y al menos una vez al año. (Recomendación basada en el consenso).
2. Se realizará un tratamiento global de todos los factores de RCV. (Recomendación basada en el consenso).
3.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

### 7.2.2. Proteinuria

Definiremos proteinuria asintomática moderada como aquella con un CPC de 0,15-1 g/g (o su equivalente 0,15-1 g/24 horas); proteinuria asintomática significativa con un CPC de 1-3 g/g (o su equivalente: entre 1 y 3-3,5 g/24 horas), 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/24 horas) y va acompañada de edema o hipoalbuminemia, hipoproteinemia o 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 que se ha de 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),



**Figura 4.** Algoritmo para la evaluación de la proteinuria en el paciente con infección por VIH.

CAC: cociente albúmina/creatinina en orina; CPC: cociente proteína/creatinina en orina; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; NAVIH: nefropatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TARV: tratamiento antirretroviral; VHB/VHC: virus de la hepatitis B/C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

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 por 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/24 horas) y, en casos

de difícil respuesta a las medidas antiproteinúricas, un CPC < 1 g/g (o su equivalente, proteinuria < 1 g/24 horas), 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/24 horas) 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 PA); valorar la introducción de un anti-aldosterónico (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 la evaluación y el tratamiento de la proteinuria. Sección 7.2.2:

1. Sea cual sea la causa de la proteinuria, el manejo de los pacientes debe incluir la retirada de los fármacos nefrotóxicos, el control de la HTA y la DM (si existieran) y, en todo caso, si la proteinuria es intensa, tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA o ARA II). (Calidad de la evidencia: basada en el consenso).
2. Cuando la proteinuria es  $> 1$  g/24 horas 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 de la evidencia: basada en el consenso).
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 PA ) monitorización frecuente y vigilando la función renal y la concentración de potasio sérico. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la 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 de la evidencia: Moderada. Grado de la 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/24 horas) puede considerarse un objetivo satisfactorio. (Calidad de la evidencia: Moderada. Grado de la recomendación: Débil).
6. Cuando se sospeche una NAVIH, se recomienda iniciar TARV. Si no hay mejoría de las alteraciones renales en el plazo de dos o tres meses y/o se consideran otros diagnósticos, debe realizarse una biopsia renal. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).

### 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<sup>161</sup>. En un análisis transversal, el 55 % de los pacientes con VIH y ERC eran hipertensos y el 20 % diabéticos<sup>31</sup>. Por ello la

presión arterial debe monitorizarse periódicamente en los pacientes con infección por VIH, y especialmente si presentan además ERC. La toma de presión arterial, en la consulta, o la automedida de la presión arterial, en domicilio.

Los resultados del control de la PA sobre la progresión de la insuficiencia renal son contradictorios. Sin embargo, el control de la 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  $< 140/90$  mmHg en pacientes sin albuminuria/proteinuria (CAC  $< 30$  mg/g o CPC  $< 0,1$  g/g) y menor de 130/80 mmHg 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 su base fundamental, particularmente en los casos con albuminuria/proteinuria. Si se utilizan antagonistas del calcio, deben controlarse previamente las posibles interacciones farmacocinéticas con los 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<sup>162-164</sup>.

#### 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<sup>162</sup>:

- Los pacientes con CAC  $< 30$  mg/g (o su equivalente: CPC  $< 0,1$  g/g o albuminuria  $< 30$  mg/24 horas) en los que se detecten cifras de PA  $> 140/90$  mmHg deben recibir tratamiento para conseguir cifras objetivo de presión arterial sistólica (PAS)  $\leq 140$  mmHg y presión arterial diastólica (PAD)  $\leq 90$  mmHg.
- Los pacientes con CAC  $> 30$  mg/g (o su equivalente CPC  $> 0,1$  g/g o albuminuria  $> 30$  mg/24 horas) en los que se detecten cifras de PA  $> 130/80$  mmHg deben recibir tratamiento para conseguir cifras objetivo de PAS  $\leq 130$  mmHg y PAD  $\leq 80$  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  $< 6$  g de sal al día), evitar el sobrepeso,

evitar el tabaquismo, restricción de la ingesta de alcohol (no más de dos bebidas estándar al día en varones y una en mujeres) y practicar ejercicio físico aeróbico (30 minutos, cinco veces a la semana).

### 7.2.3.3. Tratamiento farmacológico

El tratamiento antihipertensivo en pacientes con infección por el VIH se individualizará con base en la presencia de albuminuria/proteinuria, las comorbilidades, el efecto sobre algunos parámetros metabólicos y las 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 el ajuste para la 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 que se ha de utilizar según la 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 horas), 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 horas), 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 horas), se utilizarán IECA o ARA II en dosis progresiva para lograr una PA ≤ 130/80 mmHg.

**7.2.3.3.2. Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II en el tratamiento de la hipertensión arterial**  
Los IECA 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 esta<sup>162</sup>. Por otra parte, su excelente tolerancia, su efecto beneficioso en el perfil metabólico y la práctica ausencia de interacciones con el TARV hacen de ellos los fármacos que se han de considerar en primer lugar en el paciente con infección por VIH. No se recomienda la combinación de IECA y ARA II en el tratamiento de la HTA, por asociarse a un mayor riesgo de hiperkalemia y deterioro renal, especialmente en pacientes ateromatosos, tanto en diabéticos<sup>157</sup> como en no diabéticos<sup>32,165,166</sup>.

**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	Sin interacciones significativas Sin interacciones significativas	De elección como primer fármaco. No asociar ambos
Diuréticos - Tiacídicos - Tiacídicos-like - De asa - Distales	Sin 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	Sin 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 hay ERC. El resto no requiere ajuste de dosis
Alfabloqueantes 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	

ARA II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ERC: enfermedad renal crónica; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IP: inhibidores de la proteasa; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

#### 7.2.3.3.3. Precauciones en pacientes que reciben inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina 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 su desarrollo<sup>32</sup>.

**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<sup>167</sup>. 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 en altas dosis, AINE, 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 es  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 AINE o diuréticos ahorradores de potasio puede producir hiperkalemia. No se recomiendan las anteriores combinaciones, y es preferible evitar su administración con cifras de potasio sérico  $> 5$  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 que se habrá de utilizar. En los diuréticos podemos distinguir tres grupos: diuréticos tiacídicos (hidroclorotiacida, clortalidona y diuréticos 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 aumentar la reabsorción renal de

calcio, incrementando la densidad mineral y disminuyendo la incidencia de fracturas. En pacientes con FG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, producen un menor efecto natriurético, por lo que se recomienda que en estos pacientes se utilicen diuréticos de asa (furosemida, torasemida o bumetanida)<sup>162</sup>. 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/triamtereno) en pacientes con FG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por el riesgo de hiperkalemia<sup>162</sup>. Pueden tener indicación como antiproteinúricos, pero con FG  $> 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Ninguno de ellos produce interacciones significativas con antirretrovirales, salvo la eplerenona, cuyo efecto puede ser potenciado cuando se administra con inhibidores potentes del CYP3A4 (como RTV o NFV).

#### 7.2.3.3.5. Antagonistas de los canales del calcio

Se metabolizan por el CYP3A4 y, por lo tanto, presentan potencial interacción con los IP y los inhibidores de la transcriptasa inversa no 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 ITIAN, se produce una menor respuesta antihipertensiva debido a interacción con los mismos. Se ha descrito con todos los antagonistas de los canales del calcio (amlodipino, nifedipino, felodipino, diltiazem y verapamilo) cuando se combinaron con IP. En algunos casos se ha descrito interacción grave<sup>168,169</sup>. LPV/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 %<sup>170</sup>. Por ello, si se requiere utilizar antagonistas de los canales del calcio junto con IP, se recomienda iniciarlos en una dosis baja, observando la posibilidad de exceso de efecto antihipertensivo, y con monitorización de la frecuencia cardíaca en el caso del diltiazem. Por el contrario, la administración de ITINAN (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 la respuesta clínica<sup>170</sup>. 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 un ajuste de dosis en pacientes con disminución del FG. No es preciso el ajuste por insuficiencia renal en el resto de los betabloqueantes. Estos fármacos tienen un efecto negativo sobre el perfil lipídico y el 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 auriculoventricular por un aumento leve en los niveles sanguíneos de betabloqueantes, especialmente metoprolol y propranolol. En caso de necesidad de administración de estos fármacos, se recomienda la monitorización de la frecuencia cardíaca y de los posibles efectos secundarios. No se han descrito interacciones significativas de antirretrovirales y otros betabloqueantes<sup>170</sup>.

#### 7.2.3.3.7. Otros

En pacientes con HTA no controlada con los fármacos previos, pueden utilizarse alfabloqueantes (doxazosina), agonistas alfaadrenérgicos (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 hipertensión arterial:

1. Las medidas no farmacológicas en el tratamiento de la HTA son las mismas que en la población general: restricción de sal (< 6 g/día), control del exceso de peso, ejercicio físico (al menos caminar a paso vivo 30-45 minutos cuatro días por semana). (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Débil).
2. El objetivo del tratamiento antihipertensivo dependerá de la presencia o no de albuminuria/proteinuria. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
3. En pacientes con CAC < 30 mg/g (o su equivalente: CPC < 0,1 g/g) el objetivo de PA será < 140/90 mmHg. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
4. En pacientes con CAC > 30 mg/g (o su equivalente: CPC > 0,1 g/g), el objetivo de PA será < 130/80 mmHg. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la 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 PA 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 IP del VIH (aumentan su efecto antihipertensivo) y los ITI-NAN (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 HTA deberá seguir los siguientes escalones:

- Primer escalón: IECA o ARA II.
- Segundo escalón: diurético:
  - Diurético tiazídico en 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/1,73 m<sup>2</sup>).
  - Diurético de asa con insuficiencia renal moderada-avanzada (FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Tercer escalón: beta-bloqueantes (evitar antagonistas del calcio si el paciente recibe tratamiento con IP).

#### 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<sup>171</sup>, 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 (índice de masa corporal > 30 kg/m<sup>2</sup>) e incluso del sobrepeso (índice de masa corporal > 25 kg/m<sup>2</sup>) sobre la progresión a la insuficiencia renal terminal de diversas nefropatías se ha comprobado en varios estudios<sup>172,173</sup>. 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<sup>174</sup>. Aunque aún no está claro el objetivo terapéutico en cuanto a niveles de pH y bicarbonato sérico, se debe 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 PA y una disminución de eventos cardiovasculares. Aunque se necesitan estudios más amplios que corroboren estos hallazgos y fijen objetivos terapéuticos en relación con 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)<sup>175</sup>. Aunque no existe experiencia en pacientes con infección por el VIH, en aquellos con ERC no infectados

por el VIH la administración de febuxostat ha demostrado una eficacia superior y una seguridad similar a la de alopurinol en la hiperuricemia sintomática e insuficiencia renal leve o moderada<sup>151</sup>. No obstante, y dado que el febuxostat tiene metabolismo hepático mediante el CYP450 y la glucoronconjugación 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 FRA, de cualquier etiología, tienen un riesgo más elevado de desarrollar ERC. Por tanto, se debe vigilar la función renal de estos casos de forma más frecuente durante al menos dos años después del FRA, aunque la resolución del FRA haya sido satisfactoria.

### 7.2.9. Raza

Estudios recientes han 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<sup>176</sup>. El seguimiento y el 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<sup>177</sup>, 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 virus de la hepatitis C (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 de la evidencia: Baja. Grado de la recomendación: Fuerte).
2. El abandono del tabaquismo debe ser un objetivo prioritario, dado que, además de su influencia sobre multitud de complicaciones, influye sobre la progresión de la insuficiencia renal. (Calidad de la evidencia: Baja. Grado de la 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 de la evidencia: Baja. Recomendación basada en el 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 de la evidencia: Baja. Grado de la recomendación: Débil).

## 7.3. Manejo de la dislipemia en el paciente con enfermedad renal crónica 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 del c-HDL<sup>178</sup>.

### 7.3.1. Patrón lipídico en la enfermedad renal crónica

La ERC se asocia a alteraciones cuantitativas y cualitativas en el patrón lipídico que se acentúan a medida que lo hace la grave de la enfermedad. 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 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 en el caso de cada una de las patologías por separado. Ante la presencia de dislipemia en pacientes con ERC es importante descartar causas secundarias (síndrome nefrótico, hipotiroidismo, DM, enfermedad hepática, etilismo y algunos fármacos) (tabla 12).

El control de la dislipemia asociada a la 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<sup>179</sup>.

### 7.3.2. Evidencias del beneficio de tratar la dislipemia en la enfermedad renal crónica

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<sup>180</sup>. Dados los resultados obtenidos en los ensayos clínicos<sup>181-183</sup>, no se recomienda iniciar tratamiento con estatinas en pacientes en diálisis<sup>179</sup>, 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 en estadios 3, 4 y 5

**Tabla 12.** Causas de dislipemia secundaria**Comorbilidades**

- Síndrome nefrótico
- Hipotiroidismo
- Diabetes mellitus
- Ingesta excesiva de alcohol
- Enfermedad hepática

**Fármacos**

- Ácido 13-cis retinoico
- Anticonvulsivantes
- Antirretrovirales<sup>a</sup>
- Diuréticos
- Betabloqueantes
- Andrógenos
- Anticonceptivos orales
- Corticoides
- Ciclosporina
- Sirolimus

<sup>a</sup> Sobre todo con pautas basadas en inhibidores de la proteasa con ritonavir o efavirenz.

tratados con simvastatina-ezetimiba frente a placebo. Esta reducción no se observó en los pacientes en diálisis<sup>183</sup>.

**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<sup>184</sup>. 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 que en 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 del NCEP ATP-III más exigentes en cuanto a la reducción de lípidos. Las últimas guías de la Sociedad Europea de Arterioesclerosis y la Sociedad Europea de Cardiología consideran a los pacientes con infección por VIH como pacientes con alto RCV, y teóricamente la concentración de c-LDL que se habría de conseguir sería 100 mg/dl (2,5 mmol/l). No obstante, las mismas guías consideran que la presencia de ERC con FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> clasifica al sujeto como de muy alto RCV, sin requerir aplicar escalas de riesgo, y aconseja objetivos terapéuticos todavía más agresivos<sup>179</sup>.

**7.3.3.1. Objetivo terapéutico para el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad**

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 que se ha de conseguir en pacientes con FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> para c-LDL es < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) o una reducción del 50 % si el objetivo previo no es alcanzable<sup>179</sup>. 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 recomiendan el tratamiento con estatinas a todos los adultos > 50 años, independientemente de los niveles de c-LDL. Basado en el estudio SHARP y en análisis post hoc de ensayos clínicos con estatinas frente a placebo estudiando los pacientes con ERC, establecen una estrategia de «tratar el RCV» sin considerar objetivos de c-LDL. De la misma forma, no recomiendan iniciar tratamiento con estatinas en pacientes con ERC en estadio 5 en diálisis<sup>185</sup>.

Ante la ausencia de guías específicas para el tratamiento de la dislipemia, siempre se ha aconsejado seguir 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 la Sociedad Europea de Cardiología<sup>179</sup>, 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 aconseja 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<sup>179</sup>. Aunque en la población general es deseable un nivel de triglicéridos ≤ 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 relaciona con 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 que la cifra sea superior a 800-1000 mg/dl<sup>179,185</sup>.

**7.3.4. Fármacos hipolipemiantes y enfermedad renal crónica**

- **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 el 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 la atorvastatina, la lovastatina y la 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, IP y anticoagulantes orales). La fluvastatina, en cambio, se metaboliza por la vía del CYP2C9 y las interacciones son menores, aunque es necesario ajustar su dosis cuando se administran con ITINAN. Pitavastatina tiene un metabolismo hepático por una vía diferente a la del CYP450, por lo que es especialmente útil en el trasplante renal por la ausencia de interacciones con los inmunosupresores y los antirretrovirales. 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 antirretroviral, y grado de insuficiencia renal y dosis máxima de cada estatina. En resumen, serían recomendables la pitavastatina, la atorvastatina, la pravastatina y la rosuvastatina, ajustadas al grado de insuficiencia renal (tabla 13).

- **Ezetimiba:** se ha demostrado su eficacia junto con simvastatina en pacientes con ERC en el estudio SHARP<sup>183</sup>. No se requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal (tabla 13).
- **Fibratos:** en el caso de utilizar fibratos, el fármaco de elección es el gemfibrozilo en dosis de 600 mg/día siempre que no se asocie a estatinas, en cuyo caso el riesgo de miopatía se incrementa en más de cinco veces, y es mayor en caso de ERC. La asociación con estatinas puede provocar FRA por rabdomiólisis. En caso de requerirse la asociación, debe utilizarse fenofibrato y realizarse una estrecha monitorización. No se recomienda en pacientes con FG < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (tabla 13).

Los fibratos aumentan la concentración de creatinina de forma reversible tras su retirada. En el caso de fenofibrato, el incremento oscila entre el 8 y el 18 %. Los mecanismos implicados no están del todo aclarados<sup>136,137</sup>, 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<sup>186</sup>.

Por otra parte, los fibratos aumentan el aclaramiento de ciclosporina, dando lugar a una reducción en los niveles de esta de un 30 %<sup>187</sup>. Se desaconseja el uso de fibratos en el trasplante renal.

- **Ácido nicotínico:** el ácido nicotínico no se ha 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 ha informado de manera reciente sobre una mayor frecuencia en algunos tipos de reacciones adversas graves del ácido nicotínico<sup>188</sup>, 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 la realización de un estudio lipídico (que incluya la medida de la concentración sérica de colesterol, triglicéridos y c-HDL y c-LDL) cada seis 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 RCV. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
3. Los pacientes con ERC e infección por el VIH con FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> se consideran como de muy alto RCV, sin necesidad de aplicar escalas de riesgo. El objetivo terapéutico que se ha de conseguir es una concentración de c-LDL < 70 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 la recomendación: Débil).
4. La elección de estatinas en pacientes con ERC e infección por el VIH estará en función de su metabolización (CYP3A4 CYP2C9), interacción con cada antirretroviral y grado de insuficiencia renal y dosis máxima de cada estatina. Serían recomendables la pitavastatina, la atorvastatina, la pravastatina y la 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 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 rabdomiólisis y deterioro de función renal, habitualmente reversible. (Calidad de la evidencia: Moderada. Grado de la recomendación: Débil).
6. El tratamiento combinado con estatinas y fibratos se desaconseja en el trasplante renal. (Recomendación basada en el consenso).

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
Atorvastatina	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</li> <li>Iniciar con 10 mg od</li> <li>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 la atorvastatina es estrictamente necesaria, comenzar con la menor dosis posible y vigilar la toxicidad</li> </ul>
Rosuvastatina	5-40 mg od	Comenzar con 5 mg/día si CICr < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> Dosis máxima 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 el efecto sobre el colesterol. Puede requerir el aumento de dosis de rosuvastatina</li> </ul>
Pitavastatina	1-4 mg od	Comenzar con 1 mg/día si CICr < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> y en pacientes en hemodiálisis: 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 el 60% en Cmax 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>
Simvastatina	5-80 mg od	Comenzar con 5 mg/día si CICr < 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 un 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 el efecto sobre el colesterol; puede requerir aumento de dosis de simvastatina con efavirenz, nevirapina y etravirina. No se espera interacción significativa con rilpivirina</li> <li>II: la simvastatina no debe administrarse en combinación con elvitegravir/cobicistat</li> </ul>
Pravastatina	10-40 mg od	Comenzar con 10 mg/día si CICr < 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 la toxicidad</li> <li>NN: monitorizar el efecto sobre el colesterol; puede requerir aumento de dosis de pravastatina con efavirenz y etravirina. No se espera interacción significativa con rilpivirina</li> </ul>
Ezetimiba	10 mg od	No requiere ajuste de dosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Información limitada</li> <li>La principal vía metabólica de ezetimiba es glucuronización hepática a través de la UGTs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>El atazanavir podría incrementar moderadamente la exposición de ezetimiba. El atazanavir/ritonavir es improbable que altere los niveles de ezetimiba</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Información limitada</li> <li>No se requiere a priori ajuste de dosis</li> </ul>
Fenofibrato <sup>a</sup>	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 CICr < 90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) No usar si CICr < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No</li> </ul>	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se requiere a priori modificación de la dosis</li> </ul>
Gemfibrozilo	600 mg bid 900 mg od	Comenzar con 600 mg/od si CICr < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> No usar si CICr < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Información limitada</li> <li>La principal vía metabólica del gemfibrozilo es glucuronización hepática a través de la UGTs</li> <li>Datos in vitro sugieren que el gemfibrozilo inhibe UGT1A1 y UGT1A3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Con 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>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No se requiere a priori modificación de la dosis. Precaución si se administra en combinación con raltegravir y dolutegravir</li> </ul>

ARV: antirretroviral; bid: dos veces al día; Cmax: concentración máxima; II: inhibidores de la integrasa; IP: inhibidores de la proteasa; IP/r: inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir; NN: no nucleósidos; od: una vez al día.

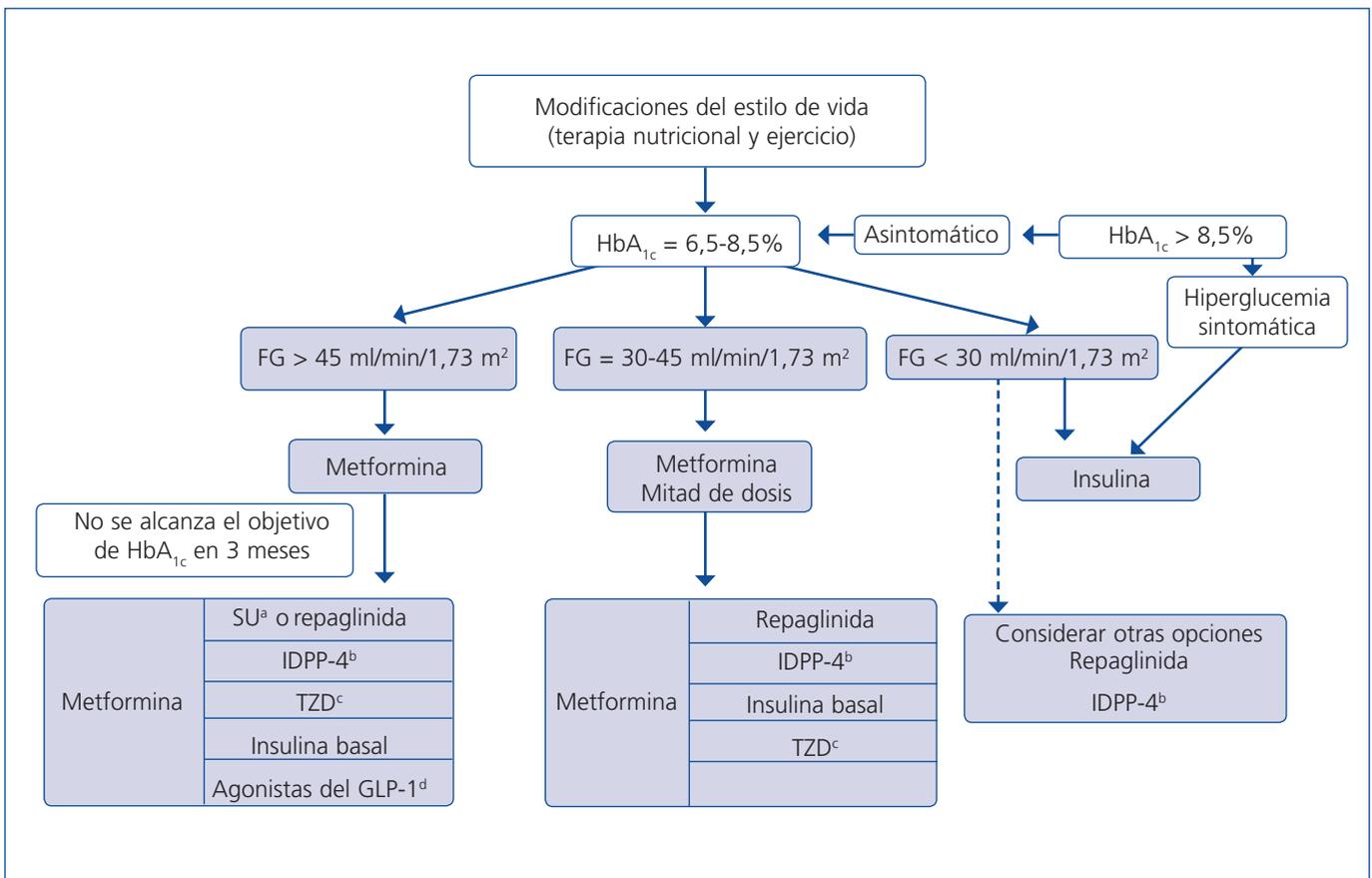
<sup>a</sup> El fenofibrato puede producir un aumento reversible de la creatinina sérica.

### 7.4. Manejo de la hiperglucemia en el paciente con enfermedad renal crónica 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.<sup>189</sup>, 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 DM a través de varios mecanismos. El primero es por el bienestar que produce el TARV, que se asocia a ganancia de peso, mejoría del apetito y de la ingesta de calorías. Por otra parte, algunos antirretrovirales tienen un efecto sobre el metabolismo de la glucosa, mediante el aumento de la resistencia a la insulina o alteración en su secreción, favoreciendo de esta forma la hiperglucemia. Mientras d4T y ddi se asocian a un mayor riesgo de aparición de DM, RTV y NVP parecen ser protectores en este sentido<sup>190</sup>.

La presencia de DM 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 al nadir de CD4 más bajo<sup>189</sup>. La presencia de DM 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 antiproteínúricas y de control de PA resumidas en los apartados previos son decisivos, junto con un adecuado control y tratamiento de la DM.

El diagnóstico de DM tipo 2 en los pacientes con infección por VIH se basará en los mismos criterios que en la población general<sup>191</sup>. No hay estudios aleatorizados 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 (figura 5 y tabla 14).



**Figura 5.** Algoritmo para el manejo de la hiperglucemia en el paciente con enfermedad renal crónica e infección por VIH. FG: filtrado glomerular; FGe: filtrado glomerular estimado; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IDPP-4; inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinedionas o glitazonas; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Evitar glibenclamida. Utilizar gliclazida, glipizida o gliquidona. Usar glimepirida solo si el FGe es > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<sup>b</sup> Ajustar dosis, salvo linagliptina.

<sup>c</sup> Con precaución.

<sup>d</sup> Liraglutida, exenatida: ajustar dosis. Indicado si el FGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**Tabla 14.** Indicación de fármacos hipoglucemiantes en pacientes con diabetes mellitus y su ajuste según el FGe

Fármacos	FGe 45-59	FGe 30-44	FGe 15-29	FGe < 15
<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</b> (repaglinida)	Sí	Sí	Sí (ajustar dosis) <sup>a</sup>	Sí (ajustar dosis) <sup>a</sup>
<b>Glitazonas</b> (pioglitazona)	Sí	Sí	Sí <sup>b</sup>	Sí <sup>b</sup>
<b>Sulfonilureas</b> (gliclazida, glimepirida) Evitar glibencamida	Sí	Sí (reducir dosis)	No (solo glipizida) <sup>b</sup>	No (solo glipizida) <sup>b</sup>
<b>Inhibidores de la DPP-4</b>	Sí	Sí (ajustando dosis) <sup>d</sup>	Sí (ajustando dosis) <sup>d</sup>	Sí (ajustando dosis) <sup>d</sup>
- Linagliptina	5 mg/día	5 mg/día	5 mg/día	5 mg/día
- Saxagliptina	5 mg/día	2,5 mg/día	2,5 mg/día	No indicada
- Sitagliptina	50 mg/día	50 mg/día	25 mg/día	25 mg/día
- Vildagliptina	50 mg/día	50 mg/día	50 mg/día	50 mg/día
<b>Inhibidores de la <math>\alpha</math>-glucosidasa</b> (acarbosa, miglitol)	Sí Sí	Sí No	No No	No No
<b>Agonistas del GLP-1</b>				
Exenatida	Sí	Escalado lento de dosis	No	No
Liraglutida	No	No	No	No
<b>Inhibidores del SGLT2</b>				
- Empagliflozina	No	No	No	No
- Dapagliflozina				
- Canagliflozina				

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; FGe: filtrado glomerular estimado (en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>); SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

<sup>a</sup> Riesgo de hipoglucemias.

<sup>b</sup> Precaución por posibilidad de retención hídrica e insuficiencia cardíaca.

<sup>c</sup> Riesgo muy alto de hipoglucemias con glicazida en estadios 4-5.

<sup>d</sup> Linagliptina no requiere ajuste de dosis

## 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 carbamilato de Hb, que interfiere en la determinación de HbA1c cuando se miden por cromatografía líquida de alta resolución, dando lugar a concentraciones falsamente elevadas<sup>191</sup>. Por todos estos factores algunos autores sugieren utilizar la determinación de la albúmina glucosilada (fructosamina) como método de valoración del control glucémico en los pacientes en hemodiálisis<sup>191</sup>. 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 CICr, a lo sumo el estado renal fue valorado mediante la concentración de creatinina sérica. En la mayoría de los pacientes con DM 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 DM de larga evolución con historia previa de mal control glucémico o con condiciones que disminuyan su expectativa de vida, se ha de individualizar el objetivo de control, evitando las estrategias terapéuticas que supongan un incremento no aceptable del riesgo de hipoglucemia. No obstante, por el perfil de RCV podemos intuir que la mayoría de los pacientes con ERC en estadios 4 y 5 pertenece al segundo grupo. De hecho, las guías K/DOQI del año 2005<sup>192</sup> no tienen establecido un

nivel óptimo de HbA1c para los pacientes en diálisis. Las recomendaciones más recientes en estos pacientes sugieren conseguir un control moderado de la glucemia con concentraciones de HbA1c no superiores a 8 % y evitar la hipoglucemia<sup>191</sup>.

#### 7.4.2. Antidiabéticos orales

Es escasa la experiencia con antidiabéticos orales en los pacientes con infección por VIH, excepto con metformina y sulfonilureas. Las recomendaciones en relación con el resto de los antidiabéticos orales se realizan extrapolándose de los datos y recomendaciones en pacientes con ERC no infectados por el VIH, y con base en 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<sup>193</sup>.

- **Secretagogos:** las sulfonilureas se eliminan por vía renal en su mayoría, excepto las más utilizadas (glibenclamida, glicepirida y gliclazida), que se metaboliza 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 está totalmente contraindicado en pacientes con  $FG < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La glipizida puede utilizarse con  $FG^{194,195}$  hasta  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Recientemente dos estudios compararon glipizida frente a sitagliptina en pacientes con ERC y en hemodiálisis. Ambos fármacos fueron eficaces para la reducción de la glucemia y seguros. No obstante, los pacientes que recibieron glipizida presentaron más hipoglucemias<sup>196,197</sup>.
- **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  $ClCr < 60$  ml/min. No obstante, la experiencia en su utilización en pacientes con ERC ha aumentado progresivamente. De hecho, en pacientes con  $FG$  entre 45 y 60 ml/min/1,73 m<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/1,73 m<sup>2</sup>, se aconseja una reducción de la dosis del 50 %, monitorizar la función renal cada tres meses y no iniciar nuevos tratamientos. Con un  $FG$  inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> la metformina<sup>195</sup> no debe utilizarse<sup>193,195,198</sup>.
- **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 la 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 posmenopáusicas, su utilización es limitada en estos pacientes y está contraindicada en pacientes con  $FG < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- **Meglitinidas (repaglinida):** presenta eliminación biliar, por lo que está aceptado su uso en cualquier estadio de la 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  $FG$  es  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La nateglinida, pese a tener metabolismo hepático, se degrada en metabolitos activos que se depuran en los riñones, por lo que no está recomendada en la ERC<sup>194,195</sup>.
- **Inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa:** tanto la acarbosa como el miglitol y 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.
- **Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4:** con un  $FG$  superior a 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ninguna gliptina precisa ajuste. La sitagliptina, la vildagliptina y la saxagliptina precisan ajuste de dosis cuando el  $FG$  es menor de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. La sitagliptina se debe usar en dosis de 50 mg y 25 mg cuando el  $FG$  está entre 50 y 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y por debajo de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. La vildagliptina se debe usar en dosis de 50 mg por debajo de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, incluida la ERC terminal que precise diálisis. La saxagliptina se debe administrar en dosis de 2,5 mg en los pacientes con  $FG$  inferior a 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y no tiene indicación de uso en pacientes con ERC avanzada o diálisis. La linagliptina no precisa ajuste de dosis en ninguno de los estadios de la ERC.
- **Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (exenatida, liraglutida):** reducen la glucemia de una manera eficaz con escasas o nulas hipoglucemias y produciendo además pérdida de peso, por lo que son una alternativa útil en pacientes obesos (índice de masa corporal  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>). No están indicados en pacientes con  $FG < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- **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, que se comercializarán en el año 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 están indicados en pacientes con  $FG < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

- **Insulina:** la insulina, junto con la metformina y las sulfonilureas, son los tratamientos con más 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 esta, 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 a su elevado contenido 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 la glucosa podemos señalar:
  - FG > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: no se precisa ajuste de dosis de insulina.
  - FG: 50-10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: reducir al 75 % de la dosis basal.
  - FG < 10 ml/min/1,73 m<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 un 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, sulfonilures e inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4) y de 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 sin 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<sup>199</sup>. El hiperparatiroidismo secundario a la ERC no solo se asocia a deterioro de la función renal, sino que, además, 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<sup>200,201</sup>. 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: elevación de la concentración sérica de fosfato, aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (*fibroblast growth factor-23*), descenso de la síntesis de calcitriol (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) (secundario a pérdida de masa renal) y menos absorción tubular de 25-(OH) D<sub>3</sub>, en la que participa la megalina, así como una menor absorción de calcio por el intestino<sup>199,202</sup>.

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, afecta al 76-86 % de ellos<sup>203-205</sup>. El riesgo de déficit se ha asociado al TARV, pero es mucho más evidente con EFV<sup>206</sup>. Se han sugerido varios mecanismos por los que el EFV se asocia a mayor déficit de vitamina D. El 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<sup>205,206</sup>. 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 1α y 25-α hidroxilasas, reduciendo la conversión de 25 OH vitamina D a metabolitos activos<sup>205</sup>.

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. Estas alteraciones son más marcadas a medida que disminuye la función renal, y resultan 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 las 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<sup>199,202</sup>. En general, del manejo en pacientes en diálisis se hará cargo 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 de 20-40 ng/ml. En pacientes con ERC y osteoporosis y/o alto riesgo de fractura, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud, se aconseja tratamiento similar al de la población general. Se tendrá en cuenta el efecto del 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 captosres cálcicos y no cálcicos, así como del esquema de diálisis eficiente.
- **PTH:** mantener en rangos recomendados según las guías K/DOQI (35-70 pg/ml en ERC en estadio 3 y 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, hipofosfatemia e hipercalcemia<sup>199</sup>. Estos tratamientos se aplicarán una vez normalizadas las concentraciones de calcio, fosfato y adecuación de calcidiol séricos. Nunca se han de 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 desempeñan un importante papel en ello.
- **PTH:** mantener niveles de PTHi de 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), estos últimos especialmente en caso de hipercalcemia asociada. Dichos tratamientos se administrarán una vez controladas las concentraciones de calcio, fosfato y calcidiol séricos. Nunca si el fosfato o el calcio están por encima de sus rangos superiores de normalidad.

Dada la complejidad de las lesiones óseas coexistentes en pacientes con ERC en 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 el tratamiento con medicación antirresortiva<sup>199</sup>.

#### 7.5.1. Hipofosfatemia

En general, la ERC se asocia a hiperfosfatemia. La hipofosfatemia no suele aparecer en pacientes con ERC, a no ser 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<sup>207,208</sup>. Por ello se incluye en las alteraciones del metabolismo óseo-mineral por las implicaciones que tiene en el hueso<sup>209</sup>.

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

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]).
- 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 el riesgo vital que conlleva<sup>210</sup>.

Es importante tener en cuenta que la determinación de fosfato se debe realizar en ayunas y no ha de haber hemólisis.

**Tabla 15. Causas de hipofosfatemia****Redistribución del fósforo**

- Alcalosis respiratoria<sup>a</sup>
- Síndrome de realimentación (por incremento de la secreción de insulina)
- Síndrome del «hueso hambriento»

**Disminución de la absorción intestinal**

- Anorexia severa y desnutrición<sup>a</sup>
- Alcoholismo crónico<sup>a</sup>
- Diarrea crónica<sup>a</sup>
- Malabsorción<sup>a</sup>
- Uso prolongado de antiácidos con Al o Mg

**Incremento de pérdidas urinarias**

- Síndrome de Fanconi<sup>a</sup>
- Déficit de vitamina D-osteomalacia
- Hiperparatiroidismo primario
- Diuresis osmótica
- Acetazolamida

**Fármacos que influyen en el metabolismo de la vitamina D (efavirenz, IP)<sup>a</sup>**

IP: inhibidores de la proteasa.

<sup>a</sup> Causas más frecuentes en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

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<sup>207</sup>.

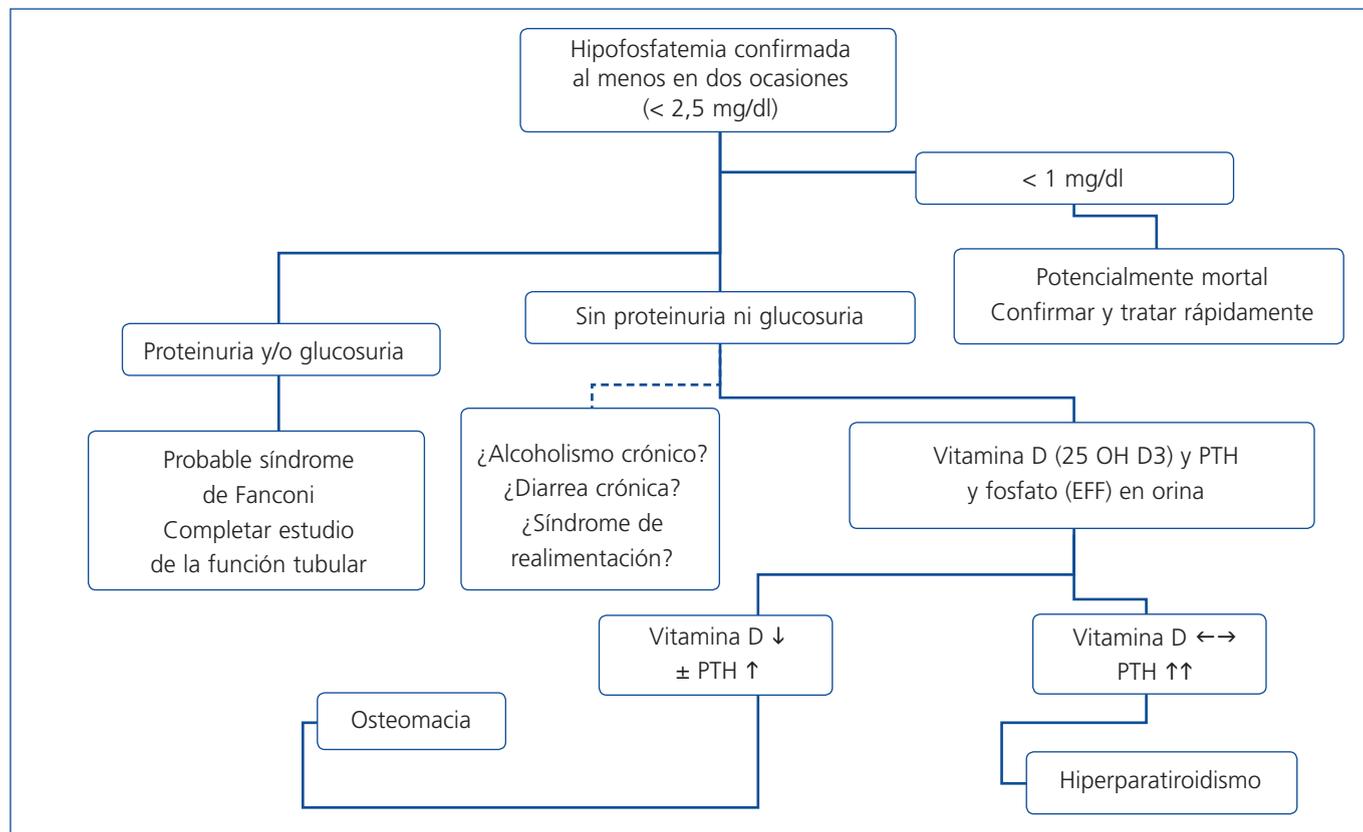
Una vez confirmado que la hipofosfatemia es real y constante, debe valorarse siempre el contexto clínico del paciente, incidiendo en factores como alcoholismo, desnutrición severa, diarrea crónica y sobre todo los fármacos (antirretrovirales y no antirretrovirales) que esté tomando o haya tomado. Debe estimarse el FG y determinarse los niveles de sodio, potasio, uratos, bicarbonato, glucosa, PTHi y vitamina D en sangre, glucosuria, proteinuria y EFF (ver sección 4.4).

La presencia, junto con hipofosfatemia, de hipouricemia, hipopotasemia, proteinuria, glucosuria con glucemia normal o insuficiencia renal y EFF aumentada orienta hacia el diagnóstico de síndrome de Fanconi. Si la hipofosfatemia no se acompaña de ninguna de las alteraciones anteriores y la PTHi está elevada, con concentraciones normales de vitamina D, debemos considerar el diagnóstico de hiperpa-

ratiroidismo primario; si la vitamina D está baja y la PTHi 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<sup>203,211</sup>. La actitud que se ha de 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/1,73 m<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 PTHi plasmática. (Calidad de la evidencia: Baja. Grado de la 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 PTHi en caso de que esté por encima del intervalo de referencia. (Recomendación basada en el consenso).
3. Cuando la concentración sérica de PTHi 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 hipercalciauria. (Recomendación basada en el consenso).
4. La hipofosfatemia debe confirmarse siempre con más de una determinación. (Recomendación basada en el consenso).
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 fosfocálcico: PTHi y vitamina D en sangre. (Recomendación basada en el consenso).
6. La hipofosfatemia grave (< 1 mg/dl) requiere una actuación inmediata, en algunos casos con administración



**Figura 6.** Algoritmo para la evaluación de la hipofosfatemia en el paciente con infección por VIH.

EFF: excreción fraccional de fosfato en orina; PTH: hormona paratiroidea; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

endovenosa de fósforo. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Débil).

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

### 7.6. Manejo de la anemia en el paciente con infección por VIH y enfermedad renal crónica (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 TARV, 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 tratados de manera adecuada<sup>28,212,213</sup>.

Ante la ausencia de estudios aleatorizados 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<sup>214</sup>.

- Características de la anemia en la ERC:** la anemia asociada a la ERC habitualmente es normocítica y normocrómica en su origen y está relacionada 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<sup>214,215</sup>. En pacientes con infección por el VIH, la anemia se ha relacionado con el tratamiento con AZT<sup>8</sup>; no obstante, este fármaco no suele formar parte del esquema terapéutico actual.
- Cuándo iniciar el estudio de la anemia en la ERC:** cuando la concentración de Hb sea < 11 g/dl en mujeres premenopáusicas y pacientes prepúberes o < 12 g/dl en varones adultos y mujeres posmenopáusicas.

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 vitamina B<sub>12</sub> 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 en estadio 5 en hemodiálisis (ERC 5D), las muestras se deben obtener inmediatamente antes de la sesión de diálisis en un día intermedio de la semana.
4. **Cuáles son los objetivos de tratamiento:** el tratamiento de la anemia renal debe incluir hierro oral (v.o.) o intravenoso (i.v.) 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 no estaba en seguimiento o adelantar la revisión (siempre una vez descartada anemia no renal [por fármacos y pérdidas digestivas, entre otros])<sup>215</sup>.
5. **Metabolismo del hierro requerido previo al inicio de tratamiento con AEE<sup>215</sup>:** deben existir reservas suficientes para alcanzar y mantener la Hb objetivo: ISAT  $\geq 20$  % y < 50 % y ferritina  $\geq 100$  ng/ml y < 500 ng/ml en ERC no en diálisis o < 800 ng/ml en diálisis. Durante el tratamiento con AEE se reitera el estudio del metabolismo férrico cada tres meses, si reciben hierro i.v. En pacientes con AEE sin hierro i.v., 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 el 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 i.v.:** 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 en los que no se consigue con hierro v.o. Los pacientes a los que administran AEE deben recibir hierro i.v. Las dosis que se han de administrar son 100-200 mg i.v. de hierro sacarosa o infusión de 500-1000 mg de hierro dextrano o carboximaltosa de hierro i.v., repitiéndose las veces que sea necesario según parámetros férricos (estos dos tipos de hierro i.v. son los disponibles en nuestro país en este momento). La administración debe realizarse en un centro hospitalario.
7. **Pauta de administración de hierro v.o.:** en adultos se deben administrar al menos 200 mg de hierro elemento al día. Se utilizarán los diversos preparados existentes en función de la tolerancia y el precio. En adultos prediálisis, en diálisis domiciliaria y diálisis peritoneal que no logran reservas férricas adecuadas con hierro v.o., se administrará hierro i.v. según pauta previa. Los pacientes en hemodiálisis se considera improbable que alcancen el objetivo con hierro v.o., por lo que requerirán aporte de hierro i.v.
8. **Indicaciones de tratamiento con hierro (una vez descartadas otras causas de ferropenia):** se debe administrar hierro v.o. con ferritina < 100 ng/ml y hierro i.v. con ferritina < 100 ng/ml e intolerancia al hierro v.o. 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 diabético), existe indicación de valorar el inicio de un AEE. En el caso del paciente con DM y antecedente de episodio de accidente vascular cerebral, se debe considerar 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 i.v., por mayor comodidad y ahorro de tiempo. La vía i.v. estaría indicada en caso de dosis elevadas (volumen) o equimosis recurrentes en el sitio de la inyección. La dosis de AEE será pauta 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 este, el control será cada dos meses. En pacientes en diálisis este control será mensual. Del ajuste de dosis de AEE se hará cargo el nefrólogo. Las dosis de AEE durante enfermedades intercurrentes o cirugía se deben mantener o incrementar con el 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  $\geq 30$  U/kg/semana (Epo  $\alpha$  o  $\beta$ ) o  $\geq 200$  mg/mes (darbepoetina  $\alpha$  o Epo  $\beta$  pegilada) en 4-6 meses, o de mantenerlo en estas dosis. Las transfusiones en pacientes con ERC están indicadas en aquellos con síndrome funcional anémico y en resistentes a AEE con pérdidas sanguíneas crónicas. Los siguientes son posibles efectos adversos secundarios al tratamiento con AEE: HTA, convulsiones, trombosis de

la fistula arteriovenosa e incremento de la viscosidad sanguínea. El tratamiento con AEE cuando la Hb > 13 g/dl se ha relacionado con elevadas tasas de ECV, aunque no estadísticamente asociadas con un incremento de la mortalidad<sup>216</sup>. La cifra de Hb objetivo debe ser 10-12 g/dl. El control de la anemia en el paciente con ERC ha de incluir programas de educación a pacientes que contengan información sobre el problema de salud, soporte profesional y estilos de vida.

**■ Recomendaciones de la sección 7.6:**

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 varones adultos y mujeres posmenopáusicas. (Recomendación basada en el consenso).
2. Los rangos de Hb, ferritina e ISAT 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 un ISAT del 20-50 % y una concentración sérica de ferritina entre 100-500 ng/ml en pacientes en prediálisis o < 800 ng/ml en diálisis. Si la concentración de Hb es inferior a 11 g/dl (o < 10 g/dl en el paciente diabético) estará indicado el tratamiento con AEE, teniendo en cuenta sus riesgos y beneficios. (Calidad de la evidencia: Moderada. Grado de la recomendación: Débil).
4. El tratamiento de la anemia de origen renal debe incluir hierro v.o. o i.v. y AEE si no se consiguen las

concentraciones objetivo de Hb solo con hierro. (Calidad de la evidencia: Moderada. Grado de la recomendación: Débil).

**7.7. Manejo de otras comorbilidades relacionadas con la enfermedad renal crónica 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 el 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 anti-HBs > 10 UI/l tras tres dosis subcutáneas de 40 µg. 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<sup>217</sup>. Siempre que sea posible, las vacunas deben administrarse antes de que el paciente entre en el programa de diálisis. Los pacientes con ERC han de ser vacunados frente a la hepatitis A y la hepatitis B, si no están inmunizados, preferiblemente antes del inicio de la diálisis.

**Tabla 16.** Vacunas recomendadas en pacientes con infección por VIH en diálisis

<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	Si CD4 > 200 cél/mm <sup>3</sup> , administrar una sola dosis Para pacientes vacunados con CD4 < 200 cél/mm <sup>3</sup> que, posteriormente, alcanzan CD4 > 200 cél/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 de la gripe</b>	Vacunación anual
<b>Hepatitis A</b>	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, incluidas hepatitis por virus B o C
<b>Hepatitis B</b>	Debe evaluarse a todos los pacientes para conocer su situación respecto a la hepatitis B y han de 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

ERC: enfermedad renal crónica; VHA: virus de la hepatitis A; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

### 7.7.2. Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos

El uso de AINE se asocia con un riesgo tres veces mayor de desarrollar FRA. Además, pueden producir nefritis intersticial y ERC. La disminución de la excreción de potasio asociada al uso continuado de dichos fármacos puede favorecer la hiperpotasemia de la excreción de sodio edema periférico, HTA y empeorar una insuficiencia cardíaca. El uso ocasional y limitado se tolera bien si el paciente está bien hidratado, no tiene procesos concomitantes (fallo cardíaco, 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<sup>218</sup>. 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 o 5 (FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). En pacientes con disminución del FG se aconseja como primer escalón paracetamol o metamizol. Como segundo escalón, tramadol, y si se requiere más analgesia, se administrará fentanilo iniciando el tratamiento con dosis bajas<sup>219</sup>.

### 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 i.v. para la realización de pruebas radiológicas diagnósticas. El contraste yodado puede provocar 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 a fármacos con potencial nefrotoxicidad (diuréticos, especialmente en dosis altas, aminoglucósidos, trimetoprima-sulfametoxazol, pentamidina, anfotericina B, foscarnet, cidofovir o TDF) o fármacos que alteren la hemodinámica glomerular (AINE, IECA 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, el volumen de contraste administrado, la insuficiencia cardíaca, la DM, la insuficiencia renal previa, las situaciones de bajo gasto (deshidratación, infarto agudo de miocardio, *shock*, hipotensión) y la anemia<sup>220</sup>.

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 tres primeros días tras la administración de contraste y que no se debe a ningún otro mecanismo<sup>221</sup>.

El aspecto más importante para prevenir la nefropatía por contraste es detectar a 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 aleatorizados han demostrado su efectividad. Los protocolos de fluidos utilizados son diferentes, pero todos los estudios coinciden en que la combinación de fluidoterapia i.v. junto con hidratación v.o. es la mejor pauta. La dosis recomendada, siempre que la logística lo permita, es suero salino fisiológico (0,9 %) iniciado 12 horas antes del procedimiento a una velocidad de 1 ml/kg/hora y mantenerlo hasta 24 horas tras su finalización. Además, se aconseja la hidratación v.o., especialmente en pacientes ambulatorios, al menos con una ingesta de 500 ml de líquidos el día de la realización de la prueba y hasta 2500 ml las 24 horas después<sup>222</sup>. 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 del 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 añadirla a la hidratación estándar<sup>223</sup>. 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 que se ha de administrar es de 1200 mg v.o. antes del procedimiento y 1200 mg v.o. cada 12 horas los dos días siguientes al procedimiento<sup>224</sup>.
- **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 del contraste y un descenso que se acerca a su basal en 1-3 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. COINFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C Y EL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

### 8.1. Coinfección por el virus de la hepatitis C en pacientes con enfermedad renal crónica

#### 8.1.1. Problemática de la coinfección por el virus de la hepatitis C en pacientes con enfermedad renal crónica

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 esta 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 GN membranoproliferativa crioglobulínica), el tratamiento de elección es la erradicación del VHC. En caso de resistencia o intolerancia a este tratamiento, otras medidas terapéuticas (esteroides, rituximab, plasmaféresis) han mostrado eficacia al menos temporal. En pacientes con coinfección por 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 dispondrá de pautas sin IFN y ribavirina con alta tasa de erradicación del VHC que cambiarán el pronóstico de estos pacientes<sup>225</sup>.

Es crucial el abordaje de la coinfección por el VHC en fases tempranas de la ERC, y los motivos para esta estrategia son varios. Por una parte, las complicaciones asociadas con la enfermedad hepática terminal por VHC son una de las principales causas de morbilidad 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 antes del trasplante puede mejorar su pronóstico. 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 ClCr 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 IFN 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 IFN está contraindicado tras el trasplante renal debido al riesgo de rechazo del injerto<sup>226,227</sup> 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)

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<sup>228</sup>.

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; se debe extrapolar de los datos obtenidos en pacientes monoinfectados y ha de ser realizado por un equipo multidisciplinar<sup>229,230</sup>. 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<sup>226,227</sup>.

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

#### 8.1.2.1. Fármacos clásicos

El tratamiento actual de la infección por VHC se basa en la utilización de una de las dos fórmulas de IFN pegilado, peginterferón  $\alpha$ -2b (Peg-Intron<sup>®</sup>), o peginterferón  $\alpha$ -2a (Pegasys<sup>®</sup>). Ambas moléculas comparten el mismo principio bioquímico, la unión de un polímero, el polietilenglicol, para incrementar 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 peginterferón  $\alpha$ -2a 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 solo con FGe muy bajo; en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis

lisis se produce una reducción del aclaramiento de un 25-45 % y se recomienda disminuir la dosis, mientras que en pacientes con  $\text{ClCr} > 20$  ml/min los parámetros farmacocinéticos son similares a los de las personas con función renal normal<sup>231</sup>. En el caso del peginterferón  $\alpha$ -2b, su exposición aumenta en pacientes con insuficiencia renal y las dosis se deberían reducir un 50 % en casos de ERC grave ( $\text{ClCr} < 30$  ml/min) y un 25 % en casos de ERC moderada ( $\text{ClCr} < 60$  ml/min)<sup>232</sup>.

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  $\text{ClCr} < 50$  ml/min<sup>233</sup>, aunque algunos expertos no excluirían a ningún paciente, independientemente del estadio de ERC, del tratamiento con ribavirina<sup>234</sup>.

#### 8.1.2.2. Nuevos antivirales de acción directa

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

El telaprevir es un IP 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 solo el 1 % por orina. No existen datos clínicos sobre su uso en pacientes infectados por el VHC con insuficiencia renal moderada o grave ( $\text{FG} \leq 50$  ml/min), aunque en estudios farmacocinéticos realizados en pacientes no infectados por el VHC con insuficiencia renal grave ( $\text{FG} < 30$  ml/min) no se observó ningún cambio clínicamente relevante en la exposición a telaprevir, por lo que no se recomienda ajuste de dosis en pacientes con VHC e insuficiencia renal. No hay datos disponibles en pacientes en hemodiálisis<sup>235</sup>.

El boceprevir también es un IP NS3 del VHC. Se une de manera covalente, aunque reversible, a la serina del sitio activo de la proteasa NS3 mediante un grupo funcional ( $\alpha$ )-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 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 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<sup>236</sup>.

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 ( $\text{FGe} < 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

#### ■ Recomendaciones de la sección 8.1:

1. En pacientes con coinfección por el VHC se indicará el tratamiento específico de esta según las guías terapéuticas. En las enfermedades renales patológicamente relacionadas con el VHC (sobre todo la GN membranoproliferativa crioglobulinémica), el tratamiento de elección es la erradicación del VHC con las combinaciones de fármacos antivirales hoy disponibles. (Calidad de la evidencia: Moderada. Grado de la 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 o plasmaféresis. (Calidad de la evidencia: Muy baja. Grado de la recomendación: Débil).
3. El tratamiento del VHC en pacientes coinfectados por el VIH debe realizarse antes de la realización del trasplante renal. (Recomendación basada en el consenso).
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 IFN por el riesgo de rechazo agudo en el trasplante renal, salvo en situaciones especiales. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
6. En pacientes con  $\text{FGe}$  menor de 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> está contraindicada la ribavirina, si bien algunos trabajos obtienen buenos resultados asociados a IFN en dosis bajas. (Calidad de la evidencia: Baja. Grado de la 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 virus de la hepatitis B

La coinfección por el VHB es mucho menos frecuente que por el VHC. Su prevalencia en pacientes en diálisis en España es del 8,4 %<sup>10</sup>.

En todo paciente con infección por VIH y coinfección por el VHB (con ADN del VHB detectable), el TARV deberá incluir 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<sup>237</sup>.

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, adefovir o telbivudina, pueden utilizarse y precisan también de ajuste de dosis según la función renal. 3TC y entecavir tienen actividad frente al VIH y el VHB, y pueden seleccionar mutaciones de resistencia en ambos virus que afecten la actividad antiviral de ambos fármacos. Tanto el TDF como adefovir pueden producir insuficiencia renal y tubulopatía proximal (síndrome de Fanconi). Para un conocimiento más detallado del manejo de la coinfección por el VHB recomendamos las guías clínicas correspondientes<sup>226</sup>.

### ■ Recomendaciones de la sección 8.2:

1. En todo paciente con infección por VIH y coinfección por el VHB (con ADN 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: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).

## 9. USO DE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES 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 TARV, 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 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 tienen un riesgo de toxicidad mayor y cuyo uso debe evitarse en la medida de lo posible. 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 serían deletéreos. En esta categoría estarían los diuréticos ahorradores de potasio, que en pacientes con ERC pueden inducir hiperpotasemia, o los AINE, que al inhibir la síntesis de prostaglandinas reducen el flujo renal y pueden empeorar la función renal en estos pacientes<sup>238</sup>.

Como norma general, en los pacientes con infección por VIH y 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<sup>239</sup>.

En las tablas 17 y 18 se muestra la dosificación de antirretrovirales en ERC y diálisis (hemodiálisis y diálisis peritoneal). En la tabla 19 se presenta el ajuste para antimicrobianos. En las tablas de ajuste de fármacos se ha venido utilizando el ClCr estimado mediante la fórmula de CG. No obstante, ya se ha comentado en la sección 4.1 que dicha ecuación no puede ser reexpresada para los métodos actuales de medida de creatinina, por lo que no debería usarse. En cambio, las ecuaciones CKD-EPI o MDRD-IDMS pueden utilizarse con este fin, ya que se basan en procedimientos de medida de creatinina estandarizados<sup>123-125</sup>.

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

Tabla 17. Fármacos antirretrovirales. Ajustes de dosis (I)

Familias de fármacos	Fármacos antirretrovirales	Dosis habitual	Dosis en IRC o ERT	En hemodiálisis	Diálisis peritoneal
Inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleósidos	<i>Abacavir</i>	300 mg bid v.o. 600 mg od v.o.	No requiere ajuste	No requiere ajuste	Sin datos, usar con precaución
	<i>Nevirapina</i>	200 mg bid v.o.	No requiere ajuste	No requiere ajuste, se recomienda una dosis adicional tras la diálisis	Sin datos, usar con precaución
Inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos de los nucleósidos	<i>Efavirenz</i>	600 mg od v.o.	No requiere ajuste		
	<i>Etravirina</i>	400 mg bid v.o.	No requiere ajuste		
	<i>Rilpivirina</i>	25 mg od v.o.	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	<i>Indinavir</i>	800 mg tid v.o.	No requiere ajuste		
	<i>Saquinavir</i>	600 mg tid v.o.	No requiere ajuste		
	<i>Nelfinavir</i>	750 mg tid v.o.	No requiere ajuste		
	<i>Fosamprenavir</i>	1400 mg od v.o. 700 mg bid v.o.	No requiere ajuste		
	<i>Ritonavir</i>	600 mg bid v.o.	No requiere ajuste		
	<i>Lopinavir/ritonavir</i>	400/100 mg bid v.o.	No requiere ajuste		
	<i>Atazanavir</i>	400 mg od (300 mg od con ritonavir)	No requiere ajuste	En el caso del atazanavir no potenciado, la exposición se reduce en un 25-40 % con hemodiálisis. Se recomienda usarlo potenciado con ritonavir	
	<i>Tipranavir</i>	500 mg bid (con ritonavir)	No requiere ajuste		
	<i>Darunavir</i>	800 mg od (con ritonavir)	No requiere ajuste	Las concentraciones plasmáticas pueden reducirse. Puede requerir una dosis suplementaria	
Inhibidores de la fusión	<i>Enfuvirtida</i>	90 mg bid s.c.	FGe $\geq$ 35 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : no requiere ajuste		
Inhibidores de la integrasa	<i>Raltegravir</i>	400 mg bid v.o.	No requiere ajuste	Las concentraciones plasmáticas pueden reducirse	
Antagonistas del correceptor CCR5	<i>Maraviroc</i>	300 mg bid v.o. 150 mg bid v.o. 600 mg bid v.o.	Sin inhibidores potentes del CYP3A4 o coadministrado con tipranavir/ritonavir no requiere ajuste		
			Coadministrado con inhibidores potentes del CYP3A4 (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, ketoconazol) < 80 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : 150 mg od Administrado con saquinavir/ritonavir FGe: 50-80 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : 150 mg od FGe: 30-49 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : 150 mg/48 horas FGe: < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> : 150 mg/72 horas		

bid: cada 12 horas; ERT: enfermedad renal terminal; FGe: filtrado glomerular estimado; IR: insuficiencia renal; IRC: insuficiencia renal crónica; od: cada 24 horas; s.c.: subcutánea; tid: cada 8 horas; v.o.: vía oral.

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

Los ITIAN se excretan principalmente por vía renal; en muchos casos no solo 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<sup>240,241</sup> y la ddI<sup>242-244</sup>. Se ha constatado que existe un mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal<sup>245</sup>. Otra de las características comunes a los ITIAN es su baja unión a proteínas y su bajo peso molecular, por lo que son fácilmente eliminados por la diálisis. Debido a ello se recomienda dar la dosis tras la diálisis; en general, no es necesario administrar dosis extras durante la sesión de diálisis<sup>246</sup>. 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 del fármaco durante el procedimiento<sup>247</sup>. En pacientes con ERC que reciben 3TC es necesario reducir la dosis, hasta 25-50 mg/24 h en pacientes con insuficiencia renal avanzada (tabla 18), aunque en ciertas circunstancias se pueden usar dosis algo mayores (comprimidos de 100 mg) para evitar la formulación líquida, ya que no se ha observado toxicidad<sup>248-251</sup>. En pacientes con ERC estable se han de seguir las recomendaciones de dosificación del TDF establecidas en la ficha técnica<sup>252-254</sup>. Debe tenerse en cuenta que la información disponible sobre la seguridad y la eficacia del TDF en pacientes con función renal alterada es muy limitada. Solo ha de 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 CICr < 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, peso corporal bajo, FG reducido antes de comenzar TDF, tratamiento concomitante con IP, comorbilidades (DM, HTA, coinfección por VHC), medicaciones nefrotóxicas y enfermedad por VIH avanzada (cifras bajas de CD4, sida)<sup>255</sup>.

La posible disponibilidad en el futuro de la nueva formulación de tenofovir alafenamida fumarato, un profármaco en desarrollo que parece tan eficaz como la formulación actual pero con menor toxicidad renal y ósea<sup>256</sup>, 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<sup>257</sup>. 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 ITIAN en dosis fijas<sup>258</sup>. 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<sup>®</sup> (3TC/ABC), Trizivir<sup>®</sup> (ABC/3TC/AZT) y Combivir<sup>®</sup> (3TC/AZT) no deben administrarse a pacientes con CICr < 50 ml/min. En estos casos han de emplearse los fármacos por separado, realizando los ajustes correspondientes de la dosis de cada uno. Como se ha mencionado, existe escasa información sobre la seguridad del TDF en pacientes con CICr < 50 ml/min y en general se desaconseja el uso de coformulaciones de TDF con otros fármacos (por ejemplo, Truvada<sup>®</sup>, Atripla<sup>®</sup>, Eviplera<sup>®</sup>) en pacientes con CICr < 50 ml/min. Cuando se considere imprescindible emplear Truvada<sup>®</sup> (FTC/TDF) y no haya alternativas terapéuticas en pacientes con CICr < 50 ml/min, se debe aumentar el intervalo de dosificación de una vez al día a cada 48 horas en personas con CICr de 30 a 49 ml/min; debe evitarse en pacientes con CICr < 30 ml/min o en los que se sospeche toxicidad por TDF o tengan una función renal inestable<sup>258</sup> (tabla 18). En el caso de la coformulación que contiene TDF, FTC, elvitegravir (EVG) y COBI (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 inhibitorio de COBI 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 CICr 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 COBI incrementa el riesgo de desarrollar toxicidad tubular con TDF. En este momento, en la ficha técnica de la European Medicines Agency<sup>55</sup> se recomienda no iniciar un tratamiento con esta coformulación en pacientes con un CICr < 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 la disminución del CICr (a menos de 70 ml/min), hipofosfatemia moderada o intensa (< 2 mg/dl) y las alteraciones en la orina (glucosuria con normoglucemia, proteinuria) son los principales hallazgos que deben hacer sospechar la existencia de toxicidad renal. En estos casos ha de ampliarse el estudio realizando pruebas más específicas, entre ellas la medida de las EFF y de urato, el CAP en orina, el potasio sérico

Tabla 18. Fármacos antirretrovirales. Ajustes de dosis (II)

Familias de fármacos	Fármacos antirretrovirales	Dosis habitual	Dosis en IRC o ERT		En hemodiálisis	Diálisis peritoneal
Inhibidores de la retrotranscriptasa análogos de los nucleósidos	<i>Zidovudina</i>	300 mg bid v.o.	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 v.o.	100 mg tid v.o.	100 mg tid v.o.
	<i>Lamivudina</i>	150 mg bid v.o. 300 mg od v.o.	FGe $\geq$ 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 30-49 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>  FGe 5-14 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>  FGe < 5 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	No requiere ajuste 150 mg od v.o. 150 mg v.o. 1.ª dosis, después 100 mg od v.o.  150 mg v.o. 1.ª dosis, después 50 mg od v.o.  50 mg v.o. 1.ª dosis, después 25 mg od v.o.	50 mg v.o. primera dosis, después 25 mg od v.o.	50 mg v.o. primera dosis, después 25 mg od v.o.
	<i>Estavudina</i>	<b>Peso <math>\geq</math> 60 kg:</b> 40 mg bid v.o.	FGe > 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 26-50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe $\leq$ 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	No requiere ajuste 20 mg vía oral/12 h 20 mg vía oral/24 h	20 mg od v.o.	Sin datos, usar con precaución
		<b>Peso &lt; 60 kg:</b> 30 mg bid v.o.	FGe > 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 26-50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe $\geq$ 25 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	No requiere ajuste 15 mg bid v.o. 15 mg bid v.o.	15 mg od v.o.	Sin datos, usar con precaución
	<i>Didanosina cápsula entérica</i>	<b>Peso &gt; 60 kg:</b> 400 mg od v.o.	FGe $\geq$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 10-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe < 10 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	No requiere ajuste 200 mg od v.o. 125 mg od v.o. 125 mg od v.o.	125 mg od v.o.	125 mg od v.o.
		<b>Peso &lt; 60 kg:</b> 250 mg od v.o.	FGe $\geq$ 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 10-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe < 10 ml/min	No requiere ajuste 125 mg od v.o. 125 mg od v.o. No utilizar, solo tabletas tamponadas	No utilizar	No utilizar
	<i>Emtricitabina</i>	200 mg od v.o.	FGe $\geq$ 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 30-49 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 15-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe < 15 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	No requiere ajuste 200 mg/48 h v.o. 200 mg/72 h v.o. 200 mg/96 h v.o.	200 mg/96 h v.o.	Sin datos, usar con precaución
	<i>Tenofovir</i>	300 mg od v.o.	FGe $\geq$ 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 30-49 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 10-29 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	No requiere ajuste 300 mg/48 h v.o. 300 mg/72 h v.o.	300 mg/7 días v.o.	Sin datos, usar con precaución
<i>Emtricitabina/tenofovir</i>	200 mg/300 mg od v.o.	FGe $\geq$ 50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe 30-49 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> FGe < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	No requiere ajuste Un comprimido/48 h v.o. No utilizar			

bid: cada 12 horas; ERT: enfermedad renal terminal; FGe: filtrado glomerular estimado; IR: insuficiencia renal; IRC: insuficiencia renal crónica; od: cada 24 horas; tid: cada 8 horas; v.o.: vía oral.

y urinario y el estudio del equilibrio ácido-base en sangre. Se recomienda suspender el TFV/FTC/EVG/COB si el ClCr 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 ClCr desciende por debajo de 50 ml/min, ya que es necesario realizar un ajuste del intervalo de dosis para TDF y FTC y este no puede efectuarse con el comprimido de combinación en dosis fija<sup>258</sup> (tabla 18).

## 9.2. 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 el 99 %, respectivamente<sup>259</sup>. La NVP, con < 3 % de excreción urinaria del principio activo, no precisa ajuste de dosis en los pacientes con ERC. En aquellos 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 haberla finalizado<sup>260,261</sup>. La NVP también sufre aclaramiento a través de la diálisis peritoneal, aunque no parece que tenga ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas<sup>262,263</sup> (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<sup>264,265</sup>. La etravirina (ETR) se elimina fundamentalmente en el hígado y menos del 1,2 % 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<sup>266</sup>. 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<sup>267-270</sup>. 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 FGe. 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.

## 9.3. Inhibidores de la proteasa

Los IP se metabolizan fundamentalmente en el hígado. La excreción urinaria supone alrededor de un 10 % del principio activo para el IDV y el 7,5 % o menos para otros fármacos de esta familia. La mayoría de los IP tiene volúmenes de distribución amplios y se une en gran medida a las proteínas plasmáticas; el IDV aproximadamente un 60 % y otros fármacos de esta clase del 90 a más del 98 %<sup>271</sup>. Ninguno de los IP 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 IP por las proteínas plasmáticas impide que se aclaren por hemodiálisis<sup>261-263,271-273</sup>, a excepción del NFV, para el que existen datos contradictorios<sup>274,275</sup> (tabla 17) y para el LPV/r, que mostró niveles de ambos fármacos un 44 % inferiores a los encontrados previamente en controles históricos<sup>276</sup>. El ATV y el 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)<sup>277,278</sup>.

## 9.4. Inhibidores de la fusión

La enfuvirtida, el único inhibidor de la fusión disponible actualmente, se une fuertemente a proteínas (~92 %). El fármaco es un péptido que se convierte en parte en un metabolito inactivo desaminado y que conjuntamente con el principio activo sufre catabolismo hacia los residuos aminoácidos<sup>279</sup>. 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<sup>280,281</sup> (tabla 17).

## 9.5. Inhibidores de la integrasa

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

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

Tabla 19. Ajuste de dosis de antimicrobianos

Fármacos	Dosis habitual	Dosis en IRC o ERT	En hemodiálisis	Diálisis peritoneal
<i>Aciclovir</i>	200-800 mg v.o. 5 veces al día  5-12,4 mg/kg i.v. tid	<b>FGe &gt; 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe 50-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe 10-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe &lt;10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	200-800 mg v.o. 5 veces al día; 5-12,4 mg/kg i.v. cada 8 h  200-800 mg v.o. cada 6 h 5-12,4 mg/kg i.v. bid  200-800 mg v.o. tid 5-12,4 mg/kg i.v. od  200-800 mg v.o. bid 2.5-6 mg/kg i.v. od	Dar una dosis adicional tras la diálisis
<i>Adefovir</i>	10 mg v.o. od	<b>FGe 20-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe 10-19 ml/min</b>	10 mg v.o. cada 48 h  10 mg v.o. cada 72 h	10 mg cada 7 días tras la diálisis
<i>Anfotericina B desoxicolato</i>	20-50 mg i.v. od	<b>FGe &gt; 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	20-50 mg i.v. od  20-50 mg i.v. od  20-50 mg i.v. cada 24-36 h	20-50 mg/i.v. od
<i>Anfotericina B en dispersión coloidal</i>	3-6 mg/kg i.v. od	<b>FGe &gt; 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	3-6 mg/kg i.v. od  3-6 mg/kg i.v. od  3-6 mg/kg i.v. cada 24-36 h	3-6 mg/kg/i.v. od
<i>Anfotericina B en complejo lipídico</i>	5 mg/kg i.v. od	<b>FGe &gt; 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe &lt; 10 ml/min</b>	5 mg/kg i.v. od  5 mg/kg i.v. od  5 mg/kg i.v. cada 24-36 h	5 mg/kg/i.v. od
<i>Anfotericina B liposomal</i>	3-5 mg/kg i.v. od	<b>FGe &gt; 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	3-5 mg/kg i.v. od  3-5 mg/kg i.v. od  3-5 mg/kg i.v. cada 24-36 h	3-5 mg/kg/i.v. od
<i>Cidofovir</i>	5 mg/kg i.v. cada 15 días (+ probenecid e hidratación)	↑ niveles de creatinina 0,3-0,4 respecto al valor basal  ↑ niveles de creatinina ≥ 0,5 respecto al valor basal o aparición de proteinuria de grado 3+  Niveles de creatinina basal > 1,5, FGe > 55 ml/min, o proteinuria de grado ≤ 2+	3 mg/kg i.v. cada 15 días (con probenecid e hidratación)  Retirar  No recomendado	
<i>Ciprofloxacino</i>	500-750 v.o. bid 200-400 mg i.v. bid	<b>FGe &gt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe 10-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	No requiere ajuste  500-750 mg v.o. od 200-400 mg i.v. bid  500 mg v.o. od 200 mg i.v. od	250-500 mg v.o. tras la diálisis  200 mg i.v. tras la diálisis
<i>Claritromicina</i>	500 mg v.o. bid	<b>FGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	Reducir la dosis a la mitad o doblar el intervalo	

Continuación tabla 19. Ajuste de dosis de antimicrobianos

Fármacos	Dosis habitual	Dosis en IRC o ERT	En hemodiálisis	Diálisis peritoneal
<i>Etambutol</i>	15-25 mg/kg v.o. od	<b>FGe 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b> <b>FGe &lt; 10 ml/min</b>	15-25 mg/kg v.o. cada 24-36 h 15-25 mg/kg v.o. cada 48 h	
<i>Famciclovir</i>	250-500 mg v.o. bid	<b>FGe 20-39 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b> <b>FGe &lt; 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	125-250 mg v.o. bid 125-250 mg v.o. od	125 mg v.o. tras la diálisis
<i>Fluconazol</i>	50-400 mg v.o. o i.v. od	<b>FGe &lt; 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	Mitad de dosis (ya sea v.o. o i.v.)	Una dosis completa tras hemodiálisis
<i>Foscarnet</i>	90-120 mg/kg i.v. od	<b>FGe &gt; 1,4 ml/min por kg peso</b> <b>FGe 1,0-1,4 ml/min por kg peso</b> <b>FGe 0,8-1,0 ml/min por kg peso</b> <b>FGe 0,6-0,8 ml/min por kg peso</b> <b>FGe 0,5-0,6 ml/min por kg peso</b> <b>FGe 0,5-0,4 ml/min por kg de peso</b> <b>FGe &lt; 0,4 ml/mg por kg peso</b>	Dosis bajas: 90 mg/kg i.v. od. Dosis altas: 120 mg/kg i.v. od  Dosis bajas: 70 mg/kg i.v. od. Dosis altas: 90 mg/kg i.v. od  Dosis bajas: 50 mg/kg i.v. od. Dosis altas: 65 mg/kg i.v. od  Dosis bajas: 80 mg/kg i.v. cada 48 h. Dosis altas: 104 mg/kg i.v. cada 48 h  Dosis bajas: 60 mg/kg i.v. cada 48 h. Dosis altas: 80 mg/kg i.v. cada 48 h  Dosis bajas: 50 mg/kg i.v. cada 48 h. Dosis altas: 65 mg/kg i.v. cada 48 h No recomendado	
<i>Valganciclovir</i>	5 mg/kg i.v. od o 6 mg/kg i.v. od cada 5 días a la semana	<b>FGe 50-69 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b> <b>FGe 25-49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b> <b>FGe 10-24 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b> <b>FGe &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	2,5 mg/kg i.v. cada 24 h 1,25 mg/kg i.v. cada 24 h 0,625 mg/kg i.v. cada 24 h 0,625 mg/kg i.v. 3 veces a la semana	
<i>Isoniacida</i>	300 mg v.o. od			Dosis adicional tras la diálisis
<i>Levofloxacino</i>	250-500 mg v.o. od Las dosis i.v. serían equivalentes	<b>FGe 50-20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b> <b>FGe 19-10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	500-mg v.o. dosis de carga, después 250 mg v.o. od 500 mg v.o. dosis de carga, después 250 mg v.o. cada 48 h	No dar dosis adicional después de la diálisis
<i>Pentamidina</i>	4 mg/kg i.v. od	<b>FGe 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b> <b>FGe &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	4 mg/kg i.v. od 4 mg/kg i.v. cada 24-36 h	
<i>Pirazinamida</i>	25-30 mg/kg v.o. od	<b>FGe &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	50-100 % de dosis completa od	25-30 mg/kg/v.o. después de diálisis
<i>Rifampicina</i>	600 mg v.o. od	<b>FGe 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b> <b>FGe &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	50-100 % de dosis completa 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

Continuación tabla 19. Ajuste de dosis de antimicrobianos

Fármacos	Dosis habitual	Dosis en IRC o ERT	En hemodiálisis	Díalisis peritoneal
<i>Trimetoprima-sulfametoxazol</i>	Dosis para <b>profilaxis</b> de la neumonía por <b><i>Pneumocystis jiroveci</i></b> :  1 comprimido de doble dosis v.o. od 1 comprimido de doble dosis v.o. 3 veces semana 1 comprimido de dosis habitual v.o. od	<b>FGe 15-30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe &lt; 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	Mitad de dosis  Mitad de dosis o uso de fármacos alternativa i.v.	
	Dosis para <b>tratamiento</b> de la neumonía por <b><i>Pneumocystis jiroveci</i></b> .  3-5 mg/kg/i.v. 6-8 h (de trimetoprim)	<b>FGe 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>  <b>FGe &lt; 10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	3-5 mg/kg i.v. bid (de trimetoprima)  3-5 mg/kg i.v. od (de trimetoprima)	
<i>Valaciclovir</i>	500 mg-1 g v.o. tid	<b>FGe ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b> <b>FGe &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></b>	500 mg-1 g v.o. tid 500 mg cada 24-48 h	—

bid: cada 12 horas; ERT: enfermedad renal terminal; FGe: filtrado glomerular estimado; IR: insuficiencia renal; IRC: insuficiencia renal crónica; i.v.: vía intravenosa; od: cada 24 horas; tid: cada 8 horas; v.o.: vía oral.

del sistema del citocromo P 450 (CYP)<sup>288</sup>. 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<sup>289</sup>. 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)<sup>288,289</sup>. El EVG se metaboliza principalmente por la vía del citocromo P450, particularmente por el CYP3A4. La glucuronización es solo una vía metabólica menor. Por este motivo las concentraciones en estado estacionario y mínimo de EVG aumentan sustancialmente al administrar RTV o COBI. La vida media plasmática también se ve incrementada, lo que permite la administración una vez al día<sup>290</sup>. En pacientes con ERC grave (CICr < 30 ml/min) se ha realizado un estudio de la farmacocinética de EVG potenciado con COBI, sin encontrarse diferencias frente a los sujetos sanos<sup>282,283</sup>. 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 COBI, como se ha mencionado antes, no se recomienda su utilización en pacientes con CICr < 90 ml/min. Debe tenerse presente el efecto inhibitor de COBI sobre la secreción tubular de creatinina, que puede traducirse en un aumento discreto en los niveles plasmáticos de creatinina y, por lo tanto, una disminución del CICr estimado (~10 ml/min). Se recomienda suspender si el CICr disminuye por debajo de 50 ml/min<sup>282,283</sup>.

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 no existen todavía datos en insuficiencia renal moderada o severa, en principio no es previsible que precise ajuste de dosis en estas condiciones<sup>284</sup>. Como ocurre con el COBI y la RPV, el 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 CICr estimado (~10 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 quedado bien documentada en un ensayo controlado con placebo en voluntarios sanos, donde la administración de DTG redujo el CICr un 10-14 %, pero no tuvo ningún efecto sobre la tasa de FG medido mediante aclaramiento de iohexol ni sobre el flujo plasmático renal<sup>51</sup>.

## 9.6. Inhibidores del correceptor CCR5

El Maraviroc (MVC) sufre fundamentalmente metabolismo hepático a través del CYP3A4. La excreción se realiza fundamentalmente por vía intestinal (76 %) y solo 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 solo se recomienda un ajuste de dosis en aquellos con insu-

ficiencia renal que están recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4, como los IP (excepto tipranavir/RTV), 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<sup>291</sup> (tabla 17) y de sus efectos secundarios, entre otros, mareos e hipotensión postural, por lo que se recomienda su uso solo 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 LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Existe escasa evidencia clínica sobre cuál debe ser el régimen de elección y su adecuada dosificación en pacientes con ERC<sup>7,8,28,252,253,264,274,276,281,292-296</sup>. A pesar de esto, existe 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 infradosificación puede conllevar toxicidad o fracaso virológico, respectivamente<sup>297</sup>. Una excepción es el ABC, cuya excreción urinaria es baja, por lo que no es necesario un ajuste de dosis (ver ficha técnica).

Los ITINAN, los IP, los InInt y los inhibidores de la entrada no requieren ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal<sup>7,8,28,252,253,264,274,276,281,292-296</sup>. Deben evitarse las combinaciones en dosis fijas de fármacos en estos pacientes por las dificultades en la dosificación de los fármacos.

Un estudio que ha analizado a 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 (el 8,9 % y el 7,8 %, respectivamente), contrariamente a LPV, que presentó menores concentraciones del fármaco en orina y ausencia de cristaluria<sup>49</sup>.

### ■ Recomendaciones de la sección 10:

1. Están contraindicadas todas las combinaciones a dosis fijas de fármacos antirretrovirales (Atripla®, Eviplera®, Stribild® y Triumec®) por las dificultades en la dosificación de los ITIAN en pacientes con FG < 50 ml/min. (Calidad de la evidencia: Alta. 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. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).

3. El TARV en los pacientes con ERC debe seguir las mismas recomendaciones que en los pacientes sin afectación renal, aunque no se aconseja administrar la coformulación de TDF/FTC/COBI/EVG (Stribild® en pacientes con FG < 70 ml/min. Si no existen contraindicaciones, se puede utilizar la combinación de ABC (o TDF ajustado al FG como alternativa) más 3TC (ajustado al FG) con un ITINAN, un IP potenciado con RTV o RAL/DLG. (Calidad de la evidencia: Moderada. Grado de la recomendación: Fuerte).

4. En caso de que no pudieran darse ni TDF ni ABC, se podría utilizar la combinación de un IP potenciado con RTV con 3TC (ajustado al FG) o RAL, o en casos muy seleccionados se podría simplificar a una monoterapia con un IP potenciado con RTV. (Calidad de la evidencia: Baja. 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 ellos son bajas y se sitúan alrededor del 0,5 %<sup>10-12</sup>. En nuestro país, la prevalencia recogida en el último informe del Registro Español de Enfermos Renales, correspondiente al año 2007, es del 0,3 %<sup>298</sup>.

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<sup>212,299</sup>. 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<sup>300-304</sup>.

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<sup>305,306</sup>. En Europa una reciente encuesta realizada en 2008 a centros del estudio EuroSIDA mostró diferencias entre países con una prevalencia media del 0,46 %<sup>11</sup>. 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 pre-

**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/nucleótidos**

- 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 coformuladas (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 aquellos 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. Ha de evitarse en pacientes que hayan tenido eventos cardiovasculares
- La dosis de lamivudina debe ajustarse a la función renal
- Los ITIAN anteriores se pueden utilizar 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 RTV (DRV + RTV, atazanavir + RTV o LPV/r), inhibidores de la integrasa (raltegravir) o inhibidores del CCR5 (maraviroc)

**2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos e inhibidores de la proteasa 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/RTV son potentes inhibidores del citocromo P450

**3. Nuevas familias de antirretrovirales**

- **Inhibidores de la integrasa:** el raltegravir y el 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 el elvitegravir, al administrarse con cobicistat (un potente inhibidor del citocromo P450), tenga las mismas interacciones farmacocinéticas que los IP potenciados con RTV
- **Inhibidores de la fusión** (enfuvirtida [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 correceptor 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 antirrechazo

**Pautas recomendadas<sup>a</sup>**

- Pacientes con insuficiencia renal crónica o terapia renal sustitutiva:
  - Dos ITIAN (preferentemente, abacavir y lamivudina ajustada según el FG) con ITINAN, IP potenciado con RTV (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 RTV (preferentemente LPV/r) y lamivudina ajustada según el FG
  - Si hay toxicidad por ITIAN, se puede considerar la combinación de un IP potenciado con RTV (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 RTV (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

DRV: darunavir; DRV/r: darunavir/ritonavir; FG: filtrado glomerular; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos o nucleótidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos; LPV/r: lopinavir/ritonavir; RTV: ritonavir; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Todas las pautas recomendadas deberán 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.

valencia muy estables (0,4 %, 0,5 %, 0,3 %, 0,5 % en 2005, 2006, 2007 y 2011, respectivamente)<sup>10,298,307</sup>.

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 CD4. 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<sup>28,212,305,306</sup>, hacen 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 estas personas.

## 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 %)<sup>10</sup>. La prevalencia de pacientes con infección por el VIH en diálisis en Europa es igualmente baja y la hemodiálisis es también la modalidad más utilizada<sup>11</sup>. 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<sup>10</sup>. La prevalencia de coinfección por el VHB es mucho menor en estas personas<sup>11</sup>.

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

En relación con 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 por 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 S.E.N.<sup>310</sup>. 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 S.E.N. Estudios en la etapa pre-TARV identificaron el virus en el efluente peritoneal, por lo que este debe manejarse como un fluido corporal

contaminado. Los pacientes han de 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 tras la exposición<sup>28,212,213</sup>.

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 fistula 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 donde se prevé realización de diálisis por un tiempo limitado, se recomienda la inserción de un catéter temporal, a la altura de la yugular yugular o femoral según las características del paciente. Si el FRA se considera irreversible y desemboca 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 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 requerirían una unidad especial. En caso de punción accidental se seguirán las medidas indicadas en las guías de la S.E.N. para la prevención de la transmisión<sup>310</sup>.

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 fistula arteriovenosa autóloga como acceso vascular de elección, seguido de prótesis (injerto de politetrafluoroetileno) y, por último, catéter tunelizado.

### ■ Recomendaciones de las secciones 11.1 y 11.2:

1. El tratamiento con diálisis no se puede contraindicar en ningún paciente por estar infectado por el VIH. (Recomendación basada en el consenso).

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 la 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 la recomendación: Débil).
4. Tampoco existe evidencia para el aislamiento en distintas salas en el caso de coinfección por el VHC y el VIH. (Calidad de la evidencia: Moderada. Grado de la 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 la 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 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 diálisis peritoneal, es conveniente que el paciente la realice 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. (Recomendación basada en el consenso).
9. Ante una exposición accidental percutánea o a través de mucosa, se iniciará lo antes posible tratamiento profiláctico posexposición y de acuerdo con las indicaciones del especialista correspondiente. (Recomendación basada en el consenso).
10. Los pacientes con ERC e infección por VIH deben ser vacunados frente a la hepatitis A y hepatitis B, si no es-

tán inmunizados, preferiblemente antes del inicio de la diálisis. (Recomendación basada en el consenso).

### 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 o diálisis peritoneal, 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<sup>297</sup>. Los ITIAN se eliminan por vía renal y, por tanto, eliminados por la diálisis, por lo que deben ser administrados después de esta. Como se ha comentado previamente, los ITINAN no requieren ajuste de dosis, pero en el caso particular de la NVP está indicada una dosis adicional de 200 mg después de cada sesión de hemodiálisis. Existe también una recomendación particular en el caso de los IP: la ATV debe ser administrado potenciado con RTV en pacientes en diálisis, al tener estos 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<sup>311,312</sup> 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)<sup>313</sup>.

#### ■ Recomendaciones de la sección 11.3:

1. Mismas recomendaciones que en la sección previa (sobre el uso de fármacos antirretrovirales en pacientes con infección por el VIH con insuficiencia renal).
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 (ajustado al FG) y RAL/DTG (o EFV como alternativa). (Calidad de la evidencia: Baja. Grado de la recomendación: Fuerte).

## 12. CRITERIOS PARA LA INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH

### 12.1. Criterios para inclusión en lista de espera de trasplante renal en pacientes con infección por VIH sin coinfecciones por virus de la hepatitis C o B

Los criterios de trasplante renal 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 prediálisis no debe ser excluido a priori para recibir un trasplante renal. 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 trasplante renal en los pacientes infectados por VIH se resumen en la tabla 21.

En nuestro país los criterios están basados en las recomendaciones de GESIDA/Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante [GESITRA]/Organización Nacional de Trasplantes 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<sup>237,314-316</sup>:

**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 jirovecii*) ya no se consideran criterio de exclusión en la mayoría de los países occidentales. Estos pacientes podrían ser sometidos a una evaluación clínica para analizar de forma individualizada cada caso antes de rechazarlos de la lista de trasplante renal<sup>300</sup>.

En el caso de tumores, si existe historia de sarcoma de Kaposi cutáneo, debe haber un período libre de enfermedad de cinco años. En carcinoma in situ anogenital, carcinoma cutáneo basocelular y espinocelular y tumores sólidos con tratamiento curativo, el paciente debe permanecer un período de cinco años libre de enfermedad. No obstante, este período 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<sup>300</sup>.

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

**3. Criterios virológicos:** la carga viral (ARN del VIH) debe ser indetectable en plasma por técnicas ultrasensibles (< 50 copias/ml) antes del trasplante y los pacientes han

de tener posibilidades de realizar una pauta de TARV que sea efectiva a largo plazo en el período postrasplante. 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 aquellos con consumo activo de drogas. Se recomienda un período libre de consumo de dos años para heroína y cocaína y de seis meses para otras drogas, incluido el alcohol. Los pacientes en programa de metadona de forma estable no deben ser excluidos. Finalmente, los pacientes han de 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 prediálisis (FG < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que cumplan los criterios generales tras la evaluación para trasplante renal y los criterios específicos de la infección por el VIH se deben incluir en la lista de espera de trasplante renal. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).**

### 12.2. Criterios para inclusión en lista de espera de trasplante renal en pacientes con infección por el VIH y coinfección por virus de la hepatitis C o B. (Ver sección 8)

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. Asimismo, 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 estadounidense estos pacientes sufrieron una mayor tasa de infecciones graves con tendencia a una peor supervivencia<sup>302</sup>. En un estudio

**Tabla 21.** Criterios de inclusión en lista de espera de trasplante renal de los pacientes con infección por el VIH**1. Enfermedad renal crónica en estadio 5 (FG < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) en diálisis o enfermedad renal crónica avanzada irreversible en situación de prediálisis (FG < 20 ml/min/1,73 m<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 dos años
- Neoplasia activa
- Infección activa aguda o crónica
- Arteriosclerosis periférica severa
- Obesidad (IMC >35 kg/m<sup>2</sup>)
- Afectación orgánica grave
  - Cardiopatía severa e irreversible
  - EPOC severa
  - Hepatopatía crónica severa o cirrosis
  - Úlcus activo
  - Enfermedad neurológica severa
- Demencia
- Enfermedad psiquiátrica no controlada
- Adicción activa a drogas (período de exclusión de dos años) o alcohol (período de exclusión de seis meses)

**3. Criterios relacionados con la conducta de riesgo**

- Abstinencia de drogas (heroína, cocaína) durante al menos dos años
- Sin 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 definitorias de sida, a excepción de tuberculosis pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y candidiasis esofágica<sup>a</sup>
  - Sin historia de neoplasias definitorias de sida<sup>b</sup>
- Criterios inmunológicos: recuento de linfocitos CD4 > 200 cél/mm<sup>3</sup>
- Criterios virológicos: ARN del VIH indetectable en plasma<sup>c</sup>

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FG: filtrado glomerular; IMC: índice de masa corporal; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> 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 rechazarlos de la lista de trasplante renal.

<sup>b</sup> Si existe historia de sarcoma de Kaposi cutáneo, debe haber un período libre de enfermedad de cinco años. En carcinoma in situ anogenital, carcinoma cutáneo basocelular y espinocelular y tumores sólidos con tratamiento curativo, el paciente debe permanecer un período de cinco años libre de enfermedad. No obstante, este período se podrá individualizar en función del estadio del tumor.

<sup>c</sup> En pacientes sin criterios de TARV pretrasplante se pueden admitir niveles bajos de viremia, debiéndose iniciar TARV tras el trasplante.

español los receptores con coinfección por VIH-VHC tuvieron una peor evolución del injerto renal<sup>303</sup>.

Actualmente se aconseja en los pacientes con VIH-VHC en diálisis un estudio completo que incluya la realización de una fibrogastroscoopia 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 ARN-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 IP en el tratamiento de la infección por VHC en los pacientes con infección por el VIH en diálisis o receptores de un trasplante renal.

## ■ Recomendaciones de la sección 12.2:

1. En los pacientes que cumplen los criterios de la sección anterior (relativas a las recomendaciones sobre los criterios para inclusión en lista de espera de trasplante renal en pacientes sin coinfección por VHC o VHB) 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: Alta. Grado de la 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: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
3. 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: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
4. En caso de tener hepatopatía crónica avanzada se desaconseja el trasplante renal aislado y se evaluará el trasplante hepatorenal (THR) 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 la recomendación: Débil).

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

Los criterios que indican un doble THR están en discusión en los pacientes no infectados por el VIH. Está bien consensuado que la hepatopatía avanzada es una contraindicación para el trasplante renal 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. Este mejora la supervivencia del paciente con indicación de trasplante hepático cuando se encuentra en diálisis o con insuficiencia renal avanzada. Sin embargo, no está demostrado que este modelo aporte beneficios en la supervivencia respecto al TOH aislado en pacientes con insuficiencia renal ligera-moderada<sup>317-321</sup>.

En el síndrome hepatorenal es muy importante establecer la potencial reversibilidad del FRA para poder indicar un doble

THR o un TOH aislado. Existen datos que señalan que el THR ofrece beneficios en la supervivencia sobre el TOH solo en aquellos pacientes con síndrome hepatorenal con necesidad de diálisis durante un mínimo de 6-8 semanas pretrasplante. De los pacientes sometidos a TOH, el 89 % 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 solo 3 de los 80 pacientes necesitaron hemodiálisis crónica (3,5 %)<sup>322</sup>.

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 Easen et al., los pacientes con un FGe < 30 ml/min/1,73 m<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<sup>320</sup>.

A partir de todas estas dudas, en el año 2008, expertos de la Sociedad Americana de Cirujanos de Trasplante, de la Sociedad Americana de Trasplante, del United Network for Organ Sharing y de la Sociedad Americana de Nefrología elaboraron un documento de consenso sobre las indicaciones para THR<sup>320</sup>. Se establecieron las siguientes indicaciones:

1. Enfermedad hepática terminal (EHT) y ERC en diálisis.
2. EHT e IRA en diálisis durante un mínimo de ocho semanas.
3. EHT y ERC con FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
4. En la EHT y la IRA de causa no aclarada con FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y con fibrosis y/o glomerulosclerosis > 30 % en la biopsia, también se recomienda la realización de THR<sup>320</sup>.

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 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y proteinuria > 3 g/día; y en los pacientes con EHT e IRA con necesidad de diálisis durante más de seis semanas<sup>321,323</sup>.

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.

### Tabla 22. Criterios de inclusión de los pacientes con infección por el VIH para entrar en lista de espera de trasplante hepatorenal

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 hepatorenal, que son los siguientes:

- Enfermedad renal crónica terminal y cirrosis hepática con hipertensión portal sintomática o con gradiente de presión venosa > 10 mmHg
- Enfermedad hepática terminal y ERC con FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- Enfermedad hepática terminal e insuficiencia renal aguda o síndrome hepatorenal con creatinina > 2 mg/dl y necesidad de diálisis al menos de seis semanas de duración
- Enfermedad hepática terminal e insuficiencia renal aguda con FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y biopsia renal con > 30 % glomerulosclerosis o > 30 % fibrosis intersticial.

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

#### ■ 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 del trasplante renal, 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 prediálisis, menores de 50 años y en ausencia de enfermedad vascular severa. El trasplante de páncreas puede realizarse de forma simultánea o posterior al trasplante renal<sup>324,325</sup>. Los resultados del TRP han ido mejorando, siendo las tasas de supervivencia del injerto renal comparables a las del trasplante renal 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)<sup>324-327</sup>. El principal riesgo del TRP son las complicaciones quirúrgicas (trombosis, fístula, pancreatitis), las infecciones y el mayor riesgo de rechazo pancreático y renal. Sus principales ventajas son la remisión de

la polineuropatía diabética, un mejor control metabólico, una estabilidad de la retinopatía y evitar la recidiva de la nefropatía diabética sobre el riñón trasplantado. La modificación de la macroangiopatía establecida es discreta<sup>326,327</sup>. La experiencia del TRP en pacientes con infección por el VIH es limitada (ver sección 12.4) 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 el TRP todos los pacientes con infección por el VIH con DM tipo 1 y ERC avanzada que cumplan criterios generales de trasplante renal, 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 el TRP 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 post-trasplante pudiera acelerar la progresión a sida y el desarrollo

### 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 ≤ 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

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<sup>328,329</sup>. 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 trasplante renal con infección por el VIH

En los últimos diez años se ha incrementado de forma notable la experiencia en trasplante renal 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 trasplante renal en pacientes con infección por el VIH. El estudio más importante publicado hasta el momento es el de Stock et al., que incluyó a 150 receptores de trasplante renal realizados entre 2003 y 2009 en 19 centros de trasplante de Estados Unidos<sup>302</sup>. La supervivencia del paciente y del injerto era del 95 y del 90 % en el primer año y del 88 y del 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 trasplante renal de alto riesgo. En un reciente estudio que incluye a 36 pacientes con infección por VIH que recibieron trasplante renal en 13 hospitales españoles, los resultados son muy similares, con una supervivencia del injerto del 91,6 y del 86,2 % en el primer y tercer año postrasplante<sup>330</sup>.

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

- La supervivencia a medio plazo (de paciente e injerto) en pacientes con infección por el VIH adecuadamente seleccionados puede alcanzar tasas similares a la de los pacientes sin infección por el VIH.
- Existen evidencias de que en el período postrasplante los pacientes pueden mantener un buen control virológico e inmunológico bajo TARV.
- No se ha demostrado que el tratamiento inmunosupresor en el período postrasplante 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<sup>11,313</sup>.

En la tabla 24 se resumen los principales datos de supervivencia en Estados Unidos antes y después del TARV<sup>302,331</sup>.

### ■ 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, 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 período postrasplante. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
2. Es recomendable la creación de equipos multidisciplinarios 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. (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 multidisciplinaria de nefrólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y expertos en trasplante, además de otros especialistas de soporte (farmacéuticos, psicólogos, psiquiatras, trabajadores sociales, etc.). Presenta además una serie de peculiaridades, tanto en el período pretrasplante como en el 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 ha de 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, solo 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<sup>332</sup>. En España, un estudio de casos y controles de GESIDA/S.E.N. demostró que, mientras que el 62 % de los 66 pacientes VIH negativos en diálisis había sido admitido a lista de espera de trasplante renal, solo se había incluido el 17 % de los 66 pacientes infectados por el VIH<sup>108</sup>.

#### 13.2.1. Período pretrasplante

##### 13.2.1.1. 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 de un donante vivo seronegativo para VIH. En estudios previos, la pérdida del injerto fue significativamente menos frecuente cuando el órgano procedía de donante vivo<sup>302,333</sup>.

**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

Período de estudio	Era pre-TARGA 1987-1997 <sup>a</sup>			Era TARGA 2003-2009 <sup>b</sup>			
	Supervivencia (%) a 5 años			Supervivencia (%) a 1/3 años			
	USRDS (n = 63 210)	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% <sup>c</sup>		31/41 %	

ns: no significativo; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

<sup>a</sup> Swanson et al.<sup>331</sup>.

<sup>b</sup> Stock et al.<sup>302</sup>.

<sup>c</sup> Rechazo agudo al año. Sin datos a los 3 años. Los USRDS (*United States Renal Data System*) y SRTR (*US Scientific Registry of Transplant Recipients*) son registros estadounidenses de trasplante renal

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

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<sup>334,335</sup>.

#### ■ Recomendaciones de la sección 13.2.1.1:

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 la evidencia: Moderada. Grado de la recomendación: Fuerte).
2. La utilización de injertos renales procedentes de donantes con infección por el VIH está contraindicada. (Calidad de la evidencia: Baja. Recomendación basada en el consenso).

#### 13.2.1.2. Pautas de tratamiento antirretroviral de elección en el receptor de trasplante renal

Es importante ajustar el tipo y la dosis de antirretrovirales a la situación de insuficiencia renal avanzada del paciente. Siempre que sea posible, se evitará administrar antirretrovirales con toxicidad mitocondrial (por ejemplo, ddI, d4T). Las necesidades de ajuste de dosis en insuficiencia renal avanzada y en diálisis pueden consultarse en este documen-

to, en el documento de TARV 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 cuál ha de ser la pauta ideal de TARV en receptores de trasplante renal, pero el régimen de tratamiento recomendado debería tener las siguientes características:

- Suficiente potencia para mantener una carga viral (ARN 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 resistencia a la insulina (ambos, efectos secundarios de los inmunosupresores).

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

- **ITIAN:** la combinación de dos ITIAN (por ejemplo, TDF con FTC o ABC con 3TC) se puede utilizar de forma segura en receptores de trasplante renal. Con la excepción de ABC, los ITIAN se eliminan sobre todo por vía urinaria, por lo que se debe ajustar la dosis a la función renal.

El TDF se debe utilizar con precaución y con frecuentes controles de función renal. El ABC no debe emplearse 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<sup>336</sup>. Por el contrario, podría existir un efecto sinérgico antiviral de micofenolato con ABC, TDF o ddi<sup>337</sup>.

- **ITINAN e IP:** se pueden utilizar de forma segura en combinación con dos ITIAN, pero deben tenerse en cuenta sus potenciales interacciones farmacológicas con los inmunosupresores. En general, los ITINAN 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, lo que obliga a una importante reducción de dosis de los inmunosupresores. La 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<sup>338</sup>. Por el momento no existen datos sobre seguridad y eficacia de la RPV o la 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 InInt (RAL, DTG)** se metabolizan por la vía de la UGT1 y, por lo tanto, no presentan interacciones con inmunosupresores a nivel del citocromo p450. La experiencia en trasplante renal del uso combinado de RAL con dos ITIAN ha sido satisfactoria hasta el momento<sup>339</sup> y es posible que su utilización 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<sup>302,340</sup>. EVG, otro InInt próximamente disponible, es metabolizado por el CYP450 y se administra con COBI, 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 (enfuvirtida 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 correceptor CCR5:** MVC es un sustrato del citocromo p450 y sus niveles pueden ser modificados por fármacos inductores o inhibidores. El MVC no alterara los niveles plasmáticos de los inmunosupresores. Estudios experimentales sugieren que el MVC podría tener un papel importante como fármaco antirrechazo 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 trasplante renal incluiría la combinación de ABC (o TDF como alternativa) y 3TC/FTC junto con RAL (o EFV como alternativa). La utilización de combinaciones en dosis fijas de fármacos antirretrovirales, «combos», puede estar contraindicada en el paciente receptor de trasplante renal 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 período postrasplante más temprano y realizar cambios en las pautas de TARV basándose en los tests de resistencia.

#### ■ Recomendaciones de la sección 13.2.1.2:

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 la evidencia: Baja. Grado de la recomendación: Fuerte).
2. Se recomienda iniciar el TARV lo antes posible tras la realización del trasplante. (Calidad de la evidencia: Baja. Recomendación basada en el consenso).
3. Si no existe contraindicación o riesgo de fracaso virológico, la pauta de elección de tratamiento antirretroviral en los receptores de trasplante renal incluiría la combinación de ABC (o TDF ajustado al FG como alternativa) más 3TC (o FTC ajustados al FG) más RAL/DTG (o EFV como alternativa). (Calidad de la evidencia: Moderada. Grado de la 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 la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
5. Si se deben utilizar IP/r, al ser potentes inhibidores del citocromo P4503\_A4, será obligada la reducción de la dosis de los inmunosupresores: ciclosporina, tacrolimus, sirolimus y everolimus. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
6. Es recomendable realizar controles más frecuentes de carga viral en el período postrasplante inicial (3-6 meses).

(Calidad de la evidencia: Baja. Recomendación basada en el consenso).

### 13.2.1.3. Vacunas pretrasplante

Ver sección 7.7.1 (Vacunaciones en pacientes con enfermedad renal crónica 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 GESIDA de la SEIMC <http://www.gesida-seimc.org/>. Además, es importante el diagnóstico y tratamiento de las infecciones latentes (incluida la tuberculosis).

#### ■ Recomendaciones de la sección 13.2.1.3:

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. (Recomendación basada en el consenso).

### 13.2.2. Período postrasplante

#### 13.2.2.1. 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 su deterioro inmunológico y la 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<sup>341</sup>. 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 trasplante renal en la era del TARV no son significativamente diferentes a las utilizadas en los pacientes sin infección por el VIH. El tratamiento inmunosupresor de elección en pacientes con infección por el VIH son los anticuerpos antilinfocitarios monoclonales (basiliximab) como tratamiento de inducción y la combinación de tacrolimus con micofenolato mofetilo y corticoides como tratamiento de mantenimiento<sup>313</sup>. Basándose en esta experiencia clínica se pueden realizar algunas recomendaciones específicas para los pacientes con infección por el VIH (tabla 25):

**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<sup>a</sup> + FK + MMF/MFS + esteroides
- Trasplante renal de donante vivo de elevado riesgo inmunológico:  
Misma pauta que 2 + terapia de desensibilización<sup>b</sup>
- Rechazo agudo:
  - Grado IA, IB, IIA: bolo de metilprednisolona
  - Rechazo IIB, III o resistente a los corticoides: timoglobulina<sup>a</sup>

#### 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 (por ejemplo, 1 mg FK 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

CyA: ciclosporina; EVR: everolimus; FK: tacrolimus; MMF/MFS: micofenolato de mofetilo/ micofenolato sódico; SRL: sirolimus.

<sup>a</sup> Ajustar la dosificación al recuento de linfocitos totales, CD3 y CD4.

<sup>b</sup> Recambios plasmáticos + gammaglobulina policlonal con/sin rituximab pretrasplante.

- **Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina neoral y tacrolimus/tacrolimus de liberación retardada):** no existen estudios que hayan comparado de forma directa el efecto de la ciclosporina con el del 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<sup>341</sup>, pero en el momento actual existe preferencia para utilizar tacrolimus de primera elección por su mayor potencia inmunosupresora y su menor tasa de rechazo agudo<sup>302</sup>. Son fármacos nefrotóxicos que requieren una estrecha monitorización de sus niveles y hay que vigilar las interacciones con los antirretrovirales. 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 de mofetilo y micofenolato sódico):** tienen efectos inhibidores sobre la replicación del VIH y son sinérgicos con algunos ITIAN<sup>342</sup>. 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<sup>343</sup> sugieren que sirolimus no parece tener efectos negativos en pacientes con infección por el VIH. El 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 la fusión y antagonistas CCR5. Se dispone de menos experiencia en comparación con la ciclosporina o el 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 antiproliferativo puede ser útil en pacientes con antecedentes de sarcoma de Kaposi pretrasplante o en el período postrasplante<sup>344</sup>. 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 antirreceptor de la interleucina 2 ha demostrado incrementar el recuento de linfocitos CD4<sup>+</sup><sup>345</sup> y la experiencia clínica no ha mostrado efectos negativos en los pacientes con infección por el VIH.
- **Anticuerpos antilinfocitarios policlonales (globulina antitimocito 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<sup>302,346</sup>. En otros estudios los resultados no han sido tan desfavorables<sup>347</sup>. Se aconseja

utilizarlos en pacientes de elevado riesgo inmunológico en dosis reducidas y con estrecha monitorización linfocitaria (CD3) para ajustar la dosis.

- **Anticuerpos antilinfocitarios monoclonales anti-CD20 (rituximab):** la experiencia en receptores de trasplante renal con infección por el VIH es limitada. Están indicados en el tratamiento de desensibilización pretrasplante (trasplante renal 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<sup>348</sup>. 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 con el TARV en el postrasplante inmediato, se recomienda iniciarlo lo antes posible tras la realización del trasplante.

#### ■ Recomendaciones de la sección 13.2.2.1:

1. El tratamiento inmunosupresor de elección en pacientes con infección por el VIH son los anticuerpos antilinfocitarios monoclonales (basiliximab) como tratamiento de inducción y la combinación de tacrolimus con micofenolato de mofetilo (o ácido micofenólico) y corticoides como tratamiento de mantenimiento. (Calidad de la evidencia: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
2. Los anticuerpos antilinfocitarios policlonales deben utilizarse con precaución en 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 grave o resistente a corticoides. (Calidad de la evidencia: Baja. Recomendación basada en el consenso).

#### 13.2.2.2. 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 la ciclosporina, el tacrolimus, el sirolimus o el everolimus) (tabla 25). Es primordial la monitorización estrecha de los niveles del tratamiento inmunosupresor en

pacientes trasplantados renales con TARV. 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 puede 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 TARV. 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 13.2.2.2:

1. Los IP/r son inhibidores enzimáticos muy potentes del metabolismo de la ciclosporina, el tacrolimus, el sirolimus y el 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: Alta. Grado de la recomendación: Fuerte).
2. Los ITINAN son inductores enzimáticos moderados del metabolismo de la ciclosporina, el tacrolimus, el sirolimus y el everolimus, que reducen 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: Alta. Grado de la 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. (Calidad de la evidencia: Moderada. Grado de la 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. (Calidad de la evidencia: Baja. Grado de la recomendación: Débil).

#### 13.2.2.3. Adherencia al tratamiento

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

#### 13.2.2.4. Rechazo agudo en el trasplante renal en pacientes con infección por VIH

Clásicamente se ha descrito una frecuencia elevada de rechazo agudo en el trasplante renal 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 antirretrovirales, 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 las de la población general<sup>302,303,330,339</sup>.

En algunos estudios europeos y americanos se ha observado también una mayor incidencia de función renal retardada<sup>330</sup>. Factores como el mayor tiempo en diálisis pretrasplante, la alta prevalencia de infección por VHC, las interacciones y la toxicidad farmacológica y el estado proinflamatorio asociado al VIH podrían ser causas de estos hallazgos.

#### ■ Recomendaciones de la sección 13.2.2.4:

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

#### 13.2.3. Coinfección por el virus de la hepatitis C en el período postrasplante. (ver sección 8.1)

La coinfección por el VHC constituye una de las comorbilidades 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<sup>226,349</sup>. 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 ellos se asocia a una mayor comorbilidad, mayor dificultad en su manejo y a un menor acceso al trasplante renal<sup>10</sup>. En los casos de coinfección por VHC y VIH, el trasplante renal 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 trasplante de estos pacientes<sup>350</sup>. 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 renopancreático

La experiencia en TRP en pacientes con infección por el VIH es escasa<sup>351-355</sup>. Las experiencias aisladas no han mostrado resultados muy favorables<sup>339</sup>. Grossi et al. comunicaron la experiencia más larga con 4 pacientes con infección por el VIH receptores de TRP con resultados algo mejores<sup>351</sup>. 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 de 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 en pacientes con infección por el VIH se exponen en la tabla 23.

#### ■ Recomendaciones de la sección 13.3:

1. El TRP es un alternativa en pacientes con infección por el VIH con DM tipo 1 y ERC en diálisis o en situación de prediálisis que cumplan los criterios adecuados. Existe un mayor riesgo de complicaciones infecciosas o quirúrgicas. La indicación del trasplante renopancreático debe individualizarse. (Calidad de la evidencia: Baja. Recomendación basada en el consenso).

#### Agradecimientos

Las juntas directivas del GESIDA-SEIMC, la SEQC y 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: Dres. 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 Dres. José Luis Górriz, Alberto Martínez-Castelao, Manuel Praga, Carlos Querada, Silvia Gràcia y Rosario Montañés son miembros del RETIC/REDinREN (RD12/0021/0019), ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Los Dres. Félix Gutiérrez, José R. Arribas, Pere Domingo, José A. Iribarren, José López-Aldeguer, Fernando Lozano, Esteban Martínez, Eugenia Negredo, María J. Pérez-Elías, 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.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran los siguientes conflictos de interés:

**José Luis Górriz** 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** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado ha efectuado labores de consultoría para los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag and ViiV Healthcare, y honorarios por presentaciones educacionales o conferencias en reuniones científicas organizadas por los laboratorios Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, GlaxoSmithKline, Merck Sharp & Dohme, Janssen-Cilag and ViiV Healthcare.

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

**Piedad Arazo** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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 educacionales 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** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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, ha realizado labores de consultoría en los laboratorios Gilead Sciences y ha recibido compensación económica por conferencias de Gilead Sciences.

**María J. Galindo** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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 y Janssen; ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y Roche, y ha colaborado en la elaboración de materiales educativos para Janssen, Pfizer, ViiV, Glaxo y Abbvie.

**Silvia 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** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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, y 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** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pa-

sado 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** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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, y ha recibido compensación económica por charlas de Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Gilead Sciences, Janssen, Merck y ViiV Healthcare.

**Fernando Lozano** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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, Janssen, 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; 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** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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 educacionales para Abbvie, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline y ViiV Healthcare.

**María A. Mazuecos** ha coordinado un grupo de investigación en trasplante renal en pacientes VIH y ha recibido ayudas para el desarrollo de esta investigación de Astellas Pharma.

**Celia Miralles** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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 Negrodo** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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 alteracio-

nes 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** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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** declara no haber recibido ninguna ayuda ni subvención relacionada con este documento. En el pasado 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 y 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 ha sido financiada por los laboratorios Abbvie España.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sepkowitz KA. AIDS-the first 20 years. *N Engl J Med* 2001;344(23):1764-72.
2. Fang CT, Chang YY, Hsu HM, Twu SJ, Chen KT, Lin CC, et al. Life expectancy of patients with newly-diagnosed HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *QJM* 2007;100(2):97-105.
3. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm<sup>3</sup> on longterm 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, Rickerts V, Welk T, Helm EB, et al. Hypertension in HIV1infected 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, Irisarri F, Floristán Y, Sola-Boneta J, 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, López JC, Santos I, Soriano V, 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, Telenti A, Benson C, Cahn P, 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, Moreno A, Cases A, Fernandez-Lucas M, 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. Trullàs JC, Mocroft A, Cofan F, Tourret J, Moreno A, Bagnis CI, 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, Reiss P, Pedersen C, De Wit S, et al. EuroSIDA in EuroCoord. Advanced chronic kidney disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe. *HIV Med* 2013;14:503-8.
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;28(8):520.e1-22.
14. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008;336:1049-51.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, 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, Schünemann H, Levy MM, Kunz R, et al. Use of GRADE grid to reach decisions on clinical practice guidelines when consensus is elusive. *BMJ* 2008;337:a744.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ* 2008;336:1170-3.
18. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, 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, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. 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, et al.; 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, Klotman ME. 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;47:242-9.
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, Szczech LA, Finn WF. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005;67(4):1526-31.
26. Domingo P, Knobel H, Gutiérrez F, Barril G, Fulladosa X. Evaluación y tratamiento de la nefropatía en el paciente con infección por VIH. Una revisión práctica. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010;28:185-98.
27. Ibrahim F, Naftalin C, Cheserem E, Roe J, Campbell LJ, Bansil L, et al. Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV-associated acute renal failure. *AIDS* 2010;24:2239-44.
28. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:1559-85.
29. Wever K, van Aagtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected 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(2 Suppl 1):S1-266.
31. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS* 2007;21:2101-3.
32. KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2013;(Suppl 3):1-163.
33. Choi AI, Rodriguez RA, Bacchetti P, Bertenthal D, Volberding PA, O'Hare AM. Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2968-74.
34. Kidney Disease in HIV-Infected Patients. Guidelines New York State Department of Health AIDS Institut. Available at: <http://www.hivguidelines.org/wp-content/uploads/2012/10/kidney-disease-in-hiv-infected-patients-10-24-2012.pdf>
35. US Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2011.
36. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-1 and HIV-associated nephropathy 25 years later. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:S20-4.
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, et al.; 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, et al. 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, et al. 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, et al.; 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, et al. Lopinavir/ritonavir combined with raltegravir or tenofovir/emtricitabine in antiretroviral-naïve 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, et al. Antiretrovirals and the kidney in current clinical practice: renal pharmacokinetics, alterations of renal function and renal toxicity. *AIDS* 2014;28:621-32.
45. Hall AM, Hendry B, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011;57:773-80.
46. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Izquierdo MC, Poveda J, et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS* 2011;2011:354908.
47. Wever K, van Agtmael MA, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55(1):78-81.
48. Collin F, Chene G, Retout S, Peytavin G, Salmon D, Bouvet E, 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, et al. 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, Song I, Peppercorn A, Koshiba T, 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, Hao J, Lepist EI, Yant SR, 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, Reynolds KS, Lewis LL, Sherwat AI. Does an increase in serum creatinine always reflect renal injury? The case of Stribild®. *J Clin Pharmacol* 2013 Nov 8.
55. European Medicines Agency. Stribild elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Summary of product characteristics. Last updated: 20/11/2013. Available at: <http://www.ema.europa.eu>. Accessed: 12/01/2014.
56. Rockstroh JK, DeJesus E, Henry K, Molina JM, Gathe J, Ramanathan S, 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):200-8.
59. Humphreys MH. Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1995;48(2):311-20.
60. D'Agati V, Appel GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(1):138-52.
61. Laradi A, Mallet A, Beaufile H, Allouache M, Martinez F. HIV-associated nephropathy: outcome and prognosis factors. Groupe d' Etudes Nephrologiques d'Île de France. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(12):2327-35.
62. Glasscock RJ, Cohen AH, Danovitch G, Parsa KP. Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the kidney. *Ann Intern Med* 1990;112(1):35-49.

63. Lesclure FX, Fleteau 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;27:2349-55.
64. D'Agati V, Appel GB. Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol* 1998;18(4):406-21.
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;23:343-50.
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):2412-20.
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):541-6.
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):783-4.
70. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH, Nagajothi N, Racusen LC, Scheel PJ, et al. Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(10):2809-13.
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):1462-71.
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):145-51.
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):11-9.
74. Gutierrez E, Morales E, Gutierrez ME, Manzanares MJ, Rosello G, Merida E, et al. Glomerulopathies associated to HIV infection: a Spanish perspective. *Nefrologia* 2007;27(4):439-47.
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):1980-4.
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):436-9.
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):637-48.
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):1145-52.
81. Wyatt CM, Morgello S, Katz-Malamed R, Wei C, Klotman ME, Klotman PE, et al. The spectrum of kidney disease in patients with AIDS in the era of antiretroviral therapy. *Kidney Int* 2009;75:428-34.
82. Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H, Gao P, Mancia 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):1618-31.
84. Alpers CE. Light at the end of the TUNEL. HIV-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2003;63(1):385-96.
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):446-50.
86. Peraldi MN, Maslo C, Akposso K, Mougenot 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):1578-85.
87. Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Schmidt A, Birkebak T, Agy MB, et al. Thrombotic microangiopathy in the HIV-2-infected macaque. *Am J Pathol* 1999;155(2):649-61.
88. Noris M, Mescia F, Remuzzi G. STEC-HUS, atypical HUS and TTP are all diseases of complement activation. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:622-33.
89. Gerntholtz TE, Goetsch SJ, Katz I. HIV-related nephropathy: a South African perspective. *Kidney Int* 2006;69(10):1885-91.
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):3901-7.
91. González R, Morales E, Segura J, Ruilope LM, Praga M. Long-term renal survival in malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3266-72.
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):415-8.
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):1374-6.
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):3656-9.
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):1273-81.

98. Bickel M, Khaykin P, Stephan C, Schmidt K, Buettner M, Amann K, et al. Acute kidney injury caused by tenofovir disoproxil fumarate and diclofenac co-administration. *HIV Med* 2013;14(10):633-8.
99. Kalayjian RC, Lau B, Mechezano 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):102-8.
101. Wai H, Katsivas T, Ballard C, Barber E, Mathews C. Risk Factors for Tenofovir-associated Nephrotoxicity Identified in an HIV Clinic Cohort. 14TH 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):1431-9.
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):646-8.
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):265-72.
105. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenville C, Dominguez S, Ghosn J, et al. Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 2006;194(11):1481-91.
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. 16TH Conference On Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009. Abstract 37.
108. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010;77:956-61.
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;6:461-70.
111. de Lastours V, Ferrari Rafael De Silva E, Daudon M, Porcher R, Loze B, Sauvageon H, et al. 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, Egocheaga MI, Górriz JI, et al. Prevalencia de insuficiencia renal en Centros de Atención Primaria en España: Estudio EROCAP. *Nefrología* 2007;27:300-12.
113. Wools-Kaloustian K, Gupta SK, Muloma E, Owino-Ong'or W, Sidle J, Aubrey RW, et al. Renal disease in an antiretroviral-naive HIV-infected outpatient population in Western Kenya. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(8):2208-12.
114. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-12.
115. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
116. Inker LA, Wyatt C, Creamer R, Hellinger J, Hotta M, Leppo M, 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, Nitsch D, Sabin C, Post FA; UK CHIC/CKD\* Study Group. 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, Zhang YL, Beck GJ, Froissart M, 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, Fleming J, Greenberg N, Greene T, 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, Marsh J, Stevens LA, Kusek JW, 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-García S, Montañés-Bermúdez R, Morales-García LJ, Díez-de Los Ríos MJ, Jiménez-García JÁ, Macías-Blanco C, 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-García 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, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, 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. Available at: <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, Chaiyahong P, Wongsabut J, Ubolyam S, 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, Malyszko J, Wiercinska-Drapalo A. 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, Puig J, Estany C, Perez-Alvarez N, 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, Harris M, Montaner J, Levin A. 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, Cases A, Deulofeu R, Martín de Francisco AL, et al. Documento de consenso: Recomendaciones sobre la utilización de ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular en adultos. *Nefrología* 2006;26:658-65.
134. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski JM, White CA. Trimethoprim, creatinine and creatinine-based equations. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c187-93.
135. 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;61:32-40.
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, Hernández E, González E, Gutiérrez Martínez E, Bello I, Gutiérrez-Millet V, et al. Fibrate-induced deterioration of renal function. *Nefrología* 2009;29:208-13.
138. Szczech LA, Gange SJ, van der Horst C, Bartlett JA, Young M, Cohen MH, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002;61:195-202.
139. 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;59:628-35.
140. Itoh Y, Ichihara K, Kishi K, Hosogaya S, Yamada T. 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, Sandberg S, Aakre KM, McQueen MJ, 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, Perazella MA, Fine DM. 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;27:1534-41.
145. Reynes J, Cournil A, Peyriere H, Psomas C, Guillier E, Chatron M, et al. Tubular and glomerular proteinuria in HIV-infected adults with estimated glomerular filtration rate  $\geq 60$ ml/min per 1.73m<sup>2</sup>. *AIDS* 2013;27(8):1295-302.
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, Calza L, Cherubini C, Di Biagio A, 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. *Nat Clin Pract Nephrol* 2009;5(1):22-3.
149. Fine DM, Perazella MA, Lucas GM, Atta MG. Kidney biopsy in HIV: beyond HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2008;51:504-14.
150. Remuzzi G. Bleeding in renal failure. *Lancet* 1988;1(8596):1205-8.
151. Martínez-Castelao A, Gorrioz JL, Bover J, Segura J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34:243-62.
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;13(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 Affaors* 1994;11:141-5.
154. Peters L, Grint D, Lundgren JD, Rockstroh J, Soriano V, Reiss P, et al. Hepatitis C virus viremia increases the incidence of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2012;26:1917-26.
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, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(4):244-52.
157. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI). 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, Torian LV. 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, De Wit S, Drummond F, Lane HC, 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, Bernasconi E, Weber R, Cavassini M, 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;62:396-404.

162. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012;Suppl 2:357-62.
163. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 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 Engl J Med* 2013;369(20):1892-903.
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 JF, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, et al.; on behalf of the ONTARGET investigators. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study). *Lancet* 2008;372:547-53.
167. Holtkamp FA, de Zeeuw D, Thomas MC, Cooper ME, de Graeff PA, Hillege HJ, 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, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Hall S, et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:143-53.
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, et al. Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol* 2007;27(4):342-51.
172. Praga M, Hernández E, Herrero JC, Morales E, Revilla Y, Díaz-González R, et al. Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000;58:2111-8.
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. Gaggi 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;61:134-46.
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;18:112-18.
179. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, 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, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008;336:645-51.
181. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, 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, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, 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, Emberson J, Wheeler DC, Tomson 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. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Group. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemia in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4 Suppl 3):I-IV, S1-91.
185. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:259-305.
186. Chen YL, Hsu CY, Huang WC, Chen CL, Lee PT, Chang TY, 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, Ferrera R, Dureau G, Ninet J, et al. The long-term effects of the lipid-lowering agent fenofibrate in hyperlipidemic heart transplant recipients. *Transplantation* 1994;58:245-7.
188. Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios. Tredaptive® (ácido nicotínico laropirant): inicio de la revisión del balance beneficio/riesgo en Europa. Available at: [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, Galliani A, Piatti P, Hasson H, et al. Risk of type 2 diabetes among HIV-infected and healthy subjects in Italy. *Eur J Epidemiol* 2012;27:657-65.
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;11:326-31.
192. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.
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. *Nefrologia* 2014;34(1):34-45.
194. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17:365-70.
  195. Martínez-Castelao A, Gorriz JL, Sola E, Morillas C, Jover A, Coronel F, 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. *Nefrologia* 2012;32:419-26.
  196. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, 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, Sloan L, Xu L, Golm GT, 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;34:1431-7.
  199. Torregrosa JV, Bover J, Cannata-Andía J, Lorenzo V, de Francisco AL, Martínez I, 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, Moreno A, Moreno S, Dronza F, 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, Rhame F, Pals SL, Johnson C, 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. 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 Suppl* 2009;(113):S1-130.
  203. Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, Rey D, Viget N, Bernard J, et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2222-30.
  204. Viard JP, Souberbielle JC, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, 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, Poulton M, Taylor CB, Moniz CF, et al. Efavirenz is associated with severe vitamin D deficiency and increased alkaline phosphatase. *AIDS* 2010;24:1923-8.
  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):301-4.
  208. Isnard BC, Du Montcel ST, Fonfrede M, Jaudon MC, Thibault V, Carcelain G, et al. Changing electrolyte and acido-basic profile in HIV-infected patients in the HAART era. *Nephron Physiol* 2006;103(3):p131-8.
  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;11:315-21.
  210. Amanzadeh J, Reilly RF, Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(3):136-48.
  211. Koeppen B, Stanton BA. Regulation of calcium and phosphate homeostasis. In: *Renal Physiology*. 5th edition. p. 153-66. Philadelphia: 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):511-21.
  213. Novak JE, Szczech LA. Management of HIV-infected patients with ESRD. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17(1):102-10.
  214. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012;(Suppl 4):331-5.
  215. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, 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 Suppl 2:ii1-47.
  216. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdman EA, 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. Panel de expertos de Grupo de Estudio del Sida; Plan Nacional sobre el Sida. 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):437-64.
  218. Whelton A, Schulman G, Wallemark C. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000;160:1465-70.
  219. Laurie Barclay L, Murata P. Guidelines Drug Dosing Regimens in Chronic Kidney Disease. Use of non Antiretroviral drugs (revised: 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;64:1182-92.
  221. Dworkin L, Brenner B. Renal blood flow. In: *Brenner & Rector's The Kidney*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2004. pp. 309-52.
  222. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int* 2006;69:S16-9.
  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.

225. Wendt A, Adhoute X, Castellani P, Oules V, Ansaldi C, Benali S, et al. 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. Available at: [http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/guiasvirusb.pdf?check\\_idfile=816](http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/guiasvirusb.pdf?check_idfile=816)
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):33-51.
229. González-García JJ, Mahillo B, Hernández S, Pacheco R, Diz S, García P, 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, Bruno R, Mauss S, Peters L, 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):2295-301.
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, et al. Pharmacokinetics of single-dose oral stavudine in subjects with renal impairment and in subjects requiring hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(8):2149-53.
242. Knupp CA, Hak LJ, Coakley DF, Falk RJ, Wagner BE, Raasch RH, et al. Disposition of didanosine in HIV-seropositive patients with normal renal function or chronic renal failure: influence of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60(5):535-42.
243. Singlas E, Taburet AM, Borsa LF, Parent de CO, Sobel A, Chauveau P, et al. Didanosine pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function: influence of hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(7):1519-24.
244. Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, Mercie P, Dupon M, Gemain MC, et al. Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2003;36(10):1324-8.
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):821-30.
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):62-7.
248. Bohjanen PR, Johnson MD, Szczech LA, Wray DW, Petros WP, Miller CR, et al. 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):2387-92.
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, et al. Single dose pharmacokinetics of lamivudine in subjects with impaired renal function and the effect of haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(1):21-7.
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):1115-24.
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):1931-3.
254. Tenofovir. Ficha técnica (revisada 15/09/07). 2007.
255. Madeddu G, Bonfanti P, De Socio GV, Carradori S, Grosso C, Marconi P, et al. Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: results from the SCOLTA project. *Biomed Pharmacother* 2008;62(1):6-11.
256. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F, et al. Tenofovir Alafenamide vs. Tenofovir Disoproxil Fumarate in Single Tablet Regimens for Initial HIV-1 Therapy: A Randomized Phase 2 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014 May 27. [Epub ahead of print].
257. Bang LM, Scott LJ. Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. *Drugs* 2003;63(22):2413-24.
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):117-29.
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):192-3.
261. Taburet AM, Gerard L, Legrand M, Aymard G, Berthelot JM. Antiretroviral drug removal by haemodialysis. *AIDS* 2000;14(7):902-3.
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):716-7.
264. Gill MJ, Ostrop NJ, Fiske WD, Brennan JM. Efavirenz dosing in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *AIDS* 2000;14(8):1062-4.
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):618-9.
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):1102-3.
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):852-3.
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):186-7.
274. Paci-Bonaventure S, Hafi A, Vincent I, Quertainmont Y, Goujard C, Charpentier B, et al. 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):642-3.
275. Armbruster C, Vorbach H, El Menyawi 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, Koletar SL, Szczech LA, Amorosa V, 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):175-86.
280. Leen C, Wat C, Nieforth K. Pharmacokinetics of enfuvirtide in a patient with impaired renal function. *Clin Infect Dis* 2004;39(11):e119-21.
281. Tebas P, Bellos N, Lucasti C, Richmond G, Godofsky E, Patel I, et al. Enfuvirtide does not require dose adjustment in patients with chronic kidney failure: results of a pharmacokinetic study of enfuvirtide in HIV-1-infected patients with impaired kidney function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(3):342-5.
282. German P, Wei X, Mizuno V, Cheng A, Kearney B, Mathias A. 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, 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.
284. Song I, Borland J, Chen S, Pepercorn A, Savina P, Wajima T, 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, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F, 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, Albrecht H, Belonosova E, Gatell JM, 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, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF, 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, Mangues MA, Domingo P, Martínez E, Barrio JL. Indinavir pharmacokinetics in haemodialysis-dependent end-stage renal failure. *AIDS* 1998;12:1395.
293. Jayasekara D, Aweeka FT, Rodriguez R, Kalayjian RC, Humphreys MH, Gambertoglio JG. Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:384-95.
294. Chen L, Sabo JP, Philip E, Mao Y, Norris SH, MacGregor TR, et al. Steady-state disposition of the nonpeptidic protease inhibitor tipranavir when coadministered with ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:2436-44.

295. Agarwala S, Eley T, Child M, Wang Y, Persson A, Filoramo D, 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, Kost JT, Merschman SA, Robson R, 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, Karie S, Launay-Vacher V, Vigneau C, 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. Available at: [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, Manzano C, Cervera C, Tuset M, et al. Renal dysfunction in the setting of HIV/AIDS. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9(3):187-99.
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):355-65.
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):113-20.
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):2004-14.
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):1401-7.
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):2263-9.
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):1241-7.
306. Eggers PW, Kimmel PL. Is there an epidemic of HIV Infection in the US ESRD program? *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2477-85.
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):2053-6.
308. Wyatt CM. The kidney in HIV infection: beyond HIV associated nephropathy. *Top Antivir Med* 2012;20(3):106-10.
309. Trullàs JC, Cofan F, Barril G, Martínez-Castelao A, Jofre R, Rivera M, 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, Arenas D, Campistol JM, Caramelo C, et al. Guidelines on hemodialysis-associated viral infections. *Nefrologia* 2004;24 Suppl 2:43-66.
311. Pulido F, Arribas JR, Delgado R, Cabrero E, González-García J, Pérez-Eliás MJ, et al. Lopinavir-ritonavir monotherapy versus lopinavir-ritonavir and two nucleosides for maintenance therapy of HIV. *AIDS* 2008;22:F1-9.
312. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J, Fätkenheuer G, Nelson M, Clumeck N, et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/ml. *AIDS* 2010;24:223-30.
313. Trullas JC, Cofan F, Tuset M, Ricart MJ, Brunet M, Cervera C, 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, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:353-62.
315. Grossi P, Tumietto F, Costigliola P, Gabbrilli F, Rizzato L, Venettoni S, et al. Liver transplantation in HIV-infected individuals: results of the Italian national program. *Transplantation* 2006;82 Suppl 2:446.
316. Solid organ transplantation in the HIVinfected patient. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 10:83-8.
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, Segev DL, Simpkins CE, Maley WR, et al. Declining outcome in simultaneous liver-kidney transplantation in the MELD era: ineffective usage of renal allografts. *Transplantation* 2008;85(7):935-42.
319. Schmitt TM, Kumer SC, Al-Osaimi A, Shah N, Argo CK, Berg C, 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, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am J Transplant* 2008;8:2243-51.
321. Mindikoglu AL, Raufman JP, Seliger SL, Howell CD, Magder LS. 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, Danovitch GM, Farmer DG, Ghobrial RM, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg* 2006;141:735-41.
323. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS, et al. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:S1-4.
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, et al. 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, et al. 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):13-7.
329. Roland ME, Stock PG. Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003;75(4):425-9.

330. Mazuecos A, Fernandez A, Zarraga S, Andres A, Rodriguez-Benot A, Jimenez C, Gomez E, 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, Jones CA, Agodoa LY, Abbott KC. 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;4:144-7.
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):1467-71.
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):83-6.
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, Oppenheimer F, Moreno A, Campistol JM, 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;33:1310-4.
337. Chapuis A, Paolo Rizzardi G, D'Agostino C, Attinger A, Knabenhans C, Fleury S, 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, Kaul DR. Update on kidney transplantation in HIV-infected recipients. *AIDS Rev* 2012;14:195-207.
339. Tricot L, Teicher E, Peytavin G, Zucman D, Conti F, Calmus Y, 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, Masso E, Trullas JC, Cervera C, et al. Kidney transplantation and waiting list for renal transplantation for human immunodeficiency virus patients. *Transplant Proc* 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;20:649-58.
342. Hossain MM, Coull JJ, Drusano GL, Margolis DM. 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, Le N, Bamba D, Bryant JL, et al. Rapamycin reduces CCR5 mRNA levels in macaques: potential applications in HIV-1 prevention and treatment. *AIDS* 2007;21:2108-10.
344. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005;352:1317-23.
345. Bosch RJ, Pollard RB, Landay A, Aga E, Fox L, Mitsuyasu R. 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, Roland ME, Stock PG. Thymoglobulin-associated CD4 T-cell depletion and infection risk in HIV-infected renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2006;6:753-60.
347. Trullas JC, Cofan F, Cocchi S, Cervera C, Linares L, Aguero F, et al. Effect of thymoglobulin induction on HIV-infected renal transplant recipients: differences between HIV-positive and HIV-negative patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1161-5.
348. Moscoso-Solorzano GT, Baltar JM, Seco M, López-Larrea C, Mastroianni-Kirsztajn G, Ortega F. Single dose of rituximab plus plasmapheresis in an HIV patient with acute humoral kidney transplant rejection: a case report. *Transplant Proc* 2007;39:3460-2.
349. Soriano V, Martín-Carbonero L, Maida I, García-Samaniego J, Nuñez M. 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):608-14.
351. Grossi PA, Righi E, Gasperina DD, Donati D, Tozzi M, Mangini M, 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, Cervera C, Brunet M, 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, et al. 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, et al. Kidney-pancreas transplantation in a long-term non-progressor HIV-infected recipient. *Am J Transplant* 2003;3:631-3.