



Compromiso renal e infección por VIH/SIDA en pacientes atendidos en un hospital pediátrico chileno

Pedro Zambrano O., Ana Chávez P., Ximena Chaparro R., Hugo Castañeda V.,
Silvia Rakela R., Begoña Corta A., Viola Pinto S. y Elizabeth Eblen Z.

Renal compromise in HIV/AIDS in patients attended at a Chilean children hospital

The aim of this study was to determine the frequency of renal abnormalities in HIV positive children hospitalized in one pediatric hospital in Chile. **Method:** a cross sectional study was performed during April 2007. **Results:** A total of 18 patients were evaluated, ten male and eight female ranging in age from 4 to 19 years. The average age at the time of HIV diagnosis and nephrologic evaluations were 2,69 and 10,7 years respectively. All patients had acquired HIV infection by vertical transmission. Urine samples of two children had microalbuminuria; two had monosymptomatic hematuria, and ten had ¿squamous? cells. Hypercalciuria was detected in one patient, renal lithiasis in another and two patients had abnormal renal ultrasonography. All 19 patients had normal blood pressures. Overall 7 patients (39%) had a renal abnormality. **Conclusions:** The relatively high incidence of renal abnormalities in our series support the need for a nation-wide screening program to assess the incidence of renal impairment in pediatric HIV positive patients.

Key words: HIV infection, renal function, HIV associated nephropathy.

Palabras clave: Infección VIH, función renal, nefropatía asociada a VIH.

Hospital de Niños Dr. Exequiel González Cortés, Santiago, Chile.

Unidad de Nefrología (PZO, BCA, VPS)

Unidad de Infectología (ACP, SRR)
Unidad de Radiología (EEZ)

Universidad de Chile, Facultad de Medicina, Santiago, Chile

Departamento de Pediatría Sur (XCR, HCV)

Recibido: 19 diciembre 2007

Aceptado: 26 agosto 2008

Correspondencia a:

Pedro Zambrano Ostaiza

E-mail: phzambrano@hotmail.com

Introducción

La infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha disminuido dramáticamente su letalidad con la introducción de la terapia anti-retroviral (TARV) combinada, cambiando de enfermedad mortal a patología crónica¹.

Desde los primeros casos pediátricos de infección por VIH en 1983 y 1984²⁻⁴ su incidencia ha aumentado considerablemente en el mundo, siendo África el continente más afectado⁵; en Chile, a octubre del 2007 se habían reportado 278 niños infectados, 95% de ellos adquirieron la infección por transmisión vertical (Datos aportados por el Comité Nacional de SIDA Pediátrico).

Una de las complicaciones de esta enfermedad es la nefropatía asociada a infección por VIH (NAVH); en 1984 se describieron los primeros casos de compromiso renal en pacientes adultos infectados por VIH^{6,7}. La NAVH puede ser de distintos grados, siendo la injuria directa del virus sobre las células glomerulares y tubulares el principal evento en su patogenia. Existe una disregulación en los podocitos y un aumento en la proliferación de las células tubulares renales, con aumento de factores de crecimiento fibroblástico, por lo que los riñones de estos pacientes están aumentados de tamaño^{8,9}.

La presentación clínica puede variar desde proteinuria con síndrome nefrótico a insuficiencia renal crónica terminal. Actualmente no hay tratamiento específico para esta nefropatía¹⁰⁻¹².

La incidencia de NAVH en pediatría es desconocida ya que no se realizan biopsias renales de forma rutinaria, existiendo pocas publicaciones al respecto; Strauss y otros autores han reportado entre 10 y 15% de compromiso renal en niños, mayoritariamente afroamericanos¹⁰⁻¹⁷; en Chile no hay datos. Dado que la función renal puede comprometerse durante la evolución de la infección por VIH, en nuestros pacientes se realiza evaluación y seguimiento nefrológico periódico. Los resultados son presentados en esta publicación.

Por otro lado, está demostrado que algunos fármacos anti-retrovirales pueden provocar nefrotoxicidad¹⁸.

Objetivo: Determinar la prevalencia de alteraciones renales en pacientes pediátricos infectados por VIH, controlados en la Unidad de Infectología del Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Santiago de Chile.

Pacientes y Método

Se realizó un estudio de corte transversal en abril, 2007, de la función renal en todos los pacientes

**Tabla 1. Etapa clínico-inmunológica de la infección por VIH en 18 pacientes pediátricos, según clasificación CDC 1994**

Categorías inmunológicas	Categorías clínicas			
	N*	A**	B***	C****
1. Sin supresión	3	-	8	2
2. Supresión moderada	3	-	-	1
3. Supresión grave	-	1	-	-

*N: sin síntomas; **A: levemente sintomáticos; ***B: moderadamente sintomáticos; ****C: gravemente sintomáticos

pediátricos infectados por VIH, en control médico en el hospital. Se analizaron las características demográficas (edad, sexo), vía de contagio, etapa de la enfermedad y TARV; se controló peso, talla y presión arterial (PA). En sangre fueron medidos nitrógeno ureico (NU), creatinemia, calcemia, fosfemia, magnesemia, gases sanguíneos y electrolitos plasmáticos (ELP). Se calculó el aclaramiento de creatinina en base a la fórmula de Schwartz y en los casos en que éste estaba alterado, se midió en orina de 24 horas, considerando un valor normal $> 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ superficie corporal¹⁹. Además, se consignaron hallazgos del examen físico, análisis químico y sedimento de orina, urocultivo, calciuria, microalbuminuria y creatininuria en muestra aislada de orina. Se consideró hipercalciuria al índice calcio/creatinina mayor a 0,21 en preescolares, escolares y adolescentes, microalbuminuria al índice microalbuminuria/creatininuria mayor a 30 mg/g de creatinina para todas las edades^{20,21}. Si el índice calciuria/creatininuria estaba alterado, se solicitó calciuria de 24 horas. En aquellos pacientes que presentaron proteinuria en el examen de orina completa o índice microalbuminuria/creatininuria mayor a 30 mg/g de creatinina, se solicitó proteinuria de 24 horas. En cada paciente se realizó ecotomografía renal y vesical simple. Este protocolo de estudio es parte de la evaluación nefrológica rutinaria en nuestros pacientes con infección por VIH.

Resultados

En nuestra institución se atendían, al momento del estudio, 19 pacientes; un de ellos fue descartado para este análisis por tener 25 años de edad. De los 18 pacientes evaluados, 10 (55%) eran de sexo masculino. La edad promedio al diagnóstico de la infección por VIH fue de 2,69 años (rango: 0,08 a 11,4 años). La edad al momento de la evaluación era 10,7 años (rango: 2,3 a 19,0 años). En los 18 pacientes la vía de contagio fue vertical. El tiempo promedio entre el diagnóstico y la evaluación nefrológica fue de ocho años.

El Z peso/edad promedio fue 0,09; el Z talla/edad

fue -0,79; el índice de masa corporal promedio fue 20,3 en pacientes sobre seis años de edad. Todos los pacientes tuvieron cifras de PA normales.

La etapa clínico-epidemiológica de los pacientes, según clasificación CDC 1994²², se detalla en la Tabla 1.

En la Tabla 2, se muestran las características de cada paciente relativas a sexo, edad, año del diagnóstico de la infección, etapa clínico-inmunológica, terapia anti-retroviral, recuento de CD4/mm³ y carga viral al momento de la evaluación, y las alteraciones de los exámenes nefrológicos encontradas.

El valor promedio de los resultados de laboratorio se observa en la Tabla 3. Dos pacientes presentaron microalbuminuria, uno tuvo proteinuria de 24 horas elevada y dos hematuria monosintomática. Un paciente presentó litiasis renal (el estudio de litiasis evidenció hipocitruuria) y otro presentó hipercalciuria. En 10 pacientes (55%) se encontraron células en el examen de orina, en cinco varones y cuatro mujeres células descamativas y en una niña células epiteliales.

La ecotomografía renal fue anormal en dos pacientes, en uno demostró litiasis renal y en otro se comprobó alteración de la ecogenicidad corticomedular con asimetría renal. Además, en dos niños se observó asimetría renal con ecogenicidad conservada. Uno de los niños había presentado litiasis renal en el período de lactantes, que se resolvió manteniendo el mismo esquema anti-retroviral.

Discusión

Se han descrito varias anomalías renales en pacientes con infección por VIH, siendo el hallazgo más frecuente en biopsias la NAVIH; dentro de ella se encuentran la glomeruloesclerosis focal y segmentaria, enfermedad por complejos inmunes y el síndrome hemolítico urémico atípico/púrpura trombocitopénico trombótico. Si bien es cierto que el diagnóstico de la NAVIH se realiza con biopsia renal, hay signos de laboratorio que ayudan a sospecharla, por ejemplo: la presencia de proteinuria o hematuria^{10,23-25}. Han y cols, en un estudio realizado en 615 pacientes, encontraron que 38 (6%) tenían algún grado de proteinuria; realizaron biopsia en 23 de ellos encontrando NAVIH en 19 (83%)²⁴. En nuestra serie, un paciente presentó proteinuria, aunque en rango no nefrótico y en dos pacientes se observó hematuria persistente. Es importante el estudio de la hematuria ya que puede ser una de las formas de presentación de la nefropatía por IgA asociada a VIH¹⁰. La microalbuminuria se ha usado clásicamente como predictora de nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo I^{26,27}; en la actualidad se


Tabla 2. Características de 18 pacientes pediátricos con infección por VIH. Terapia antiretroviral y alteraciones de laboratorio encontradas

n	Sexo	Edad (años)	Año de diagnóstico	Etapa*	TARV**	CD4/mm ³ (%)	Carga viral copias ARN/ml /log	Alteraciones encontradas
1	F	14	1993	C2	Sin TARV	236 (24)	3.400/3,53	No hay
2	M	15	1993	B1	DDI+3TC+RTV	706 (30)	ND	No hay
3	M	12	1995	B1	Sin TARV	431 (27)	2.300/3,36	Microalbuminuria
4	F	19	1996	A3	AZT+3TC+EFV	250 (13)	2.300/3,36	No hay
5	F	12	1996	N2	3TC+ABA+EFV	833 (27)	ND	No hay
6	F	12	1997	B1	DDI+3TC+LPV/rvt	707 (25)	ND	No hay
7	F	10	1998	N1	ZDV+3TC+NVP	774 (35)	ND	Hematuria
8	M	10	1998	B1	ABA+EFV+RTV	592 (37)	ND	No hay
9	M	13	1998	N2	3TC+EFV+LPV/rvt	554 (21)	ND	No hay
10	F	15	1999	N1	3TC+ABA+EFV	563 (28)	ND	Hipercalcemia
11	M	9	2000	C1	EFV + LPV/rvt	783 (27)	ND	No hay
12	M	11	2002	N2	Sin TARV	367 (18)	5.400/3,73	Litiasis-hipocitraturia
13	M	10	2003	C1	ZDV+DDI+EFV	1031 (37)	ND	Microalbuminuria
14	F	6	2003	B1	DDI+3TC+NVP	1403 (39)	ND	Hematuria
15	M	4	2003	B1	ZDV+3TC+NVP	1938 (40)	ND	No hay
16	M	5	2004	N1	Sin TARV	1 106 (29)	9.700/3,98	No hay
17	M	4	2004	B1	ZDV+3TC+ABA	1 386 (36)	ND	No hay
18	F	4	2005	B1	ZDV+3TC+EFV	2 116 (37)	ND	Proteinuria

*Etapa clínico inmunológica (CDC 1994); **TARV: terapia antiretroviral. 3TC: lamivudina; ABA: abacavir; RTV: ritonavir; DDI: didanosina; EFV: efavirenz; LPV: lopinavir ZDV: zidovudina; NVP: nevirapina; ****ND: no detectable

utiliza en otras enfermedades sistémicas como marcador de hiperfiltración y daño renal inicial²⁸⁻³⁰. Han y cols, encontraron que 7 de 90 pacientes (8%) portadores de VIH presentaban microalbuminuria; seis (86%) de ellos tuvieron biopsias compatibles con NAVIH²⁴; en nuestra casuística se demostró microalbuminuria en dos pacientes. Todos los pacientes tuvieron PA normal, hecho concordante con lo publicado en la literatura médica^{25,31} y NU, creatinemia, calcemia, fosfemia, gases sanguíneos y ELP dentro de límites normales; estudios publicados muestran alteraciones de estos parámetros en pacientes con infección por VIH²⁵.

Llama la atención el número de pacientes con células descamativas y epiteliales en el examen microscópico de orina en nuestra casuística; este hallazgo es de difícil interpretación. Ray PE y cols, encontraron células epiteliales (escamosas, transicionales) y células del epitelio tubular renal en orina de pacientes con infección por VIH, y comprobaron que estas células no son capaces de transmitir el virus^{32,33}.

Varios estudios muestran que recuentos de CD4 bajos tienen mayor relación con NAVIH, sobre todo si hay co-existencia con microalbuminuria^{24,31,34}. En nues-

Tabla 3. Valores promedio de exámenes de laboratorio en 18 pacientes pediátricos con infección por VIH

Parámetro	Promedio
Nitrógeno ureico	10,84 mg/dL
Creatinemia	0,46 mg/dL
Calcemia	9,37 mg/dL
Fosfemia	5,1 mg/dL
Magneemia	0,81 mg/dL
pH	7,34
Exceso de base	-0,8
Bicarbonato -	25,3 mEq/L
Calciuria/creatininuria	0,11 mg/dL
Microalbuminuria/creatininuria	15 mg/g de creatinina
CD4/mm ³ (%)	869 (29)

tra experiencia, cinco pacientes presentaron recuentos de CD4 en rangos de inmunosupresión moderada o grave, con carga viral detectable; sólo uno de ellos presentó litiasis renal y los otros cuatro tuvieron estudio normal.



Se ha descrito, en pacientes portadores de NAVIH, riñones aumentados de tamaño para la talla o hiper-ecogénicos, lo que puede observarse en estadios tempranos o tardíos de la enfermedad²⁵. En nuestra serie, dos pacientes presentaron asimetría renal; no sabemos si como una variante anatómica o como parte de una NAVIH no diagnosticada, y un paciente tuvo alteración de la ecogenicidad cortico-medular (paciente con microalbuminuria).

No hay tratamiento específico para la NAVIH, la terapia anti-retroviral ha demostrado mejorar la función renal. Actualmente se utilizan inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II como protector renal; además se usan corticosteroides sistémicos^{11,25}.

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda realizar evaluación semestral con NU, creatininemia, ELP, examen químico y microscópico de orina, estudio para proteinuria y además, biopsia renal a pacientes con proteinuria, deterioro de la función renal, insuficiencia renal aguda de etiología no precisada y síndrome nefrítico. Sugiere además, evaluar la necesidad de efectuar biopsia en pacientes con recuentos bajos de CD4 y carga viral elevada²⁵; de acuerdo a nuestros resultados y a las publicaciones actuales, sugerimos además realizar estudio para detectar microalbuminuria.

Estos resultados hacen necesario plantear un tamizaje como protocolo nacional para evaluar las altera-

ciones de laboratorio y posteriormente realizar biopsia renal a aquellos con exámenes alterados para determinar la incidencia de NAVIH en nuestros pacientes, ya que su manejo oportuno puede retardar el daño renal.

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar la función renal de pacientes infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que se controlan en un hospital pediátrico chileno. **Método:** estudio de corte transversal. **Resultados:** Se evaluaron 18 pacientes, 10 varones y 8 mujeres; edad: entre 4 y 19 años, la edad promedio al diagnóstico de la infección por VIH y al momento de la evaluación fue 2,69 y 10,7 años, respectivamente. Todos nuestros pacientes adquirieron la infección vía vertical. Dos presentaron microalbuminuria y dos hematuria monosintomática. En 10 (55%) se encontraron células descamativas, en uno hiper-calciuria y en otro litiasis renal. Todos tuvieron presión arterial normal. La ecotomografía renal fue anormal en dos. Se han descrito varias anomalías renales en pacientes con infección por VIH; en nuestro estudio, 7 pacientes (39%) tuvieron alteraciones en los exámenes de laboratorio. **Conclusión:** La alta frecuencia de afectación renal encontrada en pacientes pediátricos con infección por VIH hace necesario plantear un tamizaje nacional para determinar la incidencia de nefropatía asociada en nuestros pacientes.

Referencias

- 1.- Wolff M, Beltrán C. Programa de acceso ampliado a terapia antiretroviral en Chile, Plan Auge y cohorte chilena de SIDA: Tres iniciativas complementarias. *Rev Chil Infect* 2004; 21: 281-4.
- 2.- Oleske J, Minnefor A, Cooper R, Thomas K, Cruz A de la, Ahdieh H, et al. Immune deficiency syndrome in children. *JAMA* 1983; 249: 2345-9.
- 3.- Rubinstein A, Sicklick M, Guota A, Bernstein L, Klein N, Rubinstein E, et al. Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. *JAMA* 1983; 249: 2350-6.
- 4.- Cowan M J, Hellman D, Chudwin D, Wara D W, Chan R S, Ammann A J. Maternal transmission of acquired immune deficiency syndrome. *Pediatrics* 1984; 73: 382-6.
- 5.- No author listed. The global HIV and AIDS epidemic. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2001; 50: 439.
- 6.- Rao T K, Filippone E J, Nicastrì A D, Landesman S H, Frank S, Chen C K, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 669-73.
- 7.- Pardo V, Aldana M, Colton R M, Fischl M A, Jaffe D, Moskowitz L, et al. Glomerular lesion in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1984; 101: 429-34.
- 8.- Weiner J, Goodman J, Kimmel P. The HIV-associated renal disease: Current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 2004; 63: 1618-31.
- 9.- Ray P E, Xu L, Rakusan T, Liu X-H. A 20-year history of childhood HIV-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1075-92.
- 10.- Turner M E, Kher K, Rakusan T, D'Angelo L M, Kapur S, Selby D, et al. Atypical hemolytic-uremic syndrome in HIV-1 infected children. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 161-3.
- 11.- Ray P E, Rakusan T, Loecheit B J, Selby D M, Liu X H, Chandra R S. Human immunodeficiency virus (HIV)-associated nephropathy in children from the Washington D.C. area: 12 years' experience. *Semin Nephrol* 1998; 18: 396-405.
- 12.- Balow J. Nephropathy in the context of HIV infection. *Kidney Int* 2005; 67: 1632-33.
- 13.- Connor E, Gupta S, Joshi V, DiCarlo F, Offenberger J, Minnefor A, et al. Acquired immunodeficiency syndrome-associated renal disease in children. *J Pediatr* 1998; 113: 39-44.
- 14.- Strauss J, Abitol C, Zilleruelo G, Scott G, Paredes A, Malaga S, et al. Renal disease in children with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1989; 321: 625-30.
- 15.- Tarshish P. Approach to the diagnosis and management of HIV-associated nephropathy. *J Pediatr* 1991; 119: S50-56.
- 16.- Joshi V V. Pathology of childhood AIDS. *Pediatr Clin North Am* 1991; 84: 11-13.
- 17.- Ingulli E, Tejani A, Fikrig S, Nicastrì A, Chen C K, Pomrantz A. Nephrotic syndrome associated with acquired



- immunodeficiency syndrome in children. *J Pediatr* 1991; 119: 710-6.
- 18.- Said S M, Nasr S H, Markowitz G S, D'Agati V D. Nephrotoxicity of antiretroviral therapy in an HIV-infected patient. *Kidney Int* 2007; 71: 1071-5.
- 19.- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002 Feb; 39 (2 Suppl 1): S1-266.
- 20.- Gillespie S, Stapleton B. Nephrolithiasis in children. *Pediatrics Rev* 2004; 21: 131-9.
- 21.- Mattix H, Hsu Ch-Y, Shaykevich S, Curhan G. Use of the albumin/creatinine ratio to detect microalbuminuria: Implications of sex and race. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1034-9.
- 22.- Wu E. Infección por virus de inmunodeficiencia humana en la infancia. *Rev Chil Infect* 2007; 24: 276-83.
- 23.- Turner M E, Kher K, Rakusan T, D'Angelo L, Kapur S, Selby D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in human immunodeficiency virus-1-infected children. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 161-3.
- 24.- Han T M, Naicker S, Ramdial P K, Assounga A G. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int* 2006; 69: 2243-50.
- 25.- Gupta S, Eustace J, Winston J, Boydston I, Ahuja T, Rodriguez R, 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.
- 26.- Dahlquist G, Stattin E L, Rudberg S. Urinary albumin excretion rate and glomerular filtration rate in the prediction of diabetic nephropathy; a long-term follow-up study of childhood onset type1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1382-6.
- 27.- Frazer F L, Palmer L J, Clarey A, Thonell S, Byrne G C. Relationship between renal volume and increased albumin excretion rates in children and adolescents with diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 875-81.
- 28.- Tam L S, Li E K, Benzie I, Lam C, Arumanayagam M, Chung W Y, et al. Metabolic abnormalities associated with microalbuminuria in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 2001; 40: 1193-4.
- 29.- Bianchi S, Bigazzi R, Campese V M. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973-5.
- 30.- Garg A, Clark W, Salvadori M, Macnab J, Suri R, Haynes B, et al. Microalbuminuria three years after recovery from *Escherichia coli* O157 hemolytic uremic syndrome due to municipal water contamination. *Kidney Int* 2005; 67: 1476-82.
- 31.- Szczech L, Gange S, Van der Horst C, Bartlett J, Young M, Cohen M, et al. Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002; 61: 195-202.
- 32.- Ray P E, Liu X H, Xu L, Rakusan T. Accumulation of bFGF in children with HIV-1 associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 586-93.
- 33.- Ray P E, Liu X H, Henry D, Dye L, Xu L, Orenstein J M, et al. Infection of human primary renal epithelial cells with HIV-1 from children with HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 1998; 53: 1217-29.
- 34.- Laradi A, Mallet A, Beaufile H, Allouache M, Martínez F. HIV-associated nephropathy: Outcome and prognosis factors. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2327-35.