

# RECOMENDACIONES PARA LA EVALUACIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES RENALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

**Grupo de expertos de GESIDA y Plan Nacional  
sobre el Sida**



Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida

## COORDINADORES

**Félix Gutiérrez.** Hospital General Universitario de Elche, Alicante.

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

## REDACTORES

**Piedad Arazo.** Hospital Miguel Servet, Zaragoza

**Guillermina Barril.** Hospital de la Princesa, Madrid

**Xavier Fulladosa.** Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

**María José Galindo.** Hospital Clínico Universitario, Valencia

**José Antonio Iribarren.** Hospital de Donostia

**Fernando Lozano.** Hospital Universitario de Valme, Sevilla

**Auxiliadora Mazuecos.** Hospital Puerta del Mar, Cádiz

**María Jesús Pérez Elías.** Hospital Ramón y Cajal, Madrid

**Manuel Praga.** Hospital 12 de Octubre, Madrid

**José Sanz.** Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares

## REVISORES

**Miguel Cervero.** Hospital de Leganés, Madrid

**Pere Domingo.** Hospital San Pau, Barcelona

**Hernando Knobel.** Hospital del Mar, Barcelona

**José Lopez-Aldeguer.** Hospital La Fe, Valencia

**Esteban Martínez.** Hospital Clinic, Barcelona

**Celia Miralles.** Hospital Xeral de Vigo, Pontevedra

**José María Miró.** Hospital Clinic, Barcelona

**Rosario Palacios.** Hospital Virgen de la Victoria, Málaga

**Carlos Quereda.** Hospital Ramón y Cajal, Madrid

**Juan Miguel Santamaría.** Hospital de Basurto, Bilbao

**Jesús Sanz.** Hospital de la Princesa, Madrid

*Este documento está avalado por el Consejo Asesor del Plan Nacional sobre el sida*

## ABREVIATURAS

AINE: Anti-inflamatorios no esteroideos

ARA-2: Antagonistas de los receptores de la angiotensina-2

Clcr: Aclaramiento de creatinina

C-G; Cockcroft-Gault

ERC: Enfermedad renal crónica

ECV: Enfermedad cardiovascular

FG: Filtrado glomerular

FRA: Fracaso renal agudo

GN: Glomerulonefritis

HTA: Hipertensión arterial

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IP: Inhibidores de la proteasa

ITIAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos

ITINAN: Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos

IRC: Insuficiencia renal crónica

IRCA: Insuficiencia renal crónica avanzada

MAT: Microangiopatía trombótica

MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*

NAVIH: Nefropatía asociada al VIH

TA: Tensión arterial

TAR: Tratamiento antirretroviral

TARGA: Tratamiento antirretroviral de gran actividad

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

## INDICE

### I. Introducción

### II. Epidemiología y clasificación de las enfermedades renales en pacientes con infección por el VIH

- A) Fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica en pacientes con infección por el VIH
- B) Enfermedades renales más frecuentes en pacientes con infección por el VIH
  - a. Nefropatías glomerulares y vasculares.
    - ⇒ *Recomendaciones para el tratamiento de la nefropatía asociada al VIH (NAVIH)*
    - ⇒ *Recomendaciones para el tratamiento de las glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos*
    - ⇒ *Recomendaciones para el tratamiento de la nefropatía diabética y de la nefropatía hipertensiva*
    - ⇒ *Recomendaciones para el tratamiento de la microangiopatía trombótica y de la hipertensión arterial maligna*
  - b. Nefropatías tubulares e intersticiales
    - ⇒ *Recomendaciones para el tratamiento de las nefropatías tubulares e intersticiales*
  - c. Insuficiencia renal crónica inespecífica

### III. Estudio y monitorización de la función renal en pacientes con infección por el VIH

- A) Estudio renal básico
  - a. Marcadores de filtrado glomerular
  - b. Marcadores urinarios de daño renal
  - c. Periodicidad de las mediciones
  - ⇒ *Recomendaciones para realizar un estudio renal básico*
- B) Estudio renal ampliado
  - a. Análisis de sangre
  - b. Análisis de orina
  - c. Pruebas de imagen
  - d. Consulta al nefrólogo y biopsia renal
  - ⇒ *Recomendaciones para realizar un estudio renal ampliado*

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

- A) Proteinuria
  - ⇒ *Recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de la proteinuria*
- B) Hipofosfatemia
  - ⇒ *Recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de la hipofosfatemia*
- C) Enfermedad renal crónica
  - a) Factores asociados con la progresión de la enfermedad renal crónica
  - b) Medidas higiénico-dietéticas
  - c) Control de la tensión arterial y de la proteinuria

⇒ *Recomendaciones de tratamiento nefroprotector y para la prevención cardiovascular en pacientes con infección por el VIH y enfermedad renal crónica*

## **V. Tratamiento renal sustitutivo de los pacientes con infección por el VIH. Diálisis y trasplante renal**

- A) Prevalencia y pronóstico de los pacientes con infección por el VIH en diálisis
  - B) Consideraciones específicas sobre la diálisis en pacientes con infección por el VIH
  - C) Comorbilidad en el paciente infectado por el VIH con enfermedad renal crónica
- ⇒ *Recomendaciones sobre tratamiento renal sustitutivo con diálisis en pacientes con infección por el VIH*
- D) Trasplante renal
    - a. Criterios para el trasplante renal
    - b. Consideraciones sobre el trasplante renal en pacientes con infección por el VIH
      - Período pre-trasplante
      - Período post-trasplante
- ⇒ *Recomendaciones sobre tratamiento renal sustitutivo con trasplante en pacientes con infección por el VIH*

## **VI. Uso de fármacos en pacientes con infección por el VIH que presentan insuficiencia renal o reciben tratamiento renal sustitutivo**

- A) Fármacos antirretrovirales
    - a. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos
    - b. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos
    - c. Inhibidores de la proteasa
    - d. Inhibidores de la fusión
    - e. Inhibidores de la integrasa
    - f. Inhibidores del correceptor CCR5
  - B) Fármacos no antirretrovirales
    - a. Fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones oportunistas y los tumores asociados a la infección por el VIH
    - b. Fármacos para el tratamiento de la coinfección por el virus de la hepatitis C
    - c. Fármacos para el tratamiento de alteraciones metabólicas e hipertensión arterial
    - d. Hipolipemiantes.
    - e. Insulina e hipoglucemiantes orales
    - f. Tratamiento antihipertensivo
    - g. Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos
- ⇒ *Recomendaciones generales sobre el uso de fármacos en pacientes con infección por el VIH que presentan insuficiencia renal o reciben tratamiento renal sustitutivo con diálisis*

## **VII. Tablas**

## I. Introducción

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 el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH)<sup>1-11</sup>. Además de las nefropatías asociadas específicamente con el VIH o la co-infección por el virus de la hepatitis C (VHC), la mayor longevidad de los pacientes, la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas y la acumulación de riesgo vascular pueden estar favoreciendo el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) en la población infectada por el VIH. El reconocimiento de que determinados fármacos antirretrovirales pueden producir daño renal en algunos pacientes constituye una preocupación añadida.

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

Para consensuar estrategias para la vigilancia, el control y la prevención del daño renal en pacientes infectados por el VIH, en Junio de 2008 se constituyó un grupo de expertos compuesto por médicos especialistas en VIH y nefrólogos en representación del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS). En este documento se presentan las recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de las alteraciones renales en pacientes con infección por el VIH elaboradas por el grupo. Para la clasificación de la fuerza y la calidad de las recomendaciones se ha aplicado el sistema utilizado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de EE.UU. (Tabla 1).

## II. Epidemiología y clasificación de las enfermedades renales en pacientes con infección por el VIH-1

En diversos estudios epidemiológicos se ha puesto de manifiesto que las enfermedades renales son más frecuentes en los pacientes con infección por el VIH que en la población general<sup>7,8,12</sup>. Pueden presentarse con un fracaso renal agudo (FRA) o como una ERC.

El FRA se define generalmente por una elevación brusca, en días o semanas, de la creatinina sérica de al menos 0,5 mg/dL respecto a los valores basales, o una elevación por encima de

1,5 mg/dL (ó >1,3 veces el límite superior de la normalidad), durante un período de tiempo inferior a 3 meses.

La ERC se define por la presencia de una disminución de la función renal, expresada por un FG estimado o por un aclaramiento de creatinina <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o bien por la presencia de daño renal persistente durante al menos 3 meses<sup>13,14</sup>. El principal marcador de daño renal es una elevación en la excreción urinaria de albúmina o proteínas. Otros marcadores son las alteraciones en el sedimento y en la química urinaria, alteraciones en determinados marcadores en sangre y alteraciones en las pruebas de imagen renales. Las personas con un FG normal pero con marcadores de daño renal presentan un mayor riesgo de desarrollar IRC. En la tabla 2 se exponen los estadios de la ERC.

### **A) Fracaso renal agudo y enfermedad renal crónica en pacientes infectados por el VIH**

Los pacientes infectados por el VIH tienen mayor riesgo de desarrollar FRA y ERC<sup>4-6,15,16</sup>. Las principales causas de FRA y ERC en estos pacientes se resumen en las tablas 3 y 4. Tanto el FRA como la ERC se asocian a una mayor mortalidad en los pacientes con infección por VIH, con independencia de que reciban o no tratamiento antirretroviral (TAR)<sup>3-5,8,17</sup>. Aunque el uso generalizado del TAR ha reducido la incidencia de ERC terminal en los países desarrollados, no se ha observado un descenso en la prevalencia de FRA y ERC, como cabía esperar<sup>1,8,17</sup>. Sin embargo, los cambios experimentados en la historia natural de la infección por el VIH desde la generalización del TAR combinado, pueden estar modificando el espectro de las enfermedades renales que se presentan en estos pacientes. La disminución de las infecciones y tumores oportunistas se ha acompañado de un descenso en la incidencia de algunas formas de enfermedad renal, como el FRA. Por el contrario, la mayor longevidad de los pacientes, la mayor prevalencia de alteraciones metabólicas, la acumulación de riesgo vascular y la exposición a fármacos potencialmente nefrotóxicos puede estar favoreciendo el desarrollo de ERC<sup>18-21</sup>.

La incidencia de FRA en los pacientes con infección por el VIH hospitalizados durante la era del TAR combinado se sitúa en torno al 6% anual<sup>8,9</sup> y triplica la observada en población no infectada<sup>8</sup>. La etiología más frecuente es la necrosis tubular aguda relacionada con enfermedades intercurrentes y la nefrotoxicidad por fármacos o contrastes yodados. Se ha observado una estrecha asociación entre el desarrollo de FRA y los predictores tradicionales de mayor riesgo de nefropatía, como la edad, la diabetes mellitus y la ERC previas, la coinfección por VHC y el diagnóstico de hepatopatía crónica<sup>8,22,23</sup>. El FRA se ha asociado también con la presencia de inmunodepresión (linfocitos CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>), carga viral del VIH-1 elevada, diagnóstico previo de sida y exposición a determinados fármacos antirretrovirales<sup>9,23</sup>.

En diversos estudios se ha puesto de manifiesto que la prevalencia de ERC en pacientes infectados por el VIH se sitúa entre el 5 y el 15%<sup>3-5</sup>, pero en algunas cohortes se ha detectado proteinuria hasta en el 30% de los pacientes<sup>6,24</sup>. En un estudio realizado recientemente en nuestro entorno, la prevalencia fue del 7,6%<sup>25</sup>. En muchos casos, la ERC puede pasar inadvertida para los clínicos<sup>26</sup>, especialmente en los estadios 1 y 2 de la clasificación K/DOQI (Tabla 2) en los que el aclaramiento de creatinina es  $\geq 60$  ml/min<sup>26</sup>. Se consideran factores que predisponen al desarrollo de disfunción renal crónica la raza negra, la presencia de inmunodepresión (linfocitos CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>), una carga viral del VIH elevada, un diagnóstico previo de sida, diabetes mellitus o hipertensión arterial y la exposición a tenofovir o indinavir<sup>4-6,24,26</sup>. La infección crónica por el VHC es también un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de disfunción renal<sup>27</sup> y puede acelerar la progresión a la insuficiencia renal<sup>4,6,22</sup>.

## **B) Enfermedades renales más frecuentes en pacientes con infección por el VIH**

Los pacientes con infección por el VIH pueden desarrollar diversas nefropatías glomerulares, vasculares, tubulo-intersticiales y obstructivas relacionadas en algunos casos con el propio virus, con los fármacos administrados o con las co-infecciones que padecen (Tabla 5).

### **1. Nefropatías glomerulares y vasculares**

Nefropatía asociada al VIH (NAVIH). Este tipo de afección glomerular es la nefropatía asociada al VIH mejor caracterizada. Es mucho más frecuente en pacientes de raza negra que en los de raza caucásica (12:1)<sup>28-30</sup>. Aunque las descripciones iniciales asociaron la aparición de NAVIH a estadios avanzados de la infección por el VIH, generalmente cuando los enfermos infectados habían desarrollado sida, puede desarrollarse también en pacientes asintomáticos<sup>30</sup>. La manifestación central de la NAVIH es un síndrome nefrótico (proteinuria > 3.5 g/día)<sup>2,28-32</sup>. La proteinuria es masiva en muchos casos (> 8-10 g/día), aunque su repercusión clínica y analítica (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 hipertensión arterial (HTA) de los pacientes de raza negra con enfermedades renales, la hipertensión no siempre acompaña al síndrome nefrótico de la NAVIH. El tamaño de los riñones es normal o incluso está aumentado. En no pocos casos existe ya deterioro de función renal en el momento del diagnóstico. La evolución de la NAVIH sin TAR es desfavorable, con un rápido desarrollo de insuficiencia renal que requiere diálisis dentro del primer año del diagnóstico, y con una elevada mortalidad<sup>31</sup>. Su sustrato histológico es una glomeruloesclerosis focal de carácter colapsante con una intensa afectación tubulointersticial y dilatación de los túbulos renales, que en ocasiones forman auténticos pseudoquistes<sup>33</sup>. La inmunofluorescencia renal suele mostrar depósitos de carácter inespecífico de IgM y C3. No se observan depósitos de inmunocomplejos, lo cual constituye un dato importante para el



diagnóstico diferencial. Respecto a la patogenia, se considera que existe una implicación directa del propio VIH en la producción de las alteraciones celulares glomerulares<sup>34</sup>.

Aunque no existen ensayos clínicos controlados, datos de estudios observacionales sugieren que el TAR reduce el riesgo de desarrollar NAVIH y mejora el pronóstico de los pacientes que ya han desarrollado dicha nefropatía<sup>1,35-37</sup>. De hecho, la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan iniciar TAR en todos los pacientes con NAVIH, independientemente de la cifra de linfocitos CD4.

Otra opción terapéutica en pacientes con NAVIH es el bloqueo del sistema renina-angiotensina mediante inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina-2 (ARA-2). Datos observacionales sugieren que los IECA y ARA-2 inducen en los pacientes con NAVIH un efecto antiproteinúrico y renoprotector, comparable al observado en otras nefropatías<sup>38</sup> y pueden retrasar la progresión de la insuficiencia renal. Algunos estudios han mostrado un descenso de la proteinuria y una tendencia a la estabilización o 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>39</sup>.

#### **Recomendaciones para el tratamiento de la nefropatía asociada al VIH/NAVIH)**

- El tratamiento antirretroviral (A-II) y los fármacos bloqueantes de la angiotensina (B-III), IECA y/o ARA\_2, solos o en combinación, en dosis crecientes para intentar rehuir la proteinuria a volúmenes <1 g/día y con el objetivo de lograr una TA<130/80 mmHg constituyen las principales estrategias terapéuticas en los pacientes con NAVIH.
- El tratamiento esteroideo sólo debe considerarse cuando no se produce una mejoría de los parámetros de función renal con el TAR y los fármacos bloqueantes de la angiotensina (C-III).
- Las indicaciones de tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante en estos pacientes son similares a las de otras nefropatías crónicas en la población general (A-III).

Glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos. Además de la NAVIH, los pacientes con infección por el VIH presentan una mayor incidencia de otras glomerulonefritis (GN) cuya patogenia es generalmente atribuida al depósito glomerular de inmunocomplejos. En las GN por inmunocomplejos no existe la predisposición por la raza negra típica de la NAVIH (de hecho son más prevalentes en sujetos de raza blanca) y han sido observadas sobre todo en países europeos<sup>40-42</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 glomerulonefritis membranoproliferativa con crioglobulinemia o la nefropatía membranosa. La nefropatía IgA (glomerulonefritis mesangial por depósitos de IgA) es una de las nefropatías por inmunocomplejos más frecuente en los pacientes con infección por VIH en Europa.

Las manifestaciones clínicas de las GN por inmunocomplejos suelen ser muy evidentes (hematuria macroscópica, edema, FRA, HTA grave) aunque existen también casos de presentación más larvada que son diagnosticados de manera casual (p.ej., proteinuria no nefrótica, microhematuria o deterioro lentamente progresivo de la función renal). En algunos casos de GN membranoproliferativa las manifestaciones extrarrenales de la crioglobulinemia destacan en la presentación clínica, con púrpura, manifestaciones digestivas e incluso hemorragia alveolar. En estos pacientes puede aparecer un FRA unido a la hematuria y proteinuria, encontrándose en la biopsia renal, además de las típicas lesiones de GN membranoproliferativa, un depósito de crioglobulinas en las luces de los capilares glomerulares. Las crioglobulinas asociadas al VHC son generalmente del tipo mixto (IgG-IgM). Se detectan crioglobulinas circulantes en la mayoría de casos, junto con factor reumatoide elevado y descenso del complemento, sobre todo C4. Este perfil clínico-serológico es muy similar al de las GN membranoproliferativas asociadas al VHC en pacientes sin infección por el VIH. Se considera que son GN inducidas patogénicamente por el VHC, sin que la presencia concomitante del VIH juegue un papel patogénico destacable <sup>27,42</sup>.

Aunque el perfil clínico puede orientar hacia el tipo de GN (Tabla 6), 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. En general, debe considerarse la realización de biopsia renal en pacientes con síndrome nefrótico, hematuria, deterioro agudo inexplicable de la función renal o alteraciones urinarias persistentes (microhematuria, proteinuria).

Los datos disponibles sobre el tratamiento de las GN mediadas por inmunocomplejos en pacientes con infección por el VIH son muy limitados. La información sobre su historia natural es todavía muy escasa y se desconoce si puede modificarse mediante las intervenciones terapéuticas empleadas en pacientes sin infección por el VIH (esteroides, inmunosupresores, anticalcineurínicos). El efecto del tratamiento con interferón y ribavirina sobre la evolución de las nefropatías asociadas al VHC en pacientes infectados por el VIH es en gran medida desconocido. Las recomendaciones terapéuticas se basan en la experiencia con el tratamiento de las GN membranoproliferativas asociadas al VHC en pacientes mono infectados. Existen series de casos en las que un tratamiento antivírico eficaz (negativización mantenida del ARN del VHC en el plasma) ha ido seguido de una mejoría de las manifestaciones renales <sup>43</sup>. Sin embargo, la crioglobulinemia puede persistir durante largos períodos tras la negativización del ARN-VHC plasmático y ser sintomática. El rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, ha

producido una mejoría prolongada de las manifestaciones renales en casos de GN membranoproliferativa en pacientes monoinfectados en los que no se había logrado controlar virológicamente el VHC <sup>43</sup>.

### **Recomendaciones para el tratamiento de las glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos**

- En general se recomienda un tratamiento conservador que incluya un control estricto de la tensión arterial y el empleo precoz de bloqueantes de la angiotensina, IECA y/o ARA-2, solos o en combinación, en dosis crecientes para intentar reducir la proteinuria a valores <1 g/día y con el objetivo de lograr una TA <130/80 mmHg (B-III)
- En pacientes con insuficiencia renal rápidamente progresiva debe considerarse tratamiento inmunosupresor, dosis altas de corticoides y plasmaféresis (B-III).
- Cuando se sospeche que puede estar implicado el VHC en la patogénesis, sobre todo si se trata de una glomerulonefritis membranoproliferativa con crioglobulinemia, debe considerarse el tratamiento antivírico específico con interferón y ribavirina, y en las formas más agresivas tratamiento con esteroides, plasmaféresis o rituximab (B-III).

Nefropatía diabética e 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 TAR (dislipemia, alteraciones de la grasa corporal, resistencia a la insulina, diabetes mellitus) y el envejecimiento de la población infectada sugieren que el daño renal secundario a diabetes e hipertensión puede tener cada vez mayor importancia en los pacientes infectados por el VIH <sup>44</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 nefroangioesclerosis en el 4% de las biopsias <sup>45</sup>.

Teniendo en cuenta que en los pacientes con infección por el VIH se ha descrito una elevada prevalencia de microalbuminuria (un predictor establecido de enfermedad cardiovascular y renal) y se ha observado una estrecha asociación entre la cuantía de la microalbuminuria y los factores tradicionales de riesgo cardiovascular, como la resistencia insulínica y la HTA <sup>7</sup> cabe esperar una creciente incidencia de nefropatía diabética e hipertensiva en estos enfermos en los próximos años.

### **Recomendaciones para el tratamiento de la nefropatía diabética y de la nefropatía hipertensiva**

- El tratamiento recomendado es similar al empleado en la población no infectada por el VIH y debe incluir un control estricto de la tensión arterial y el uso precoz de bloqueantes de la angiotensina, IECA y/o ARA-2, solos o en combinación, en dosis

crecientes para intentar reducir la proteinuria a valores <1 g/día y con el objetivo de lograr una TA <130/80 mmHg (A-II).

- Las indicaciones de tratamiento renal sustitutivo con diálisis o trasplante en estos pacientes son similares a las de otras nefropatías crónicas en la población general (A-III)

Microangiopatía trombótica. La incidencia de microangiopatía trombótica (MAT), con afección renal y/o neurológica, probablemente es más alta en los pacientes con infección por el VIH que en la población general <sup>46-49</sup>. Diversas proteínas del VIH pueden dañar directamente la célula endotelial, induciendo apoptosis <sup>47</sup> y en animales de experimentación infectados por VIH se desarrolla frecuentemente MAT, lo que hace sospechar que el propio VIH puede jugar un papel clave en el daño endotelial asociado a la MAT <sup>50</sup>. El curso clínico es agresivo y el pronóstico sombrío. La clínica es similar a la observada en los casos de MAT en pacientes no infectados por el VIH <sup>46-49</sup>.

La mayoría de pacientes son varones y jóvenes y el deterioro progresivo de la función renal se acompaña de los hallazgos hematológicos típicos de la MAT: anemia con esquistocitos en sangre periférica, trombopenia, LDH elevada y haptoglobina reducida. Aunque la mayoría de los casos presentan un deterioro manifiesto y rápidamente progresivo de la función renal, de manera similar a los cuadros de síndrome hemolítico-urémico, en otros puede haber manifestaciones neurológicas predominantes, como ocurre en la púrpura trombótica trombocitopénica. El deterioro de función renal, si no hay un proceso glomerular concomitante, puede manifestarse por oligoanuria progresiva con escasa proteinuria y anomalías urinarias leves. En otros casos, por el contrario, puede observarse hematuria macroscópica y proteinuria en rango nefrótico. La biopsia renal muestra cambios similares a los de la MAT idiopática. En la mayoría de los casos se produce insuficiencia renal irreversible y la mortalidad es muy elevada. En los pacientes no infectados por el VIH suele recomendarse la administración de plasma fresco y plasmaféresis.

Hipertensión arterial maligna. La HTA maligna se define por la presencia de cifras muy elevadas de tensión arterial con retinopatía hipertensiva grado III o IV. Se ha descrito asociada a diversas enfermedades glomerulares en pacientes con infección por el VIH <sup>51,52</sup>, entre ellas la nefropatía IgA, GN membranoproliferativa, nefropatía membranosa y glomeruloesclerosis focal. Es bien conocida la relación entre HTA maligna y MAT. La MAT puede acompañarse de HTA maligna y por su parte la HTA maligna puede poner en marcha una MAT.

### **Recomendaciones para el tratamiento de la microangiopatía trombótica y de la hipertensión arterial maligna**

- Aunque no existe información sobre la eficacia y seguridad de ninguna intervención terapéutica sobre la MAT en pacientes con infección por el VIH, se recomienda la

administración de plasma fresco y plasmaféresis en base a experiencia con estas medidas en pacientes no infectados por el VIH (B-III).

- En la hipertensión arterial maligna es imprescindible mantener bien controlada la tensión arterial (A-II).

## **2. Nefropatías tubulares e intersticiales**

Los pacientes infectados por el VIH pueden presentar una amplia variedad de nefropatías tubulares e intersticiales, las principales se enumeran en la tabla 5.

Necrosis tubular aguda. En muchos FRA prerrenales secundarios a enfermedades intercurrentes cuando no se corrige rápida y adecuadamente la causa subyacente puede producirse una necrosis tubular aguda. Así mismo, la nefrotoxicidad tubular intrínseca de determinados medicamentos y de los contrastes yodados radiológicos puede causar necrosis tubular en los pacientes infectados por el VIH. La lesión de las células tubulares por isquemia o tóxicos puede producir apoptosis con denudación de los túbulos, situación que puede recuperarse una vez ha desaparecido el factor precipitante. La recuperación puede precisar días o semanas, según el grado de lesión, aunque no siempre es completa. Debe considerarse la necrosis tubular aguda ante un FRA progresivo, habitualmente, aunque no siempre, con diuresis conservada, en el contexto de un paciente séptico y/o hemodinámicamente inestable, o cuando se han administrado contrastes yodados o alguno de los fármacos potencialmente implicados, como AINES, bloqueantes de la angiotensina, aminoglucósidos, trimetoprim-sulfametoxazol, pentamidina, anfotericina B, foscarnet, cidofovir o tenofovir.

Nefropatías tubulares por fármacos. El síndrome de Fanconi es la expresión clínica mejor caracterizada de la lesión y disfunción de las células tubulares proximales del riñón. La forma más florida se caracteriza por un defecto generalizado en la reabsorción a nivel del túbulo proximal, propiciando la pérdida urinaria de fosfato, calcio, urato, aminoácidos, glucosa y bicarbonato, entre otros. Esto puede expresarse como fosfaturia y uricosuria desproporcionadas, con desarrollo de hipofosfatemia e hipouricemia, aminoaciduria, glucosuria a pesar de normoglucemia y acidosis tubular renal tipo II (acidosis metabólica con *anion-gap* normal), así como proteinuria de tipo tubular, habitualmente menor de 2 g/día, hipopotasemia, y poliuria y polidipsia por incapacidad de concentrar la orina. Cuando además de la lesión funcional de la célula tubular proximal se añade lesión estructural y apoptosis de la misma, se desarrolla necrosis tubular e insuficiencia renal, que si se prolonga en el tiempo por persistencia de la noxa inicial puede cronificarse. Lo habitual, sin embargo, es que el cortejo sindrómico se presente de forma incompleta, principalmente en forma de hipofosfatemia, glucosuria normoglucémica y proteinuria variables.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Fanconi varían en función del tiempo de evolución y del grado y tipo de alteración hidroelectrolítica o metabólica predominante. Habitualmente aparece astenia y debilidad muscular, poliuria y polidipsia y, debido a la hipofosfatemia, aunque sea leve o moderada, puede desarrollarse osteomalacia con dolores óseos y pseudofracturas<sup>53, 54</sup>.

Las causas de síndrome de Fanconi, completo o parcial, son múltiples, con dos grupos principales: las causas congénitas, de presentación en la infancia, y las adquiridas, de predominio en la edad adulta, relacionadas con paraproteinemias, enfermedades tubulointersticiales y fármacos o tóxicos (Tabla 7). En los pacientes con infección por el VIH la causa más frecuente de síndrome de Fanconi es el uso de fármacos, principalmente el tenofovir [55, 56] y con menor frecuencia otros análogos de nucleósidos, como didanosina y estavudina [54, 57, 58]. Otros fármacos cuya asociación con el síndrome de Fanconi ha sido bien establecida son el adefovir, utilizado para el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B, y el cidofovir, empleado para tratar las infecciones por citomegalovirus.

Se han identificado diversos factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad con el uso de tenofovir, entre ellos la presencia de ERC previa, la administración conjunta con otros fármacos nefrotóxicos, un peso corporal bajo, una mayor edad y un recuento bajo de linfocitos CD4 [59]. En algunos estudios el antecedente de infecciones oportunistas, la presencia de “comorbilidad”, la HTA, el dolor crónico (un marcador de uso de AINEs), el uso simultáneo de didanosina y la co-administración de inhibidores de la proteasa (IP) potenciados<sup>60-63</sup> se han asociado también con un mayor riesgo de nefrotoxicidad con el uso de tenofovir. Los IP potenciados pueden disminuir el aclaramiento renal de tenofovir y favorecer su acumulación en las células del epitelio tubular<sup>64</sup>. En una revisión reciente de 164 casos de síndrome de Fanconi asociado a tenofovir, el 84% estaban recibiendo simultáneamente IP, en la mayoría de los casos potenciados con ritonavir<sup>55</sup>. Por último, determinados polimorfismos en los genes que codifican las proteínas transportadoras de tenofovir en las células de los túbulos proximales renales, concretamente determinados haplotipos del gen ABCC2 (MRP2) y del ABCC4 (MRP4)<sup>65-67</sup> se han asociado también con un mayor riesgo de nefrotoxicidad con el uso de este fármaco.

Nefritis intersticial inmunoalérgica. Además de lesión tubular directa, algunos fármacos pueden causar FRA como consecuencia de una reacción inmunoalérgica caracterizada por un infiltrado intersticial difuso rico en eosinófilos. La presencia de eosinofilia periférica, rash cutáneo y febrícula es relativamente común, aunque son frecuentes los casos sin manifestaciones clínicas o analíticas características. La diferenciación de este tipo de FRA es muy importante, porque un ciclo de corticoides, junto a la retirada del fármaco causal, puede favorecer la recuperación de la función renal basal. En algunos casos puede estar indicada una biopsia renal. Los antibióticos y los AINEs son los fármacos que con más frecuencia causan nefritis

inmunoalérgica, aunque algunos fármacos antirretrovirales como abacavir, indinavir, atazanavir o efavirenz pueden también desencadenarla.

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

Nefropatías intersticiales asociadas a infecciones. Además de la elevada incidencia de FRA prerrenal y de nefrotoxicidad por fármacos, en pacientes con sepsis e infecciones graves es frecuente que exista una infiltración inflamatoria intersticial inespecífica que puede ser directamente inducida por el microorganismo causal. Están bien descritas las nefropatías intersticiales asociadas a tuberculosis, infecciones fúngicas sistémicas, e infecciones por *Salmonella spp.*, *Legionella spp.* y *S. pneumoniae*, entre otros microorganismos.

Nefropatía intersticial por infiltración tumoral. Aunque en los procesos tumorales es más frecuente el FRA obstructivo, en las neoplasias de comienzo explosivo de los pacientes con infección por el VIH (principalmente procesos linfoproliferativos y mieloma) puede producirse infiltración directa del intersticio renal por las células tumorales, que en algunos casos puede expresarse como un FRA.

Rabdomiolisis. La lesión muscular aguda producida por fármacos, isquemia secundaria a síndromes compartimentales, sepsis o trastornos hidroelectrolíticos, no es infrecuente en los enfermos infectados por el VIH. La mioglobina liberada y filtrada en el glomérulo produce un FRA característico, con orinas oscuras, elevación masiva de enzimas musculares y obstrucción y necrosis de los túbulos renales por cilindros de mioglobina.

#### **Recomendaciones para el tratamiento de las nefropatía tubulares e intersticiales**

- La retirada del fármaco y/o la corrección del proceso desencadenante intercurrente son obligadas (A-II). Si la causa desencadenante puede corregirse, el cuadro habitualmente revierte, aunque, dependiendo de la intensidad y duración de la lesión, puede persistir cierto grado de disfunción renal crónica.
- En las nefropatías tubulares deben corregirse los principales trastornos hidroelectrolíticos, mediante suplementos de potasio en caso de hipopotasemia y



suplementos de calcio, fosfato y vitamina D en caso de hipofosfatemia, dolores óseos y osteomalacia (B-III).

- En las nefritis intersticiales inmunoalérgicas graves un ciclo corto de corticoides (3-4 semanas) administrado precozmente puede favorecer la recuperación de la función renal (B-II).

### **3. Insuficiencia renal crónica inespecífica**

Además de los procesos glomerulares y túbulointersticiales, cuyas manifestaciones clínicas son en general muy evidentes, se está describiendo en los últimos años una elevada incidencia de IRC en los pacientes con infección por el VIH, caracterizada por un descenso del FG de severidad variable, no acompañado de proteinuria significativa o de alteraciones del sedimento que sugieran enfermedad glomerular. La causa de la IRC 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 IRC en los pacientes infectados por el VIH es muy similar al de la enfermedad renal crónica “silenciosa” u “oculta”, cuya incidencia entre sujetos de edad avanzada, por otra parte normales, es muy elevada (hasta un 5-10% de sujetos mayores de 70 años). En la población general, esta “epidemia de IRC oculta” se ha puesto en relación con trastornos crónicos (HTA, diabetes mellitus), además de los cambios renales atribuibles al envejecimiento. Es posible que estos mismos factores intervengan en los pacientes infectados 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 TAR, también se ha descrito esta elevada prevalencia de IRC, sin que la HTA o la diabetes la expliquen de forma satisfactoria <sup>68</sup>.

### **III. Estudio y monitorización de la función renal en pacientes 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 8), la detección de la ERC oculta, la identificación de la etiología de la ERC y la actuación sobre los factores que influyen en la progresión de la ERC con particular atención a los fármacos, tanto antirretrovirales como otros empleados para tratar las complicaciones asociadas a la infección por VIH.

La incorporación de la evaluación periódica de la función renal a la atención programada de los pacientes infectados por el VIH puede facilitar el diagnóstico precoz de la ERC oculta y, permitir



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

Desde el punto de vista operativo, en estas recomendaciones las pruebas empleadas para evaluar la función renal se han clasificado en “estudio renal básico”, que se recomienda efectuar a todos los pacientes con infección por el VIH, y “estudio renal ampliado”, que debe realizarse en pacientes seleccionados. Conviene recordar la importancia de recoger en la anamnesis los antecedentes personales o familiares de nefropatías y los factores que implican un mayor riesgo para su desarrollo (Tabla 8) y el registro de la tensión arterial y el peso corporal.

## **A) Estudio renal básico**

### **1. Marcadores de filtrado glomerular**

La determinación de la creatinina plasmática generalmente forma parte de los controles periódicos que se realizan a los pacientes con infección por el VIH. Sin embargo, las concentraciones de creatinina plasmática no reflejan fielmente las tasas de FG, y pueden ser completamente normales en individuos con una reducción significativa del FG. La concentración de creatinina depende directamente de la masa muscular del paciente y puede variar en función de la raza, el sexo y la edad. Pacientes con poca masa muscular, como mujeres, pacientes de edad avanzada o con desnutrición o caquexia, pueden mostrar únicamente pequeñas elevaciones de la creatinina, o incluso valores normales, a pesar de tener deterioros importantes del FG. Por el contrario, los sujetos de raza negra o aquellos que presentan hipertrofia muscular pueden tener elevada la creatinina plasmática sin presentar patología renal. Por tanto, un estudio que se base exclusivamente en las concentraciones de creatinina puede no poner de manifiesto la existencia de una nefropatía oculta.

Para evaluar la función renal es necesario calcular el FG. El método más comúnmente utilizado para ello es el aclaramiento de creatinina (CICr), cuya fórmula es  $U \times V / P$  (donde U es la creatinina en orina, V el volumen/minuto de orina y P la creatinina en plasma). El resultado de esta fórmula es más exacto si además se corrige por la superficie corporal, expresándose entonces en mL/minuto/1.73m<sup>2</sup>. El CICr en orina de 24 horas es, sin embargo, complejo y puede resultar impreciso por los problemas asociados a la recogida de la orina de 24 horas. Para solventar esta limitación se han desarrollado fórmulas que permiten estimar el FG a partir de la creatinina plasmática, la edad, el sexo, el peso y la raza. Las más usadas son la ecuación de Cockcroft-Gault (C-G) y la validada en el estudio de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (Tabla 9).

La fórmula de C-G, que está basada en un estudio de 249 varones hospitalizados, tiene una buena correlación con el CICr. Esta fórmula ajusta la creatinina por marcadores surrogados de masa muscular (peso y edad), e incluye una corrección para el sexo femenino<sup>69</sup>. Esta ecuación se ha usado para calcular la función renal en numerosos ensayos clínicos y para determinar el ajuste de dosis de los fármacos en la IRC. Es importante conocer que esta fórmula tiende a sobreestimar el FG en pacientes con CICr normales. La ecuación MDRD, que deriva de la medición realizada en 1628 pacientes con nefropatía crónica (con tasas de FG entre 20-60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>)<sup>70</sup> estima el FG corregido para la superficie corporal y es recomendada por la *National Kidney Foundation* de EEUU. La ecuación MDRD no está validada en pacientes con tasas de FG <20 y >60 mL/min, y puede subestimar el FG en pacientes con valores >60 mL/min. La fórmula original (6 variables) ajusta por marcadores surrogados de masa muscular (edad, peso, sexo y raza) y por la concentración de albúmina sérica. Se han desarrollado diversas versiones simplificadas de la ecuación MDRD; todas conservan una excelente correlación con el aclaramiento de iotalamato, que se usó como referencia para derivar la ecuación original<sup>71</sup>. La fórmula simplificada más empleada incluye sólo 4 variables (no requiere la albúmina ni el peso) y es bastante precisa. Muchos laboratorios la calculan ya de forma automatizada a partir de los valores de creatinina, la edad, el sexo y la raza.

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

En la población general, se considera normal un FG superior a 90 ml por minuto y por 1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal. Una reducción persistente en el FG de menos de 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> indica ERC, y se asocia a una mayor progresión a fallo renal y a muerte prematura por enfermedad cardiovascular<sup>72-74</sup>.

## **2. Marcadores urinarios de daño renal**

La ausencia de una reducción del FG no descarta la existencia de ERC pues diversas enfermedades renales, sobre todo en sus etapas iniciales, pueden cursar con tasas de FG normales o incluso elevadas. Por ello, junto a la estimación del FG, es necesaria la determinación de marcadores urinarios de daño renal, como la proteinuria y la glucosuria (Tabla 10).

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

El método más utilizado para detectar proteinuria es la tira reactiva (*dipstick*). Se trata de un método semicuantitativo, que detecta sólo albúmina, con un umbral de 10-30 mg/dL (300-500 mg/día). Pueden existir:

- Falsos positivos en caso de hematuria, orina concentrada o muy alcalina y tras la utilización de contrastes yodados y
- Falsos negativos si la orina es muy diluida, predominan las cadenas ligeras, globulinas o mucoproteínas, o en el caso de la microalbuminuria por sensibilidad insuficiente del método.

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

Por último, otros parámetros analíticos que suelen determinarse en las revisiones de los pacientes infectados por el VIH aportan información complementaria muy valiosa. Este es el caso de las concentraciones plasmáticas de fosfato, potasio y ácido úrico que pueden descender por eliminación urinaria excesiva como resultado de una disfunción tubular. En este sentido, la hipofosfatemia es frecuente en los pacientes con nefrotoxicidad inducida por tenofovir, pero su utilidad clínica es cuestionable debido a su reducido valor predictivo positivo<sup>75</sup>.

### **3. ¿Con qué periodicidad debe efectuarse el estudio renal básico?**

El estudio renal básico debe realizarse en todos los pacientes infectados por el VIH sin excepción, ya que los factores que pueden favorecer el desarrollo de nefropatía son múltiples y no sólo dependen del TAR, sino del propio VIH, de la inmunodepresión que éste ocasiona, de la presencia de comorbilidades y de las características demográficas de los pacientes. La simplicidad y exiguo coste del estudio así como el hecho que no suponga ninguna molestia ni visita adicional para los pacientes apoyan la recomendación de hacerlo de forma general y periódica.

Este estudio básico debe llevarse a cabo en la primera visita tras el diagnóstico de la infección por VIH, inmediatamente antes de iniciar el TAR, y durante el seguimiento posterior (Tabla 10). La periodicidad con la que debe repetirse durante el seguimiento puede depender de la existencia o no de factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía (Tabla 8). Dada la sencillez y bajo coste, este grupo recomienda que se realice en todas las revisiones programadas de los pacientes que reciben TAR, y muy especialmente en los que toman tenofovir (Tabla 10). En los pacientes tratados con tenofovir, aunque la ficha técnica del fármaco recomienda hacer el estudio a intervalos mensuales durante el primer año de tratamiento y trimestrales a partir de entonces, en general se considera que es suficiente con hacerlo en cada revisión. En la Figura 1 se resume la actitud a seguir en función de los resultados del estudio renal básico.

### **Recomendaciones para realizar un estudio renal básico**

- En todos los pacientes infectados por el VIH debe realizarse un estudio renal básico (A-III).
- Dicho estudio debe incluir: creatinina y fosfato en plasma, una estimación del filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD o Cockcroft-Gault y un análisis elemental de orina que incluya la investigación de proteinuria y glucosuria mediante tira reactiva (A-III).
- En los pacientes que no reciben TAR este estudio debe efectuarse: 1) cuando se diagnostica la infección por el VIH; 2) al menos una vez al año si no presentan factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía; 3) al menos cada seis meses cuando uno o más de dichos factores están presentes, y 4) antes de iniciar el TAR (A-III).
- En los pacientes que reciben TAR se recomienda hacer este estudio básico en todas las revisiones (B-III), pero muy especialmente si toman tenofovir (A-II).

### **A) Estudio renal ampliado**

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

#### **1. Análisis de sangre**

Debe incluir la determinación de los parámetros habituales para el estudio del equilibrio ácido-base (pH y bicarbonato), las concentraciones de iones (sodio, potasio, fosfato, calcio) y ácido úrico, y serologías para los virus de hepatitis (virus de hepatitis B y C) y para sífilis. Cuando se

sospeche una enfermedad glomerular u otro proceso mediado por mecanismos inmunológicos, es conveniente solicitar crioglobulinas, anticuerpos antinucleares, complemento, electroforesis de proteínas plasmáticas y cuantificación de inmunoglobulinas.

## **2. Análisis de orina**

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

Un método sencillo para cuantificar la excreción de proteínas cuando la tira reactiva ha sido positiva, es la determinación de los cocientes urinarios de proteínas/creatinina o albúmina/creatinina en una muestra de orina de la primera micción de la mañana. Sus resultados se correlacionan bien con la cuantificación tradicional de la proteinuria de 24 horas, evitando los inconvenientes de la recogida de orina de 24 horas <sup>76</sup>.

En el caso del cociente proteínas/creatinina los resultados se expresan generalmente en mg/mg o g/g y el resultado equivaldría al obtenido en la medición de proteinuria en orina de 24 horas. Por ejemplo, en una muestra encontramos proteinuria de 210 mg/dl (ó 2.1 g/L) y creatinina de 43 mg/dl (ó 0.43g/L), siendo el cociente resultante 4.9, que equivaldría a una excreción de proteínas en orina de 24 horas de 4.9 g/1.73 m<sup>2</sup>.

El cociente proteínas/creatinina se considera:

- normal si es < 150 mg/g (< 13 g/mol),
- indeterminado si el valor está comprendido entre 150-299 mg/g (13-26 g/mol)
- indicador de proteinuria si es ≥ 300 mg/g (≥26 g/mol).

El cociente albúmina/creatinina se expresa generalmente como mg de albumina por gramo de creatinina. Así, en una muestra con albuminuria de 12 mg/dl (120mg/L) y creatinina de 40 mg/dl (0.40 g/L) el cociente será 300 mg/g y equivaldría a 300 mg de albuminuria/24 h.

El cociente albúmina/creatinina se considera:

- normal si es <30 mg/g (< 3,4 g/mol),
- microalbuminuria si el valor está comprendido entre 30-299 mg/g (3,4 – 33,8 g/mol)
- e indicador de macroalbuminuria (“proteinuria”) si es ≥300 mg/g (≥ 33,8 g/mol).

Todas estas pruebas y aquellas que sólo se realizan en determinadas circunstancias, se muestran en la Tabla 11.

En algunas ocasiones, como en el caso de pacientes en los que exista sospecha de tubulopatía, será necesario completar el estudio con un análisis de orina de 24 horas que puede incluir la determinación de glucosuria, fosfaturia, calciuria, albuminuria, proteinuria y aminoaciduria. Cuando la causa de la tubulopatía no es conocida, puede ser conveniente también investigar la presencia de paraproteínas en sangre y orina.

### **3. Pruebas de imagen**

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

### **4. Consulta al nefrólogo y biopsia renal**

Si se confirma la existencia de proteinuria o disfunción renal clínicamente significativas o progresivas, es aconsejable consultar con un nefrólogo para que evalúe los resultados de las pruebas realizadas y planifique las estrategias para completar la evaluación y prevenir la progresión de la enfermedad renal.

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

Existe acuerdo en considerar la realización de biopsia renal en las siguientes situaciones:

a) Síndrome nefrótico (proteinuria  $> 3,5$  g/día o cociente proteínas/creatinina  $> 3,5$  con hipoalbuminemia  $< 3$  g/dL), o bien proteinuria significativa ( $> 1$  g/día o cociente proteínas/creatinina  $> 1$ ) persistente. En los pacientes diabéticos con proteinuria lentamente progresiva -característica de la nefropatía diabética-, la biopsia no se considera necesaria. Cuando existe alta sospecha de NAVIH (paciente de raza negra con síndrome nefrótico y sedimento poco expresivo) la biopsia puede restringirse a los casos que no mejoran con TAR.

b) Síndrome nefrótico agudo (hematuria, oliguria, HTA, edemas y descenso del FG) o microhematuria intensa persistente. En presencia de una hematuria aislada la biopsia renal no estaría indicada, excepto en casos de microhematuria intensa ( $> 25-50$  x campo) acompañada de brotes de hematuria macroscópica de probable origen glomerular o en pacientes con microhematuria acompañante de síntomas y/o signos sugestivos de enfermedades sistémicas.

c) FRA o subagudo de causa no conocida o persistente o si existe sospecha clínica de que sea secundario a una enfermedad glomerular (presencia de proteinuria, hematuria macroscópica o alteraciones del sedimento que hagan sospechar un fracaso renal agudo de causa glomerular) o a una nefritis intersticial inmunoalérgica (relación cronológica con fármacos, rash cutáneo, eosinofilia).

d) En la ERC de causa no aparente puede valorarse la biopsia renal en pacientes con insuficiencia renal no muy severa ( $FG >30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ) y riñones de tamaño normal con cortical conservada.

e) Microangiopatía trombótica e hipertensión arterial maligna. Estaría indicada la biopsia cuando existe un deterioro agudo de la función renal con proteinuria/hematuria de diverso rango y si la situación general lo permite (TA controlada, coagulación aceptable).

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

#### **Recomendaciones para realizar un estudio renal ampliado**

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

## **IV. Recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de las alteraciones detectadas en el estudio renal**

### **A) Proteinuria**

La actitud a seguir en pacientes con proteinuria se muestra en la Figura 2. El contexto clínico y los marcadores asociados pueden orientar sobre su origen. Cuando la proteinuria es intensa y/o existen alteraciones en el sedimento (sobre todo microhematurria y cilindros hemáticos) la causa más probable es una glomerulopatía. Por el contrario, cuando la proteinuria no es intensa y se acompaña de alteraciones de la función tubular lo más probable es que se trate de una tubulopatía. En presencia de inmunodepresión severa con o sin síndrome nefrótico, microhematuria y disminución del FG, debe sospecharse una NAVIH o nefropatía por inmunocomplejos (Tabla 6). Cuando existe diabetes mellitus y/o HTA lo más probable es que la proteinuria sea secundaria a nefropatía diabética o a nefroangioesclerosis. En presencia de coinfección VHB/VHC la principal consideración debe ser una glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa.

### **Recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de la proteinuria.**

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



## B. Hipofosfatemia

Según los niveles plasmáticos de fósforo, la hipofosfatemia se clasifica en:

- leve (0,65 – 0,80 mmol/L [2 – 2,5 mg/dL]),
- moderada (0,32 – 0,64 mmol/L [1 – 1,99 mg/dL], y
- grave (< 0,32 mmol/L [1 mg/dL]).

La hipofosfatemia leve y moderada suele cursar de forma asintomática, aunque dependiendo del tiempo de evolución puede manifestarse como cansancio, debilidad muscular y dolores óseos difusos, a veces bastante invalidantes, reflejo de lesiones de desmineralización ósea y osteomalacia. La hipofosfatemia grave, en cambio, se considera una urgencia médica por las graves consecuencias y riesgo vital que conlleva <sup>77</sup>.

En el paciente infectado por el VIH la hipofosfatemia es una alteración relativamente frecuente. Se ha encontrado hipofosfatemia hasta en el 10 % de los pacientes sin TAR y en el 20-30% de los que reciben TAR <sup>75,78</sup>. En la tabla 12 se resumen las principales causas de hipofosfatemia. Para llegar a un correcto diagnóstico es necesario primero distinguir entre un déficit real de fosfato y un descenso aislado y pasajero de las concentraciones plasmáticas, habitualmente por redistribución intra y extracelular. En series donde analizaron la reproducibilidad de los valores 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>75</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, parathormona intacta (PTHi) y calcitriol en sangre, la glucosuria y la proteinuria.

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

Si la hipofosfatemia no se acompaña de ninguna de las alteraciones anteriores y la PTHi está elevada, con niveles normales de vitamina D, debemos considerar el diagnóstico de hiperparatiroidismo 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. La actitud a seguir en pacientes con hipofosfatemia se esquematiza en la Figura 3.

### **Recomendaciones para la evaluación y el tratamiento de la hipofosfatemia**

- La hipofosfatemia debe confirmarse siempre con más de una determinación (A-III).
- Deben investigarse otros marcadores renales de tubulopatía proximal, en particular la presencia de proteinuria y glucosuria y las concentraciones plasmáticas de potasio, uratos y bicarbonato. Si no existe alteración de otros marcadores de disfunción tubular, deben analizarse las hormonas reguladoras del metabolismo fosfo.cálcico: parathormona intacta (PTHi) y calcitriol en sangre (B-III).
- La hipofosfatemia grave (<1 mg/dL) requiere una actuación inmediata, en algunos casos con administración endovenosa de fósforo (A-II).
- La hipofosfatemia leve o moderada puede resolverse con el tratamiento de la etiología (vitamina D en el déficit de la misma, resección quirúrgica en el caso del hiperparatiroidismo primario y retirada del fármaco o el tóxico en los casos de disfunción tubular proximal secundario a nefrotóxicos) (B-II). En algunos casos puede emplearse aporte oral de fosfato (B-III).

### **C) Enfermedad renal crónica**

Como se ha mencionado, la ERC se define por la presencia de una disminución de la función renal, expresada por un FG estimado o por un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, o bien por la presencia de daño renal persistente durante al menos 3 meses<sup>13,14</sup>. El daño renal se detecta habitualmente mediante marcadores bioquímicos, sobre todo una elevación en la excreción urinaria de albúmina o proteínas, o alteraciones en el sedimento urinario. Las principales causas de ERC en pacientes con infección por el VIH se recogen en la tabla 4. En la tabla 13 se expone el plan de actuación en los distintos estadios de la ERC.

El diagnóstico y tratamiento adecuados de los procesos que causan la ERC, cuando sean reversibles, es esencial. Además, debe actuarse sobre los factores que influyen en la progresión de la ERC, tratar las comorbilidades y complicaciones asociadas e identificar precozmente a los pacientes candidatos a tratamiento renal sustitutivo. Dada la estrecha

relación entre ERC y riesgo cardiovascular<sup>79</sup> la prevención de la enfermedad cardiovascular es también un objetivo prioritario en los pacientes con ERC.

### **1. Factores asociados con la progresión de la enfermedad renal crónica**

Existe escasa información en la literatura sobre los factores asociados con la progresión de la ERC en pacientes con infección por el VIH. Diversas variables, incluyendo un aclaramiento de creatinina más elevado en el momento de la biopsia renal, una cifra de linfocitos CD4 más alta, la ausencia de coinfección por VHC, el uso de IECA o de ARA-2 y el TAR 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>1,37,45</sup>.

En las tablas 13 y 14 se muestran los factores y medidas que pueden influir en la progresión de la ERC en la población general y que podrían operar del mismo modo en los pacientes con infección por el VIH, 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>80,81</sup> e insistir en la prevención y tratamiento precoz de los episodios de deterioro agudo de la función renal (por depleción de volumen u otros) y de la nefrotoxicidad, evitando en lo posible la utilización de sustancias nefrotóxicas (AINEs, contraste yodados etc), ajustando la dosis de los fármacos a la función renal, verificando con frecuencia las variaciones de FG cuando se utilizan medicamentos de riesgo y utilizando medidas profilácticas del fracaso renal agudo (p.ej., administración de suero fisiológico cuando se administren contrastes yodados).

### **2. Medidas higiénico-dietéticas**

Aunque diversos estudios han mostrado la utilidad de la restricción proteica para retrasar la progresión de la ERC a IRC<sup>82</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 IRC moderada o grave bajo estricta supervisión dietética.

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>83</sup>, motivo por el que se ha recomendado evitar el consumo de tabaco en pacientes con ERC.

### **3. Control de la tensión arterial y de la proteinuria**

La HTA está presente en el 80-90% de los pacientes con ERC, especialmente en estadios avanzados de disfunción renal. Se recomienda mantener la TA en niveles inferiores a 130/80 mm Hg en enfermos sin proteinuria e inferiores a 120/75 si existe proteinuria significativa o diabetes, no sólo para controlar un factor decisivo de riesgo vascular, sino también para frenar la progresión a IRC avanzada. En este sentido, se consigue un efecto adicional independiente si el tratamiento se realiza con fármacos que disminuyen la proteinuria al frenar el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En pacientes con ERC sin infección VIH, los IECA y los ARA-2 han confirmado su eficacia en múltiples estudios para enlentecer la progresión de la ERC, tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos<sup>84-86</sup>. 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.

Para conseguir los objetivos de TA, se recomienda comenzar el tratamiento con un IECA. Si no se consiguen los objetivos deseados o, cuando existan edemas, se debe extremar la dieta hiposódica y añadir diuréticos tiazídicos, o diuréticos de asa (furosemida) si el FG es  $<30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, para disminuir el capital de Na<sup>+</sup> y la expansión de volumen.

Si no se consigue el objetivo de control y teniendo en cuenta los datos obtenidos en población general<sup>87,88</sup> puede ser razonable emplear terapia de combinación (IECA + ARA-2) que potencia el efecto hipotensor y el antiproteinúrico. Paradójicamente los IECA y ARA-2 pueden producir un empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia unos días después del comienzo del tratamiento o en situaciones de hipovolemia, por disminución excesiva de la presión intraglomerular y del FG (efecto J). Los cambios en la dosificación de estas drogas deben controlarse estrechamente con determinaciones de Cr, FG y K. Los siguientes hipotensores a utilizar serían betabloqueantes, hipotensores de acción central y alfa-bloqueantes.

Los bloqueantes de los canales de calcio deben utilizarse con precaución o no utilizarse cuando el enfermo recibe IP pues pueden interactuar y producirse hipotensión y bloqueos de la conducción aurículo-ventricular.

Hay toda una serie de medidas que deben tenerse en cuenta también en los pacientes con ERC como son el control glucémico, el tratamiento de la dislipemia y la antiagregación que se detallan a continuación.

## **Recomendaciones de tratamiento nefroprotector y para la prevención cardiovascular en pacientes con infección por el VIH y enfermedad renal crónica**

### **Medidas no farmacológicas (B-III)**

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

### **Cese del hábito tabáquico (B-II).**

- Valorar tratamiento sustitutivo y atención especializada antitabaco

### **Control estricto de la tensión arterial (objetivo < 130/80 mm Hg; <120/70 si existe proteinuria) (A-II)**

- Primer escalón: IECA o ARA-2
- Segundo escalón: diurético
  - Diurético tiazídico a dosis bajas o medias (equivalentes a 12,5-25 mg de hidroclorotiazida) con función renal leve o moderadamente alterada (hasta creatinina 2,0 mg/dl o FG > 30 ml/min)
  - Diurético de asa con insuficiencia renal moderada-avanzada
- Tercer escalón: beta-bloqueantes (evitar antagonistas del calcio si el paciente recibe tratamiento con inhibidores de la proteasa)

### **Control de la proteinuria (objetivo < 500-1000 mg/24 horas) (B-II)**

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

### **En casos con diabetes, control estricto de la glucemia con HbA1C ≤ 7% (B-II)**

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

### **Control estricto de la dislipemia (B-III)**

- Dieta adecuada. Estatinas. Fibratos

### **Antiagregación plaquetaria (B-III)**

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

IECAs: inhibidores del enzima convertidor de la angiotensina; ARA-2: antagonistas del receptor de la angiotensina 2; FG: filtrado glomerular.

## **V. Tratamiento renal sustitutivo de los pacientes con infección por el VIH. Diálisis y trasplante renal.**

### **A) 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. 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>89</sup>.

En la etapa pre-TARGA 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>90-92</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>93,94</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>92,95</sup>. En España, los datos más recientes, recogidos en los informes anuales del Registro de Enfermos Renales y en la encuesta realizada por el Grupo de Estudio de Infección VIH en diálisis (Estudio GESIDA 48/05) muestran, por el momento, cifras de prevalencia muy estables (0,4%; 0,5% y 0,3% en 2005, 2006 y 2007 respectivamente) <sup>96,97</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 TAR y con mayor recuento de linfocitos CD<sub>4</sub>. Por otro lado, la continua aparición de nuevos medicamentos antirretrovirales, la necesidad de ajuste de las dosis de algunos fármacos, y el frecuente uso de tratamientos concomitantes que pueden interferir con el metabolismo de los antirretrovirales y viceversa <sup>90,92,95,98</sup>, hace que el manejo de los pacientes con infección por el VIH que precisan tratamiento renal sustitutivo sea particularmente complejo. El trabajo multidisciplinar, con una fluida comunicación entre el especialista en infección por VIH y el nefrólogo, y los documentos de revisión y consenso, como el presente, pueden ser decisivos para mejorar los resultados clínicos en estos pacientes.

## **B) Consideraciones específicas sobre la diálisis en pacientes con infección por VIH**

Diversos estudios observacionales sugieren que la modalidad de diálisis no es un factor predictor de la supervivencia en estos pacientes. La hemodiálisis podría condicionar una mayor liberación de citoquinas, activación del sistema inmune y replicación del VIH que la diálisis peritoneal, pero, por el contrario, esta técnica se asocia a mayor pérdida proteica<sup>90,98</sup>. El riesgo aumentado de peritonitis descrito inicialmente, no se ha confirmado en estudios posteriores en los que el mejor manejo global del paciente, respecto a la infección por VIH y al propio tratamiento sustitutivo, han permitido alcanzar tasas de complicaciones similares a las de la población no infectada por VIH<sup>99</sup>.

El estricto cumplimiento de las medidas universales de control de las infecciones es suficiente para prevenir la transmisión de la infección VIH en diálisis. De acuerdo con las recomendaciones de los CDC no se precisa aislamiento de sala ni de monitor de hemodiálisis e incluso no se prohíbe la participación en programas de reutilización de dializadores. Estudios en la etapa pre-TARGA identificaron el virus en el efluente peritoneal por lo que éste debe ser manejado como un fluido corporal contaminado. Los pacientes deben ser informados y entrenados en el manejo de material contaminante.

El riesgo de transmisión accidental por exposición percutánea (0.3%) o de mucosas (0.09%) es muy pequeño pero puede ocurrir, por lo que en caso de accidente deben ponerse en marcha lo antes posible medidas de profilaxis postexposición<sup>90,98</sup>.

Algunos estudios han observado una menor durabilidad de los accesos vasculares protésicos con mayor tasa de trombosis e infecciones en los pacientes con infección por el VIH sometidos a diálisis. También se ha comunicado una mayor incidencia de bacteriemias o de su gravedad en los portadores de catéteres para hemodiálisis. Por el contrario, la duración y tasa de infecciones de las fístulas arteriovenosas autólogas parecen similares a la población sin infección por VIH.

## **C) Comorbilidad en el paciente infectado por el VIH con enfermedad renal crónica.**

Tanto en Estados Unidos como en Europa y en nuestro propio país, existen guías clínicas recientes sobre las principales complicaciones asociadas a la ERC terminal, que son empleadas ya de forma generalizada en el cuidado de estos pacientes (K-DIGO, K-DOQUI, *European Best Practice Guidelines*, Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Nefrología). La aplicabilidad y eficacia de estas guías en la población con infección por VIH no ha sido establecida aún de forma específica. No obstante, salvo algunas consideraciones que

se expondrán a continuación, no hay razones para pensar que el manejo en estos pacientes deba ser distinto al recomendado para el resto de las personas en diálisis.

## **1. Anemia**

La prevalencia de anemia y su intensidad puede ser mayor en los pacientes infectados por el VIH con ERC que en los no infectados. El efecto directo del virus sobre los precursores eritroides, la presencia de infecciones oportunistas y el tratamiento antirretroviral, entre otros, son factores que pueden favorecer la anemia. En algunos estudios se ha observado que la anemia puede ser un predictor independiente de peor supervivencia en la población infectada por VIH por lo que estos pacientes deben ser adecuadamente tratados<sup>90,98</sup>.

La eritropoyetina humana recombinante o la darbepoetina son opciones terapéuticas adecuadas. Si bien algunos estudios han puesto de manifiesto una mayor resistencia al tratamiento, en general, los resultados descritos son buenos. En el caso de que se produzca una respuesta inadecuada debe tenerse presente la posibilidad de toxicidad por otros fármacos o la presencia de infecciones (incluido parvovirus B19)<sup>90,98,100</sup>. No existe en el momento actual experiencia con el nuevo fármaco estimulador de la eritropoyesis CERA (*continuous erythropoietin receptor activator*).

El correcto tratamiento de la anemia requiere de la administración de hierro intravenoso en la mayoría de los enfermos con ERC. La interpretación de los índices de hierro puede ser complicada en estos pacientes, especialmente los niveles de ferritina que pueden estar elevados al ser un reactante de fase aguda. Aunque se ha sugerido que la administración de hierro podría favorecer la replicación vírica y que unos depósitos aumentados de hierro podrían influir negativamente en la evolución de la infección, en la práctica clínica se siguen los mismos criterios para el tratamiento con hierro que en la población no infectada en diálisis<sup>100</sup>. Algunos estudios han sugerido que las transfusiones sanguíneas podrían favorecer la replicación del VIH<sup>90,98</sup>.

## **2. Enfermedad ósea**

La osteopenia y osteoporosis son más frecuentes en estos pacientes. Entre los mecanismos que se postulan están la propia infección, los fármacos antirretrovirales y un estado pro-inflamatorio con mayores niveles de citoquinas circulantes que podría intervenir en la activación de los osteoclastos.

Se ha descrito también una afectación en la liberación de PTH que podría estar en relación con la infección de las células paratiroideas por el virus. Junto a todo ello, estos enfermos



desarrollan trastornos del metabolismo óseo similares a los de los pacientes VIH negativos con ERC.

Un estadio avanzado de la infección VIH y un recuento disminuido de CD<sub>4</sub> se han asociado con unos niveles de 1-25 hidroxivitamina D3 más bajos<sup>90,98</sup>. De acuerdo con estas observaciones el tratamiento con análogos de la vitamina D podría ser beneficioso. No obstante, está por establecer si las estrategias recogidas en las guías sobre metabolismo óseo y ERC con vitamina D y quelantes del fósforo son igualmente efectivas en los pacientes con infección por VIH.

### **3. Comorbilidad cardiovascular**

La morbilidad cardiovascular es más frecuente en los pacientes con infección por el VIH que en la población no infectada. Por otra parte, la ERC *per se* es un factor independiente de riesgo cardiovascular. Por todo ello es previsible que esta población con infección por VIH en diálisis esté especialmente expuesta a eventos cardiovasculares y deberían extremarse los cuidados de prevención y tratamiento<sup>101</sup>.

### **4. Coinfecciones por el VHB y/o VHC**

La infección por el VHC empeora el pronóstico a largo plazo del paciente con ERC terminal y de los enfermos con infección por VIH en general. La prevalencia de coinfección VHC entre la población española con infección por el VIH en diálisis es muy elevada (60% en 2004 y 61% en 2006)<sup>97,102</sup> lo que puede afectar negativamente a su supervivencia y dificultar el acceso al trasplante renal.

Existen recomendaciones específicas sobre el manejo y las posibilidades terapéuticas de la infección VHC en diálisis que han sido recientemente recogidas en guías españolas<sup>89</sup>.

Aunque en menor medida, existe también una proporción apreciable de pacientes con coinfección por VHB (7% en 2004 y 8.4% en 2006).

### **5. Vacunaciones**

Las respuestas a algunas vacunas puede ser subóptima por el estado de inmunosupresión derivado de la infección por VIH y de la ERC, lo que puede traducirse en un menor desarrollo de anticuerpos protectores y una menor duración de la protección de las vacunas. En la tabla 15 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. Varios estudios han puesto de manifiesto una respuesta inadecuada de anticuerpos frente a la vacuna: hasta la mitad de los enfermos no desarrollan un título de antiHBs > 10 UI/L tras 3 dosis subcutáneas de 40 mcg. Las pautas de vacunación que se aconsejan siguen 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>103</sup>. Siempre que sea posible, las vacunas deben administrarse antes de que el paciente entre en el programa de diálisis.

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

- La diálisis no puede ser contraindicada en ningún paciente por estar infectado por el VIH (A-III).
- Los pacientes infectados por el VIH deben ser evaluados como posibles candidatos para trasplante renal, de acuerdo con los criterios de inclusión recogidos en los documentos de consenso existentes <sup>104,105</sup>(A-III).
- Los criterios para seleccionar la modalidad de diálisis deben ser similares a los de otros pacientes con ERC terminal, en función de sus características y preferencias (A-II).
- En los pacientes con nefropatía asociada a la infección por VIH (NAVIH) debería plantearse hacer el acceso vascular en fases más tempranas. En el resto de enfermos se pueden seguir las recomendaciones recogidas en las guías generales de ERC sobre el momento de realización del acceso para diálisis (B-III).
- La fístula arteriovenosa autóloga es el acceso vascular de elección en los pacientes infectados por el VIH. Los resultados con los accesos protésicos y catéteres endovenosos pueden ser inferiores a la población no infectada por VIH (B-II).
- Se deben cumplir estrictamente las medidas universales de prevención y desinfección tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal en los pacientes infectados por el VIH. No es exigible el aislamiento de sala ni de monitor en hemodiálisis. Es muy conveniente que el paciente realice la diálisis peritoneal y manipule todo el material él mismo y en su domicilio. Se recomienda que tras eliminar el dializado al inodoro se añada un desinfectante tipo lejía, 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 (B-III).
- Ante una exposición accidental percutánea o a través de mucosa se iniciará lo antes posible tratamiento profiláctico postexposición y de acuerdo con las indicaciones del especialista correspondiente (A-III).
- En general, el manejo de las complicaciones asociadas a la ERC en los pacientes infectados por VIH, debe seguir las recomendaciones recogidas en las guías generales para la población en diálisis. El riesgo cardiovascular y la coinfección por otros virus, especialmente por VHC, deben ser seguidos y evaluados con especial atención en estos pacientes. Se recomienda un tratamiento multidisciplinar con una colaboración continuada entre nefrólogos y especialistas en la infección por VIH (A-III).
- El empleo de eritropoyetina y darbepoetina, y los objetivos de hemoglobina deben seguir las recomendaciones de las guías generales de ERC. Ante una falta de respuesta al tratamiento debe tenerse presente la posibilidad de toxicidad por otros fármacos o la presencia de infecciones. Para el tratamiento con hierro deben seguirse las recomendaciones habituales para otros pacientes en diálisis. Se aconseja controlar periódicamente la carga viral y el recuento de linfocitos CD<sub>4</sub> (B-III).

- Los trastornos del metabolismo óseo son frecuentes en estos pacientes y el tratamiento con vitamina D puede resultar beneficioso. Pueden seguirse las recomendaciones recogidas en las guías generales de ERC si bien la eficacia de estas estrategias necesita ser confirmada en la población con infección por VIH (B-III).
- Deben ser vacunados frente a la hepatitis A y hepatitis B, si no están inmunizados, preferiblemente antes del inicio de la diálisis (B-III).

## D) Trasplante renal

Hasta hace unos años, la infección por el VIH suponía una contraindicación absoluta para cualquier tipo de trasplante. El temor a que la inmunosupresión necesaria en el período postrasplante pudiera acelerar la progresión a Sida y el desarrollo de infecciones oportunistas, unido además al mal pronóstico de la infección por VIH, hacía desestimar esta medida. A pesar de ello, en los pocos casos en que, por la razón que fuera, se practicaron trasplantes renales en la era pre-TARGA, los resultados no fueron del todo malos <sup>106,107</sup>. La generalización del TARGA 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. Datos observacionales de trasplantes renales durante la era TARGA sugieren una excelente supervivencia tanto del injerto como del paciente en casos cuidadosamente seleccionados <sup>108</sup>. De hecho, en una revisión de los trasplantes renales realizados entre 1997 y 2004 en 269 centros diferentes y recogidos en el registro americano UNOS, cuando se compararon 38 pacientes infectados por VIH receptores de un riñón con los 38 pacientes VIH negativos que habían recibido el otro riñón del mismo donante, no hubo diferencias significativas en la supervivencia a 5 años ni del paciente (91,3% en infectados por VIH vs 87,3% en no infectados) ni del injerto (76,1% vs 65,1% en no infectados) <sup>109</sup>. En estos últimos años se han comunicado los resultados de diversos centros que han realizado trasplantes renales en EE.UU. y Europa (Tabla 16), entre los que cabe destacar la experiencia en España que incluye 10 pacientes trasplantados (seis de ellos coinfectados por VHC) <sup>94</sup>.

Las conclusiones fundamentales de la experiencia acumulada son las siguientes:

- a) No parece haber diferencia en la supervivencia a medio plazo (3-5 años) de los pacientes ni del injerto entre pacientes con infección por VIH adecuadamente seleccionados y pacientes no infectados por VIH.
- b) La incidencia de rechazo es elevada en la mayoría de las series (Tabla 16). Sólo en un estudio, en el que se empleó un anticuerpo anti-IL-2 en la inducción junto con niveles valle más elevados de ciclosporina y una monitorización predosis de micofenolato en los 6 primeros meses postrasplante, se han comunicado tasas de rechazo de sólo el 13%, sin infecciones oportunistas.
- c) La inmunosupresión necesaria en el período postrasplante no implica mayor riesgo de infecciones oportunistas. Con TARGA, la cifra de linfocitos CD<sub>4</sub> se mantiene estable y la mayoría de pacientes obtiene y mantiene carga viral indetectable.

- d) Un problema importante es el manejo de las interacciones farmacocinéticas entre inmunosupresores y algunos antirretrovirales (IP e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos [ITINN]), que exige una monitorización y un manejo exquisitos de ambos tipos de tratamiento <sup>104,110</sup>.

Dado que los datos comunicados hasta ahora proceden de pocos pacientes, hay en marcha varios estudios. Uno de los más ambiciosos es el estudio registrado como [NCT00074386](#), patrocinado por el NIH que pretende reclutar 275 pacientes trasplantados (150 renales y 125 hepáticos) entre 2003 y 2009.

### **1. Criterios para el trasplante renal**

La comunicación de los buenos resultados obtenidos con los trasplantes renales en algunos centros puso de relieve la necesidad de definir las indicaciones y los criterios para conseguir una utilización eficiente de procedimientos tan complejos como los trasplantes de órganos en este colectivo. En este sentido, en el año 2001 se publicó en EEUU el primer documento de consenso que definía los criterios que se deben cumplir en pacientes infectados por VIH para acceder al trasplante renal <sup>111</sup>. En España, un grupo de expertos formado por la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en colaboración con el Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) y de Trasplante (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida elaboró un documento de consenso con unos criterios para la consideración del trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por VIH que se recogen en la tabla 17 <sup>105</sup>. Poco después, la *British HIV Association* publicó también unos criterios, muy similares a los españoles <sup>112</sup>.

### **2. Consideraciones específicas sobre el trasplante renal en pacientes con infección por el VIH**

La complejidad del tratamiento del paciente con VIH que se somete a un trasplante renal requiere la colaboración multidisciplinar de nefrólogos, especialistas en enfermedades infecciosas y expertos en trasplante, además de otros especialistas de soporte (farmacéuticos, psicólogos, psiquiatras, trabajadores sociales,..). Presenta además una serie de peculiaridades, tanto en el período pretrasplante como postrasplante, que es imprescindible comprender y evaluar para poder obtener los mejores resultados.

#### **2.1. Período pretrasplante**

Tratamiento antirretroviral. Es importante ajustar el tipo y dosis de antirretrovirales a la situación de insuficiencia renal avanzada del paciente. Siempre que sea posible se evitará administrar antirretrovirales con toxicidad mitocondrial (p. ej, ddl, d4T). Las necesidades de ajuste de dosis

en insuficiencia renal avanzada y en diálisis pueden consultarse en este documento, en el documento de tratamiento antirretroviral de GESIDA/PNS periódicamente actualizado ([www.gesida.seimc.org](http://www.gesida.seimc.org)) y en otras fuentes acreditadas (<http://www.interaccionesshiv.com/>).

Tipo de injerto. No hay datos suficientes para poder hacer una recomendación basada en datos en cuanto al tipo de injerto. Se ha realizado trasplante renal en estos pacientes tanto con injertos de donante vivo como de cadáver.

Vacunaciones pretrasplante. 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, que pueden consultarse en la web del Grupo de estudio de infección en el paciente trasplantado (GESITRA) de la SEIMC [Gesitra](http://www.gesitra.org) (Nivel de evidencia B). Además, es importante el diagnóstico y tratamiento de las infecciones latentes (incluida la tuberculosis).

Coinfección por VHB y VHC. En los casos de coinfección por VIH y VHB, es importante elegir fármacos activos frente a ambos virus (habitualmente una combinación de fármacos antirretrovirales que incluya lamivudina o emtricitabina y tenofovir, entre otros). Algunos autores estiman que la presencia de replicación activa de VHB a pesar de tratamiento constituye un criterio de exclusión para el trasplante <sup>112</sup>.

En los casos de coinfección por VHC y VIH, mucho más frecuente en nuestro entorno, el problema es más complejo, ya que es conocido que 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 renal de estos pacientes <sup>113</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 glomerulonefritis en el receptor de trasplante que pueden condicionar la función y supervivencia del injerto. Por otra parte, el tratamiento con interferón 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. En cualquier caso, la infección por VHC no tratada se asocia con un mayor riesgo de muerte tanto en pacientes en hemodiálisis como en pacientes receptores de trasplante renal. Dado que, en cualquier caso, el trasplante renal mejora la supervivencia, ser portador de VHC no es, por sí mismo, una contraindicación absoluta para el trasplante, aunque es imprescindible disponer de una valoración del grado de fibrosis, ya que la cirrosis sí constituye un criterio de exclusión <sup>104</sup>.

## **2.2. Período postrasplante**

Protocolos de inmunosupresión e interacciones farmacocinéticas. Datos iniciales sugieren un riesgo mayor de rechazo agudo en receptores de trasplante infectados por VIH que en población general <sup>107</sup>. Además, hay interacciones relevantes entre algunos inmunosupresores y algunos antirretrovirales. Así, el uso de antirretrovirales que actúan como inhibidores del citocromo P-450 puede condicionar una elevación de las concentraciones de inmunosupresores (especialmente de los inhibidores de la calcineurina) potencialmente tóxicas. Por el contrario, aquellos antirretrovirales que actúan como inductores pueden, aunque más lentamente disminuir la concentración de inmunosupresores y favorecer el rechazo. Además, el mofetilmicofenolato puede aumentar los niveles intracelulares de abacavir, ddI y tenofovir, pudiendo aumentar su toxicidad <sup>110</sup>. Es importante conocer estas potenciales interacciones y monitorizar estrechamente las concentraciones plasmáticas de inmunosupresores, especialmente en el primer mes (Nivel de evidencia B). Se desconoce en estos momentos cuál es el papel que puede tener en el futuro el tratamiento antirretroviral basado en inhibidores de la integrasa como el raltegravir que no es inductor, inhibidor ni sustrato del citocromo P450. Una vez conseguidos los niveles adecuados, no se debe modificar el TARGA sin consulta y conocimiento de los especialistas en trasplante y VIH (Nivel de evidencia C).

Datos preliminares sugieren que un protocolo inmunosupresor basado en un anticuerpo antirreceptor de IL-2 para la inducción con micofenolato (con atención a sus niveles plasmáticos), ciclosporina (con niveles valle de 250-300 ng/mL en el primer trimestre postrasplante y 225-275 en el segundo) y prednisona podría asociarse con tasas de rechazo agudo sensiblemente más bajas (13%) de lo previamente descrito <sup>114</sup>.

Uno de los temores clásicos cuando se planteaba el trasplante de órgano sólido en el paciente infectado por VIH era que los inmunosupresores pudieran favorecer la progresión a Sida y a muerte relacionada. Sin embargo, los datos disponibles de la experiencia acumulada hasta ahora sugieren que no hay más riesgo de infecciones oportunistas o neoplasias en el paciente infectado por VIH, e incluso algunos de los inmunosupresores podrían mejorar el control de la replicación del VIH <sup>104</sup>. Existen datos controvertidos con respecto al riesgo de infecciones bacterianas y a la recuperación inmunológica en los pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento inmunosupresor con timoglobulina. En un estudio americano <sup>115</sup>, hubo un mayor riesgo de infecciones y linfocitopenia CD<sub>4</sub>, mientras que en otro español <sup>116</sup>, no se detectaron más infecciones y la recuperación de la linfopenia fue similar a la del grupo control.

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 comprometer la adherencia. En este sentido es fundamental haber informado y educado al paciente convenientemente, antes del trasplante.

Tratamiento antirretroviral. El TAR se administrará tan pronto como sea posible la utilización de la vía oral. Se deben elegir las pautas con menos interacciones con los inmunosupresores, evitando, en lo posible, pautas potencialmente nefrotóxicas. En este sentido, debe monitorizarse la función renal en aquellos pacientes que reciban tenofovir, que debería cambiarse por otro análogo de nucleósidos u otros fármacos en caso de detectarse una disminución del filtrado glomerular.

Manejo del rechazo agudo. Los episodios de rechazo agudo deberían ser tratados con bolos de metilprednisolona. La información disponible sugiere que el tratamiento de dos o más episodios de rechazo se asocia con una mayor tasa de complicaciones, momento en que debe considerarse el abandono (nefrectomía) del injerto. Dada la complejidad del manejo del trasplante en el paciente infectado por VIH, es recomendable que el diagnóstico de rechazo agudo se confirme histológicamente. Debido al riesgo de enfermedad por citomegalovirus y de neoplasias postrasplante, se desaconseja la utilización de OKT3 en el rechazo agudo <sup>112</sup>. Además, aunque algunos autores no han observado problemas con la utilización de anticuerpos policlonales, otros creen que deben emplearse con precaución y vigilando estrechamente el estado inmunológico <sup>115</sup>.

Análisis de resultados. Dado que la información disponible sigue siendo escasa, es recomendable el seguimiento prospectivo de todos los pacientes sometidos a trasplante renal en nuestro país, con un análisis conjunto de los datos.

### **Recomendaciones para tratamiento renal sustitutivo con trasplante en pacientes con infección por el VIH**

Los criterios de trasplante renal se basan en el documento español sobre trasplante de órgano sólido y son los siguientes:

- *Relacionadas con la enfermedad renal que motiva el trasplante*

Se seguirán los mismos criterios que en pacientes sin infección por VIH. En cuanto a la indicación para el trasplante, son las mismas que para un paciente no infectado por VIH: cualquier paciente con insuficiencia renal crónica terminal y una expectativa de vida superior a 5 años (B-II).

*Criterios de trasplante renal dependientes de la infección por VIH*

*Criterios clínicos*

No haber padecido previamente enfermedades definitivas de sida por mayor riesgo de que éstas se reactivasen. Se consideran excepciones a este criterio el antecedente de



candidiasis esofágica, tuberculosis y neumonía por *Pneumocystis jiroveci* ya que son infecciones oportunistas tratables y prevenibles (B-III).

*Criterios inmunológicos*

Se ha estimado que la cifra de linfocitos CD4 debe ser superior a 200 células/microlitro (B-III).

*Criterios virológicos*

En pacientes con ERC avanzada en espera de trasplante renal la carga viral de VIH debe ser indetectable (B-III).

*Criterios psiquiátricos*

Todos los pacientes deben tener una valoración psiquiátrica favorable. El antecedente de una enfermedad psiquiátrica actualmente compensada no debe contraindicar el trasplante de forma absoluta. Se excluirá a todos los pacientes con consumo activo de drogas. Se recomienda un período libre de consumo de 2 años para heroína y cocaína y de 6 meses de adicción para otras drogas (cannabis, benzodiazepinas, drogas de diseño y alcohol). Los pacientes incluidos en programas de metadona de forma estable no deben ser excluidos. (B-III)

*Criterios sociales*

Los pacientes deben tener un grado adecuado de estabilidad social

## **VI. Uso de fármacos en pacientes con infección por el VIH que presentan insuficiencia renal o reciben tratamiento renal sustitutivo con diálisis**

Aunque el pilar fundamental del manejo de la infección por VIH es el TAR, sigue siendo importante el tratamiento y la profilaxis de las infecciones oportunistas y, cada vez más, se requiere el uso de tratamientos concomitantes para la comorbilidad asociada. El uso de los fármacos es un tema de especial relevancia en los pacientes con IRC; por una parte, todos los fármacos que se eliminan por vía renal pueden sufrir un proceso de acumulación e inducir toxicidad sistémica, y por otra se puede producir una descompensación de una IRC 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 IRC, en los pacientes con función alterada el riesgo de toxicidad puede ser mayor y en la medida de lo posible su uso debe evitarse; este es el caso, por ejemplo, de los aminoglucósidos. Otros fármacos, aunque no sean estrictamente nefrotóxicos, pueden tener efectos farmacológicos que en un paciente con IRC pueden ser deletéreos; en esta categoría estarían los diuréticos ahorradores de potasio, que en pacientes con IRC pueden inducir hiperpotasemia, o los AINEs que al inhibir la síntesis de prostaglandinas reducen el flujo renal y pueden empeorar la función renal en estos pacientes <sup>117</sup>.



Como norma general en los pacientes con infección por VIH/Sida e IRC 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, nivel 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 IRC <sup>118</sup>.

## **A) Fármacos antirretrovirales**

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

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos/nucleótidos (ITIANs) se excretan principalmente por vía renal, en muchos casos no sólo por FG sino también por secreción tubular. El ajuste de dosis es especialmente importante en los fármacos en los que la sobredosificación conllevaría un aumento en el riesgo de toxicidad renal, como es el caso del tenofovir, o en los que con más frecuencia producen toxicidad mitocondrial, sobre todo la estavudina <sup>119, 120</sup> y la didanosina <sup>121-123</sup>. Se ha constatado que existe un mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica en pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) <70 mL/min <sup>124</sup>. Otra de las características comunes a los ITIANs es su baja unión a proteínas y su bajo peso molecular por lo que son fácilmente eliminados por la diálisis. Debido a ello se recomienda dar la dosis tras la diálisis; en general, no es necesario administrar dosis extras durante la sesión de diálisis <sup>125</sup>. El único fármaco de la clase que se diferencia del resto es el abacavir; su metabolismo principal es por vía hepática y no requiere ningún ajuste en la insuficiencia renal, si bien sí se recomienda su administración tras la hemodiálisis para reducir la posible eliminación de fármaco durante el procedimiento <sup>126</sup>. En pacientes con IRC que reciben lamivudina es necesario reducir la dosis, hasta 25-50mg/24 h en pacientes con insuficiencia renal avanzada (Tabla 18), aunque en ciertas circunstancias se pueden usar dosis algo mayores (comprimidos de 100mg) para evitar la formulación líquida, ya que no se ha observado toxicidad <sup>127-130</sup>. En pacientes con IRC estable se deben seguir las recomendaciones de dosificación del tenofovir establecidas en la ficha técnica <sup>131-133</sup>. Debe tenerse en cuenta que la información disponible sobre la seguridad y la eficacia de tenofovir en pacientes con función renal alterada es muy limitada. Sólo debe emplearse en pacientes con insuficiencia renal si se

considera que los beneficios superan a los posibles riesgos. En general no se recomienda su uso en pacientes con 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 tenofovir o se trate de un trastorno agudo, no se recomienda usar este fármaco. La emtricitabina también se elimina por FG y secreción activa tubular en un 85%, en su mayor parte como principio activo sin metabolizar<sup>134</sup>. Se une muy poco a proteínas (<4%) y precisa ajuste de dosis en pacientes con daño renal; la hemodiálisis aclara un 30% de la dosis, por lo que se debe administrar tras la diálisis.

En los últimos años se han comercializado varios preparados farmacéuticos que contienen una combinación de ITIANs co-formulados a dosis fijas; todos ellos llevan lamivudina o emtricitabina para las que se necesitan ajustes de dosis que no siempre coinciden con las necesarias para el otro fármaco de la combinación, por lo que en general se desaconseja su uso. Kivexa® (lamivudina/abacavir), Trizivir® (abacavir/ lamivudina/zidovudina), y Combivir® (lamivudina/zidovudina) no se deben administrar con CICr <50 ml/min. En estos casos deben emplearse los fármacos por separado, realizando los ajustes correspondientes de la dosis de cada fármaco. Como se ha mencionado, existe escasa información sobre la seguridad de tenofovir en pacientes con CICr <50 mL/min. Cuando se considere imprescindible emplear Truvada® (emtricitabina/tenofovir) en pacientes con CICr < 50 ml/min se debe aumentar el intervalo de dosificación de una vez al día a cada 48h 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 tenofovir o tengan una función renal inestable<sup>135</sup>.

## **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 nevirapina se une a proteínas en un 60%; este porcentaje es mayor para delavirdina y efavirenz, que alcanzan el 98 y 99%, respectivamente<sup>136</sup>. La nevirapina, con <3% de excreción urinaria del principio activo, no precisa ajuste de dosis en los pacientes con IRC. En los pacientes en hemodiálisis puede existir cierta eliminación del fármaco durante el procedimiento, por lo que se recomienda que el día de la diálisis la dosis correspondiente de nevirapina se administre después de haber finalizado la diálisis<sup>137,138</sup>. La nevirapina también sufre aclaramiento a través de la diálisis peritoneal, aunque no parece que tenga ningún efecto sobre las concentraciones plasmáticas<sup>139,140</sup> (Tabla 18).

El efavirenz no se ha estudiado en pacientes con IRC y que no estuvieran en diálisis, pero es de suponer que no se necesite ajuste de dosis ya que se excreta menos de un 1% como principio activo en la orina. El aclaramiento de efavirenz 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>141,142</sup>. Recientemente se ha aprobado un nuevo fármaco de

esta familia, la etravirina, cuya eliminación es fundamentalmente hepática y menos del 1.2% se elimina por vía renal por lo que no se espera que exista necesidad de ajuste en caso de reducción del FG; tampoco es esperable su eliminación por diálisis renal o peritoneal dada su alta unión a proteínas <sup>143</sup>.

### **3. Inhibidores de la proteasa**

Los IPs se metabolizan fundamentalmente en el hígado. La excreción urinaria supone alrededor de un 10% del principio activo para el indinavir y el 7.5% o menos para otros fármacos de esta familia. La mayoría de los IPs tienen volúmenes de distribución amplios y se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas; indinavir aproximadamente un 60% y otros fármacos de esta clase de un 90% a >98% <sup>144</sup>. Ninguno de los IPs actualmente disponibles precisa ajuste de dosis en pacientes con IRC. Aunque se ha estudiado un número limitado de pacientes, la gran afinidad que tienen los IPs por las proteínas plasmáticas impide que se aclaren por hemodiálisis <sup>138-140,144-146</sup>, a excepción del nelfinavir para el que existen datos contradictorios <sup>147,148</sup> (Tabla 18). Aunque no existe mucha experiencia clínica, los nuevos inhibidores de la proteasa, tipranavir y darunavir, 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 IRC ni en terapia renal sustitutiva (Tabla 18) <sup>149,150</sup>.

### **4. Inhibidores de la fusión**

La enfuvirtida, el único inhibidor de la fusión disponible actualmente, se une fuertemente a proteínas ( $\cong 92\%$ ). El fármaco es un péptido que se convierte en parte a un metabolito inactivo desaminado y que conjuntamente con el principio activo sufre catabolismo hacia los residuos aminoacídicos <sup>151</sup>. Los estudios realizados en pacientes con IRC concluyen que el aclaramiento no está alterado en esta situación y que no es necesario realizar ajuste de dosis, además no es probable que se aclare a través de la diálisis <sup>152, 153</sup> (Tabla 18).

### **5. Inhibidores de la integrasa**

En la actualidad están disponibles dos inhibidores de la integrasa, uno ya comercializado, el raltegravir, y otro en fases avanzadas de investigación, el elvitegravir. En voluntarios sanos en los que se estudió la absorción, el metabolismo y la excreción de raltegravir, se observó que un 32 % del fármaco se eliminaba por vía renal, un 9% como fármaco activo y un 23 % como metabolito glucuronizado. Por otra parte, un 51% se eliminó por las heces como principio activo sin metabolizar y la vía principal de metabolización identificada es la hepática a través de la glucuronización, por la UDP-glucuroniltransferasa. Por este motivo se esperan pocas interacciones con los fármacos metabolizados a través del sistema del citocromo P-450 (CYP) <sup>154</sup>. Recientemente se ha realizado un estudio de raltegravir en pacientes con IRC, sin

encontrarse diferencias clínicamente significativas en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes con IRC y los sujetos sanos <sup>155</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 18) <sup>154</sup>. El elvitegravir otro inhibidor de la integrasa inicialmente denominado GS-9137 se metaboliza principalmente por la vía del citocromo P-450, particularmente por el CYP3A4. La glucuronidación es sólo una vía metabólica menor. Por este motivo las concentraciones en estado estacionario y mínima de elvitegravir aumentan 20 y 90 veces, respectivamente, al administrar ritonavir. La vida media plasmática también se ve incrementada lo que permitiría la administración una vez al día <sup>156</sup>. No se han comunicado estudios que hayan evaluado la farmacocinética del elvitegravir en pacientes con IRC o 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.

## **6. Inhibidores del correceptor CCR5**

En la actualidad existen dos fármacos, el maraviroc ya comercializado y el vicriviroc en fases avanzadas de desarrollo. Maraviroc sufre fundamentalmente metabolismo hepático a través del CYP3A4. La excreción se realiza fundamentalmente por vía intestinal (76%) y sólo un 25% en orina. El 33% del fármaco excretado es el principio activo sin metabolizar. Aunque no existen datos sobre el comportamiento del fármaco en pacientes con distintos grados de IRC, se han realizado estudios de simulación y en la actualidad sólo se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal que están recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4, como los IPs (excepto tipranavir/ritonavir), ketoconazol, itraconazol, claritromicina y telitromicina. En presencia de estos inhibidores metabólicos, el aclaramiento renal puede llegar a representar hasta el 70% del aclaramiento total de maraviroc y, por lo tanto, en este caso, se puede producir un incremento significativo de la exposición a maraviroc <sup>157</sup> (Tabla 18).

## **B) Fármacos no antirretrovirales**

### **1. Fármacos para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones oportunistas y tumores asociados a la infección por el VIH**

Muchos de estos fármacos precisan ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal (p.ej. aciclovir o ganciclovir) y/o son nefrotóxicos (p.ej. foscarnet, anfotericina, sulfamidas), por lo que se deben emplear con gran precaución en pacientes con insuficiencia renal, ajustar cuidadosamente su dosis y vigilar estrechamente la evolución de la función renal durante su uso. En la tabla 19 se presentan los ajustes de dosis necesarios en función del ClCr de los antivirales, antibacterianos y antifúngicos de mayor uso en estos pacientes. No se contemplan los ajustes de dosis necesarios en caso de que se usen simultáneamente otros fármacos con

los que puedan interactuar. Para ajustar los fármacos no incluidos en esta tabla se deberán consultar las respectivas fichas técnicas.

Las necesidades de ajuste de dosis de los fármacos antineoplásicos en pacientes con insuficiencia renal y en diálisis deben consultarse en fuentes acreditadas <sup>158</sup>. Debe tenerse presente que algunos pueden ser por sí mismos nefrotóxicos, como el cisplatino o el metotrexate, y otros, por su elevada excreción urinaria, precisan ajuste de dosis cuando existe disfunción renal, como ocurre con el cisplatino, carboplatino, melfalán, citarabina, metotrexate, etopósido o la bleomicina.

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

El tratamiento actual de la infección por VHC se basa en la utilización de una de las dos fórmulas de interferon pegilado, peginterferon alfa 2b (Peg-Intron®), o peginterferon alfa 2a (Pegasys®). Ambas moléculas comparten el mismo principio bioquímico, la unión de un polímero, el polietileno glicol (PEG), para aumentar el tamaño molecular, evitar el aclaramiento renal y aumentar la vida media; sin embargo, sus tamaños moleculares son diferentes y su comportamiento farmacocinético también. El peginterferon alfa 2-a es una molécula con un mayor número de polímeros (40 KD) y estos se unen de forma ramificada, por esto el aclaramiento renal de la molécula es muy reducido y la farmacocinética en pacientes con diferentes grados de IRC se modifica sólo con aclaramientos muy bajos; en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis se produce una reducción del aclaramiento de un 25-45% y se recomienda disminuir la dosis, mientras que en pacientes con  $\text{ClCr} > 20$  ml/min, los parámetros farmacocinéticos son similares a los de las personas con función renal normal <sup>159</sup>. En el caso del peginterferon alfa 2b, su exposición aumenta en pacientes con insuficiencia renal y las dosis se deberían reducir un 50% en casos de IRC severa ( $\text{ClCr} < 30$  ml/min) y un 25% en casos de IRC moderada ( $\text{ClCr} < 60$  ml/min) <sup>160</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  $\text{ClCr} < 50$  <sup>161</sup> aunque algunos expertos no excluirían a ningún paciente, independientemente del estadio de IRC, de tratamiento con ribavirina <sup>162</sup>.

## **3. Fármacos para el tratamiento de alteraciones metabólicas**

Hipolipemiantes. La dislipemia es una alteración común en los pacientes con infección por VIH y también en los pacientes con IRC, por lo que su asociación será frecuente. 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 <sup>163</sup>, recientemente revisadas <sup>164</sup>. Este grupo de trabajo concluye que las intervenciones recomendadas por el comité de expertos del *National Cholesterol Education Program (NCEP)*

ATP-III) deben adoptarse en los pacientes con IRC, ya que se espera que reduzcan el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) de origen arterioesclerótico de forma similar a la población general. No hay que olvidar que en pacientes con IRC la dislipemia podría ser por diversas causas (medicaciones, síndrome nefrótico, o hipotiroidismo) que se deben investigar y tratar adecuadamente. El riesgo de ECV a 10 años en pacientes con IRC es al menos de un 20%, por lo que se recomienda aplicar los objetivos de la NCEP ATP-III más exigentes en cuanto a la reducción de lípidos. En el caso particular de la IRC en estadio 5 (CICr <15 ml/min o en diálisis) las guías K/DOQI especifican las siguientes recomendaciones:

- Si las concentraciones de triglicéridos en ayunas son  $\geq 500$  mg/dl (5.65 mmol/L) y no pueden ser controladas eliminando la causa subyacente y/o con dieta y ejercicio, se recomienda la utilización de un fibrato (B-III).
- Si las concentraciones de colesterol LDL son  $>100$  mg/dl (2.59 mmol/L), se deben utilizar estatinas para reducir el LDL a  $<100$  mg/dl ( $<2.59$  mmol/L) (B-II).
- Si las concentraciones de colesterol LDL son  $<100$  mg/dl ( $<2.59$  mmol/L), los triglicéridos en ayunas  $\geq 200$  mg/dl ( $\geq 2.26$  mmol/L), y el colesterol no-HDL (colesterol total menos HDL)  $\geq 130$  mg/dl ( $\geq 3.36$  mmol/L), se debe considerar tratamiento farmacológico para reducir el colesterol no-HDL a  $<130$  mg/dl ( $<3.36$  mmol/L) (B-III).

Además de las recomendaciones sobre objetivos terapéuticos e indicación de tratamiento hipolipemiente es importante conocer los ajustes de dosis y las interacciones más relevantes de los fármacos. Los fibratos se deben emplear con precaución en pacientes con insuficiencia renal y cuando se usen se recomienda ajustar la dosis a la función renal, reducir el ejercicio físico y evitar la combinación con estatinas para reducir el riesgo de miositis y rabdomiolisis<sup>165</sup>. Los quelantes de las sales biliares deben administrarse separados en el tiempo de la ciclosporina y se deben evitar si existe hipertrigliceridemia, muy frecuente en pacientes en hemodiálisis<sup>165</sup>. Un tercio del ácido nicotínico se elimina por el riñón, por lo que en los pacientes con CICr  $<15$  ml/min se recomienda reducir la dosis un 50%<sup>166</sup>. En cuanto al uso de estatinas es especialmente importante el ajuste de dosis, ya que el factor predictor más importante de miositis y rabdomiolisis son las concentraciones plasmáticas altas del fármaco. Excepto la pravastatina, todas las estatinas se metabolizan por el complejo enzimático del citocromo P450 (CYP), especialmente la isoenzima CYP3A4 por la que se metabolizan atorvastatina, lovastatina, y simvastatina, lo que da lugar a una serie de interacciones con otras medicaciones que se usan habitualmente en estos pacientes (ciclosporina A, tacrolimus, antifúngicos azólicos, macrólidos, fibratos, derivados del ácido nicotínico, IPs, y warfarina). La fluvastatina, en cambio, se metaboliza por la vía del CYP2C9, y las interacciones son menores.

Las estatinas se eliminan fundamentalmente por metabolismo hepático, excepto la pravastatina cuya eliminación urinaria alcanza un 20-60%<sup>164</sup> y la lovastatina un 30%<sup>165</sup>. Todas las estatinas se unen fuertemente a proteínas ( $>90\%$ ), excepto la pravastatina que se estima

en un 50%. La atorvastatina tiene una eliminación renal mínima (<2%) y en general no se recomienda ajuste de dosis <sup>167</sup>. Los pocos estudios realizados no indican que exista la necesidad de realizar ajustes de dosis de las estatinas en pacientes con insuficiencia renal, pero las compañías farmacéuticas que las comercializan recomiendan iniciar el tratamiento con dosis bajas en esta situación y aumentar las dosis con precaución, ya que en la insuficiencia renal tanto la función del complejo CYP como la unión a proteínas pueden estar alteradas, y es frecuente la coadministración de múltiples tratamientos. Se recomienda monitorizar los niveles de creatinina y de las enzimas hepáticas para controlar la toxicidad. Estas recomendaciones son especialmente importantes si el paciente toma ciclosporina y/o tacrolimus, con los que pueden interactuar a nivel del CYP-450 <sup>168</sup>. Algunos estudios han evaluado la seguridad del uso de las estatinas y de la ezetimiba en situaciones especiales. En pacientes trasplantados renales existen evidencias de que la fluvastatina es segura <sup>169</sup> y la ezetimiba combinada con simvastatina demostró que era segura en pacientes con IRC <sup>170</sup>. En trasplantados renales la ciclosporina aumentó 3-4 veces el área bajo la curva de ezetimiba <sup>171</sup>.

Insulina e hipoglucemiantes orales. Existe cierta controversia sobre qué insulina utilizar en caso de IRC; algunos expertos recomiendan no utilizar preparados de larga duración mientras que otros lo aconsejarían <sup>172,173</sup>. En los pacientes con IRC existen dos factores importantes a considerar en relación con el tratamiento insulínico, el menor aclaramiento de insulina y un aumento de las necesidades, que obligan a ser cuidadoso con las dosis de insulina y a realizar controles muy frecuentes de la glucemia.

La metformina se elimina sin metabolizar prácticamente en su totalidad por vía urinaria, de manera que la concentración máxima y la vida media aumentan a medida que disminuye el ClCr, por lo que se debe usar con suma precaución en pacientes con IRC, comenzando con dosis bajas y vigilando estrechamente la respuesta del paciente y la tolerancia ante los incrementos. De especial relevancia es el mayor riesgo de acidosis láctica en estos pacientes, sobre todo si concurren otros factores de riesgo, como infarto agudo de miocardio, edad avanzada, infección severa, insuficiencia respiratoria, y enfermedad hepática. No se recomienda su utilización en varones con Cr >1.5 mg/dL ni en mujeres con Cr > 1.4 mg/dL <sup>174</sup>.

El aclaramiento de las sulfonilureas y sus metabolitos se realiza fundamentalmente por vía renal, y se han descrito episodios severos y prolongados de hipoglucemia en pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis <sup>175</sup>, por lo que en pacientes con estadios de IRC de 3-5 (ClCr <60 ml/min) deben ser evitadas. Una sulfonilurea de segunda generación, la glipizida, se puede usar con seguridad en pacientes con IRC ya que sus metabolitos son inactivos y existe poco riesgo de desarrollo de hipoglucemia <sup>176</sup>.



Las tiazolidinedionas se metabolizan por vía hepática y se ha demostrado que son efectivas en pacientes con IRC, incluidos los tratados con hemodiálisis<sup>177-180</sup> y los sometidos a trasplante renal<sup>180</sup>, y no se asocian con un mayor riesgo de hipoglucemia.

#### **4. Fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial**

Los fármacos antihipertensivos de elección en los pacientes con IRC son aquellos que bloquean el sistema renina angiotensina, aunque en muchos pacientes con IRC e HTA puede ser necesario utilizar también diuréticos y calcio antagonistas<sup>181</sup>. Debe recordarse que en los pacientes con infección por el VIH, los calcioantagonistas deben usarse con precaución debido a las potenciales interacciones con los IP con riesgo de hipotensión y alteraciones de la conducción<sup>182</sup>. Los diuréticos tiazídicos deben evitarse si la creatinina sérica es mayor de 2.5 mg/dL o si el ClCr es menor de 30 mL/min. Los diuréticos de asa se utilizan a menudo en pacientes con IRC e HTA no complicada. Se deben evitar los diuréticos ahorradores de potasio en pacientes con IRC severa o enfermedad renal crónica terminal, por el riesgo de hiperpotasemia<sup>181</sup>.

Los IECA y los ARA-2 pueden producir una disminución de la filtración glomerular y un aumento de la creatinina, especialmente si se combinan con diuréticos o antiinflamatorios no esteroideos, en situación de insuficiencia cardiaca congestiva o si se utilizan a dosis altas. Se recomienda la suspensión del fármaco si la Cr sérica aumenta un 30% o si el potasio sérico alcanza los 5.6 mEq/L<sup>181</sup>. Los betabloqueantes hidrofílicos, el succinato de metoprolol, propanolol, labetalol, los calciantagonistas, la clonidina y los alfa-bloqueantes no precisan ajuste de dosis<sup>181</sup>.

#### **5. Antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos**

El uso de AINEs se asocia con un riesgo tres veces mayor de desarrollar FRA. Además, pueden producir nefritis intersticial e IRC. La disminución de la excreción de potasio puede desencadenar una hiperpotasemia y la reducción de la excreción de sodio edema periférico, HTA y empeorar una insuficiencia cardiaca. El uso ocasional y limitado se tolera bien si el paciente está bien hidratado, no tiene procesos concomitantes (fallo cardiaco, diabetes 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>178</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 IRC en estadios 4 ó 5 (ClCr <30 ml/min)<sup>181</sup>.



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

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

## Reference List

1. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, Klotman ME, Winston JA, Klotman PE: Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV+ end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(8):2412-2420.  
Ref ID: 1
2. Rao TK, Friedman EA, Nicastrì AD: The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1987;316(17):1062-1068.  
Ref ID: 2
3. Szczech LA, Hoover DR, Feldman JG, Cohen MH, Gange SJ, Gooze L, Rubin NR, Young MA, Cai X, Shi Q, Gao W, Anastos K: Association between renal disease and outcomes among HIV-infected women receiving or not receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39(8):1199-1206.  
Ref ID: 3
4. Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, Fishbein DA, Barash I, Cohen AJ, Klotman ME, Klotman PE: Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS* 2007;21(15):2101-2103.  
Ref ID: 4
5. Mocroft A, Kirk O, Gatell J, Reiss P, Gargalianos P, Zilmer K, Beniowski M, Viard JP, Staszewski S, Lundgren JD: Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS* 2007;21(9):1119-1127.  
Ref ID: 5
6. Szczech LA, Gange SJ, van der HC, Bartlett JA, Young M, Cohen MH, Anastos K, Klassen PS, Svetkey LP: Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection. *Kidney Int* 2002;61(1):195-202.  
Ref ID: 6
7. Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, Canchola JA, van der HC, Sidney S, Wohl D, Shlipak MG: Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS* 2007;21(8):1003-1009.  
Ref ID: 7
8. 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):561-565.  
Ref ID: 8
9. Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ, Jr., Szczech LA, Finn WF: Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int* 2005;67(4):1526-1531.  
Ref ID: 9
10. Selik RM, Byers RH, Jr., Dworkin MS: Trends in diseases reported on U.S. death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;29(4):378-387.  
Ref ID: 10
11. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, Chmiel JS, Wood KC, Brooks JT, Holmberg SD: Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(1):27-34.  
Ref ID: 11

12. Lucas GM, Mehta SH, Atta MG, Kirk GD, Galai N, Vlahov D, Moore RD: End-stage renal disease and chronic kidney disease in a cohort of African-American HIV-infected and at-risk HIV-seronegative participants followed between 1988 and 2004. *AIDS* 2007;21(18):2435-2443.  
Ref ID: 12
13. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G: National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139(2):137-147.  
Ref ID: 13
14. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.  
Ref ID: 14
15. Shahinian V, Rajaraman S, Borucki M, Grady J, Hollander WM, Ahuja TS: Prevalence of HIV-associated nephropathy in autopsies of HIV-infected patients. *Am J Kidney Dis* 2000;35(5):884-888.  
Ref ID: 15
16. Izzedine H, Baumelou A, Deray G: Acute renal failure in HIV patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(10):2757-2762.  
Ref ID: 16
17. Gardner LI, Holmberg SD, Williamson JM, Szczech LA, Carpenter CC, Rompalo AM, Schuman P, Klein RS: Development of proteinuria or elevated serum creatinine and mortality in HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32(2):203-209.  
Ref ID: 17
18. Roling J, Schmid H, Fischereeder M, Draenert R, Goebel FD: HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 2006;42(10):1488-1495.  
Ref ID: 18
19. Brown TT, Cole SR, Li X, Kingsley LA, Palella FJ, Riddler SA, Visscher BR, Margolick JB, Dobs AS: Antiretroviral therapy and the prevalence and incidence of diabetes mellitus in the multicenter AIDS cohort study. *Arch Intern Med* 2005;165(10):1179-1184.  
Ref ID: 19
20. Seaberg EC, Munoz A, Lu M, Detels R, Margolick JB, Riddler SA, Williams CM, Phair JP: Association between highly active antiretroviral therapy and hypertension in a large cohort of men followed from 1984 to 2003. *AIDS* 2005;19(9):953-960.  
Ref ID: 20
21. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G: Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005;45(5):804-817.  
Ref ID: 21
22. Franceschini N, Napravnik S, Finn WF, Szczech LA, Eron JJ, Jr.: Immunosuppression, hepatitis C infection, and acute renal failure in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42(3):368-372.  
Ref ID: 23
23. Heffelfinger J, Hanson D, Voetsch A, McNaghten A, Sullivan P: Renal Impairment Associated with the Use of Tenofovir. 13th Conference On Retroviruses and Oportunistic Infections; 2006. Abstract 779  
Ref ID: 22

24. 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.  
Ref ID: 24
25. Sorli ML, Guelar A, Montero M, Gonzalez A, Rodriguez E, Knobel H: Chronic kidney disease prevalence and risk factors among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;48(4):506-508.  
Ref ID: 25
26. Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S: Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci* 2008;335(2):89-94.  
Ref ID: 26
27. Cheng JT, Anderson HL, Jr., Markowitz GS, Appel GB, Pogue VA, D'Agati VD: Hepatitis C virus-associated glomerular disease in patients with human immunodeficiency virus coinfection. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(7):1566-1574.  
Ref ID: 27
28. Herman ES, Klotman PE: HIV-associated nephropathy: Epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Semin Nephrol* 2003;23(2):200-208.  
Ref ID: 28
29. Humphreys MH: Human immunodeficiency virus-associated glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1995;48(2):311-320.  
Ref ID: 29
30. D'Agati V, Appel GB: HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1997;8(1):138-152.  
Ref ID: 30
31. Glasscock RJ, Cohen AH, Danovitch G, Parsa KP: Human immunodeficiency virus (HIV) infection and the kidney. *Ann Intern Med* 1990;112(1):35-49.  
Ref ID: 31
32. Laradi A, Mallet A, Beaufile H, Allouache M, Martinez F: HIV-associated nephropathy: outcome and prognosis factors. *Groupe d' Etudes Nephrologiques d'Ile de France. J Am Soc Nephrol* 1998;9(12):2327-2335.  
Ref ID: 32
33. D'Agati V, Appel GB: Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. *Semin Nephrol* 1998;18(4):406-421.  
Ref ID: 33
34. 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.  
Ref ID: 35
35. Lucas GM, Eustace JA, Sozio S, Mentari EK, Appiah KA, Moore RD: Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS* 2004;18(3):541-546.  
Ref ID: 37
36. Wali RK, Drachenberg CI, Papadimitriou JC, Keay S, Ramos E: HIV-1-associated nephropathy and response to highly-active antiretroviral therapy. *Lancet* 1998;352(9130):783-784.  
Ref ID: 38

37. Atta MG, Gallant JE, Rahman MH, Nagajothi N, Racusen LC, Scheel PJ, Fine DM: Antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(10):2809-2813.  
Ref ID: 40
38. Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB, Visintainer P, Sivak SL: Long-term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 2003;64(4):1462-1471.  
Ref ID: 41
39. Smith MC, Pawar R, Carey JT, Graham RC, Jr., Jacobs GH, Menon A, Salata RA, Seliga R, Kalayjian RC: Effect of corticosteroid therapy on human immunodeficiency virus-associated nephropathy. *Am J Med* 1994;97(2):145-151.  
Ref ID: 42
40. Nochy D, Glotz D, Dosquet P, Pruna A, Guettier C, Weiss L, Hinglais N, Idatte JM, Mery JP, Kazatchkine M, .: Renal disease associated with HIV infection: a multicentric study of 60 patients from Paris hospitals. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(1):11-19.  
Ref ID: 43
41. Gutierrez E, Morales E, Gutierrez ME, Manzanares MJ, Rosello G, Merida E, Praga M: [Glomerulopathies associated to HIV infection: a Spanish perspective]. *Nefrologia* 2007;27(4):439-447.  
Ref ID: 44
42. Morales E, Alegre R, Herrero JC, Morales JM, Ortuno T, Praga M: Hepatitis-C-virus-associated cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis in patients infected by HIV. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12(9):1980-1984.  
Ref ID: 45
43. Kamar N, Rostaing L, Alric L: Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int* 2006;69(3):436-439.  
Ref ID: 46
44. Masia-Canuto M, Bernal-Morell E, Gutierrez-Rodero F: [Lipid alterations and cardiovascular risk associated with antiretroviral therapy]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24(10):637-648.  
Ref ID: 47
45. Szczech LA, Gupta SK, Habash R, Guasch A, Kalayjian R, Appel R, Fields TA, Svetkey LP, Flanagan KH, Klotman PE, Winston JA: The clinical epidemiology and course of the spectrum of renal diseases associated with HIV infection. *Kidney Int* 2004;66(3):1145-1152.  
Ref ID: 48
46. Weiner NJ, Goodman JW, Kimmel PL: The HIV-associated renal diseases: current insight into pathogenesis and treatment. *Kidney Int* 2003;63(5):1618-1631.  
Ref ID: 49
47. Alpers CE: Light at the end of the TUNEL: HIV-associated thrombotic microangiopathy. *Kidney Int* 2003;63(1):385-396.  
Ref ID: 50
48. Gadallah MF, el-Shahawy MA, Campese VM, Todd JR, King JW: Disparate prognosis of thrombotic microangiopathy in HIV-infected patients with and without AIDS. *Am J Nephrol* 1996;16(5):446-450.  
Ref ID: 51
49. Peraldi MN, Maslo C, Akposso K, Mougnot B, Rondeau E, Sraer JD: Acute renal failure in the course of HIV infection: a single-institution retrospective study of ninety-

- two patients and sixty renal biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(6):1578-1585.  
Ref ID: 52
50. Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Schmidt A, Birkebak T, Agy MB, Hu SL, Morton WR, Anderson DM, Alpers CE: Thrombotic microangiopathy in the HIV-2-infected macaque. *Am J Pathol* 1999;155(2):649-661.  
Ref ID: 53
51. Gerntholtz TE, Goetsch SJ, Katz I: HIV-related nephropathy: a South African perspective. *Kidney Int* 2006;69(10):1885-1891.  
Ref ID: 54
52. Morales E, Gutierrez-Solis E, Gutierrez E, Gonzalez R, Martinez MA, Praga M: Malignant hypertension in HIV-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(12):3901-3907.  
Ref ID: 188
53. Clarke BL, Wynne AG, Wilson DM, Fitzpatrick LA: Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43(4):479-490.  
Ref ID: 55
54. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G: Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis* 2003;41(2):292-309.  
Ref ID: 56
55. Gupta SK: Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient Care STDS* 2008;22(2):99-103.  
Ref ID: 57
56. James CW, Steinhaus MC, Szabo S, Dressier RM: Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004;24(3):415-418.  
Ref ID: 58
57. Nelson M, Azwa A, Sokwala A, Harania RS, Stebbing J: Fanconi syndrome and lactic acidosis associated with stavudine and lamivudine therapy. *AIDS* 2008;22(11):1374-1376.  
Ref ID: 59
58. D'Ythurbide G, Goujard C, Mechai F, Blanc A, Charpentier B, Snanoudj R: Fanconi syndrome and nephrogenic diabetes insipidus associated with didanosine therapy in HIV infection: a case report and literature review. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(12):3656-3659.  
Ref ID: 60
59. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, Lazzarin A, Schewe K, Lange J, Wyatt C, Curtis S, Chen SS, Smith S, Bischofberger N, Rooney JF: The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007;21(10):1273-1281.  
Ref ID: 61
60. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, Witt M, Diamond C, Haubrich R, Louie S: Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008;197(1):102-108.  
Ref ID: 62
61. Wai H, Katsivas T, Ballard C, Barber E, Mathews C. Risk Factors for Tenofovir-associated Nephrotoxicity Identified in an HIV Clinic Cohort. 14 Th Conference On

Retroviruses and Opportunistic Infections; 2008. Abstract 833.  
Ref ID: 63

62. Crane HM, Kestenbaum B, Harrington RD, Kitahata MM: Amprenavir and didanosine are associated with declining kidney function among patients receiving tenofovir. *AIDS* 2007;21(11):1431-1439.  
Ref ID: 64
63. Masia M, Gutierrez F, Padilla S, Ramos JM, Pascual J: Severe toxicity associated with the combination of tenofovir and didanosine: case report and review. *Int J STD AIDS* 2005;16(9):646-648.  
Ref ID: 65
64. Kiser JJ, Carten ML, Aquilante CL, Anderson PL, Wolfe P, King TM, Delahunty T, Bushman LR, Fletcher CV: The effect of lopinavir/ritonavir on the renal clearance of tenofovir in HIV-infected patients. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83(2):265-272.  
Ref ID: 66
65. Izzedine H, Hulot JS, Villard E, Goyenvallé C, Dominguez S, Ghosn J, Valantin MA, Lechat P, Deray AG: Association between ABCC2 gene haplotypes and tenofovir-induced proximal tubulopathy. *J Infect Dis* 2006;194(11):1481-1491.  
Ref ID: 67
66. 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.  
Ref ID: 68
67. Rodriguez Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Morello J, González-Pardo G, Cuenca L, Khoo S, Back D, Owen A: Predictors of Kidney Tubulopathy in HIV Patients Treated with Tenofovir: A Pharmacogenetic Study. 16 TH Conference On Retroviruses and Opportunistic Infections; 2009. Abstract 37  
Ref ID: 189
68. Wools-Kaloustian K, Gupta SK, Muloma E, Owino-Ong'or W, Sidle J, Aubrey RW, Shen J, Kipruto K, Zwickl BE, Goldman M: Renal disease in an antiretroviral-naive HIV-infected outpatient population in Western Kenya. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(8):2208-2212.  
Ref ID: 69
69. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16(1):31-41. Ref ID: 70
70. 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(6):461-470.  
Ref ID: 71
71. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van LF: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;145(4):247-254.  
Ref ID: 72
72. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and



Prevention. Hypertension 2003;42(5):1050-1065.  
Ref ID: 73

73. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-1305.  
Ref ID: 74
74. Coresh J, Astor B, Sarnak MJ: Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13(1):73-81.  
Ref ID: 75
75. Day SL, Leake Date HA, Bannister A, Hankins M, Fisher M: Serum hypophosphatemia in tenofovir disoproxil fumarate recipients is multifactorial in origin, questioning the utility of its monitoring in clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38(3):301-304.  
Ref ID: 76
76. Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983;309(25):1543-1546.  
Ref ID: 77
77. Amanzadeh J, Reilly RF, Jr.: Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2(3):136-148.  
Ref ID: 78
78. Isnard BC, Du Montcel ST, Fonfrede M, Jaudon MC, Thibault V, Carcelain G, Valantin MA, Izzedine H, Servais A, Katlama C, Deray G: Changing electrolyte and acido-basic profile in HIV-infected patients in the HAART era. *Nephron Physiol* 2006;103(3):131-138.  
Ref ID: 79
79. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004;164(6):659-663.  
Ref ID: 81
80. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de ZD, Shahinfar S, Toto R, Levey AS: Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(4):244-252.  
Ref ID: 83
81. 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.  
Ref ID: 187
82. 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.  
Ref ID: 84
83. Jones-Burton C, Seliger SL, Scherer RW, Mishra SI, Vessal G, Brown J, Weir MR, Fink JC: Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol* 2007;27(4):342-351.  
Ref ID: 85
84. Maschio G, Alberti D, Janin G, Locatelli F, Mann JF, Motolese M, Ponticelli C, Ritz E, Zucchelli P: Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med*



1996;334(15):939-945.  
Ref ID: 86

85. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997;349(9069):1857-1863.  
Ref ID: 87
86. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de ZD, Lau J, Levey AS: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001;135(2):73-87.  
Ref ID: 88
87. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD: Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48(1):8-20.  
Ref ID: 89
88. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9352):117-124.  
Ref ID: 90
89. Sociedad Española de Nefrología. Guías sobre enfermedades víricas en hemodiálisis. 2008. Ref Type: Generic  
Ref ID: 101
90. Mandayam S, Ahuja TS: Dialyzing a patient with human immunodeficiency virus infection: what a nephrologist needs to know. *Am J Nephrol* 2004;24(5):511-521.  
Ref ID: 92
91. Section VI. Haemodialysis-associated infection. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 7:72-87.  
Ref ID: 93
92. Tourret J, Tostivint I, Du Montcel ST, Bragg-Gresham J, Karie S, Vigneau C, Guiard-Schmid JB, Deray G, Bagnis CI: Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(6):1241-1247.  
Ref ID: 94
93. Roland ME, Barin B, Carlson L, Frassetto LA, Terrault NA, Hirose R, Freise CE, Benet LZ, Ascher NL, Roberts JP, Murphy B, Keller MJ, Olthoff KM, Blumberg EA, Brayman KL, Bartlett ST, Davis CE, McCune JM, Brecht BM, Stablein DM, Stock PG: HIV-infected liver and kidney transplant recipients: 1- and 3-year outcomes. *Am J Transplant* 2008;8(2):355-365.  
Ref ID: 95
94. Mazuecos A, Pascual J, Gomez E, Sola E, Cofan F, Lopez F, Puig-Hooper CE, Baltar JM, Gonzalez-Molina M, Oppenheimer F, Marcen R, Rivero M: [Renal transplantation in HIV-infected patients in Spain]. *Nefrologia* 2006;26(1):113-120.  
Ref ID: 96
95. Eggers PW, Kimmel PL: Is there an epidemic of HIV Infection in the US ESRD program? *J Am Soc Nephrol* 2004;15(9):2477-2485.  
Ref ID: 97

96. Sociedad Española de Nefrología. Dialisis y Trasplante 2007. Informe preliminar. Registro Español de Enfermos Renales. 2008. Ref Type: Generic Ref ID: 91
97. Trullas JC, Barril G, Cofan F, Moreno A, Cases A, Fernandez-Lucas M, Martinez-Ara J, Ceballos M, Garcia-de-Diego J, Muniz ML, Molina J, Martinez-Castelao A, Gonzalez-Garcia J, Miro JM: Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. AIDS Res Hum Retroviruses 2008;24(10):1229-1235. Ref ID: 98
98. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, Tashima KT, Roland M, Franceschini N, Palella FJ, Lennox JL, Klotman PE, Nachman SA, Hall SD, Szczech LA: 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(11):1559-1585. Ref ID: 99
99. Rivera GM, Merino Rivas JL, arcon Garcelan MC, Galeano AC, Manuel O, Teruel Briones JL, Marcen LR, Ortuno MJ: [Outcome of HIV-infected patients of peritoneal dialysis: experience in a center and literature review]. Nefrologia 2008;28(5):505-510. Ref ID: 149
100. Lucas C, Carrera F, Jorge C, Boquinhass H, Pais MJ: Effectiveness of weekly darbepoetin alfa in the treatment of anaemia of HIV-infected haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2006;21(11):3202-3206. Ref ID: 102
101. Oberai PC, Dalal D, Zhang L, Wang C, Eustace J, Parekh RS: Incidence of atherosclerotic cardiovascular disease among HIV patients receiving dialysis. Am J Kidney Dis 2006;47(5):848-855. Ref ID: 103
102. Barril G, Trullas JC, Gonzalez-Parra E, Moreno A, Bergada E, Jofre R, Martinez-Ara J, de SP, Oliver JA, Arrieta J, Miro JM: [Prevalence of HIV-1-infection in dialysis units in Spain and potential candidates for renal transplantation: results of a Spanish survey.]. Enferm Infec Microbiol Clin 2005;23(6):335-339. Ref ID: 104
103. [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 Infec Microbiol Clin 2008;26(7):437-464. Ref ID: 105
104. Trullas JC, Miro JM, Barril G, Ros S, Burgos FJ, Moreno A, Mazuecos A, varez-Vijande R, Oppenheimer F, Carmen SM, Blanco JL, Tuset M, Torre-Cisneros J, Polo R, Gonzalez J: [Renal transplantation in patients with HIV infection.]. Enferm Infec Microbiol Clin 2005;23(6):363-374. Ref ID: 106
105. Miro JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, Vidal E, Rivero A, Gonzalez J, Lumberras C, Iribarren JA, Fortun J, Rimola A, Rafecas A, Barril G, Crespo M, Colom J, Vilardell J, Salvador JA, Polo R, Garrido G, Chamorro L, Miranda B: [GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005).]. Enferm Infec Microbiol Clin 2005;23(6):353-362. Ref ID: 107

106. Kuo PC, Stock PG: Transplantation in the HIV+ patient. *Am J Transplant* 2001;1(1):13-17.  
Ref ID: 108
107. Roland ME, Stock PG: Review of solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *Transplantation* 2003;75(4):425-429. Ref ID: 109
108. Abbott KC, Swanson SJ, Agodoa LY, Kimmel PL: Human immunodeficiency virus infection and kidney transplantation in the era of highly active antiretroviral therapy and modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1633-1639.  
Ref ID: 110
109. Qiu J, Terasaki PI, Waki K, Cai J, Gjertson DW: HIV-positive renal recipients can achieve survival rates similar to those of HIV-negative patients. *Transplantation* 2006;81(12):1658-1661.  
Ref ID: 111
110. Frassetto LA, Browne M, Cheng A, Wolfe AR, Roland ME, Stock PG, Carlson L, Benet LZ: Immunosuppressant pharmacokinetics and dosing modifications in HIV-1 infected liver and kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7(12):2816-2820.  
Ref ID: 112
111. Steinman TI, Becker BN, Frost AE, Olthoff KM, Smart FW, Suki WN, Wilkinson AH: Guidelines for the referral and management of patients eligible for solid organ transplantation. *Transplantation* 2001;71(9):1189-1204. Ref ID: 113
112. Bhagani S, Sweny P, Brook G: Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Med* 2006;7(3):133-139.  
Ref ID: 114
113. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis JJ: The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997;29(4):608-614.  
Ref ID: 115
114. Gruber SA, Doshi MD, Cincotta E, Brown KL, Singh A, Morawski K, Alangaden G, Chandrasekar P, Losanoff JE, West MS, El-Amm JM: Preliminary experience with renal transplantation in HIV+ recipients: low acute rejection and infection rates. *Transplantation* 2008;86(2):269-274.  
Ref ID: 116
115. 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(4):753-760.  
Ref ID: 117
116. Trullas JC, Cofan F, Cocchi S, Cervera C, Linares L, Agüero F, Oppenheimer F, Moreno A, Campistol JM, Miro JM: Effect of thymoglobulin induction on HIV-infected renal transplant recipients: differences between HIV-positive and HIV-negative patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23(10):1161-1165.  
Ref ID: 118
117. Mitra PK, Tasker PR, Eil MS: Chronic kidney disease. *BMJ* 2007;334(7606):1273.  
Ref ID: 119
118. Szczech LA, Kalayjian R, Rodriguez R, Gupta S, Coladonato J, Winston J: The clinical characteristics and antiretroviral dosing patterns of HIV-infected patients receiving dialysis. *Kidney Int* 2003;63(6):2295-2301.  
Ref ID: 120

119. Zerit, Ficha Técnica (revisada 09/07). 2007.  
RefType: Generic  
Ref ID: 121
120. Grasela DM, Stoltz RR, Barry M, Bone M, Mangold B, O'Grady P, Raymond R, Haworth SJ: Pharmacokinetics of single-dose oral stavudine in subjects with renal impairment and in subjects requiring hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(8):2149-2153. Ref ID: 122
121. Knupp CA, Hak LJ, Coakley DF, Falk RJ, Wagner BE, Raasch RH, van der Horst CM, Kaul S, Barbhaiya RH, Dukes GE: Disposition of didanosine in HIV-seropositive patients with normal renal function or chronic renal failure: influence of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60(5):535-542.  
Ref ID: 123
122. Singlas E, Taburet AM, Borsa LF, Parent de CO, Sobel A, Chauveau P, Viron B, al KR, Poignet JL, Mignon F, .: Didanosine pharmacokinetics in patients with normal and impaired renal function: influence of hemodialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36(7):1519-1524.  
Ref ID: 124
123. Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, Mercie P, Dupon M, Gemain MC, Malvy D, Bernard N, Pellegrin JL, Beylot J: Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2003;36(10):1324-1328.  
Ref ID: 125
124. Videx, Ficha Técnica (Revisada 09/07). 2009.  
RefType: Generic  
Ref ID: 179
125. Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G: An appraisal of antiretroviral drugs in hemodialysis. *Kidney Int* 2001;60(3):821-830.  
Ref ID: 126
126. Izzedine H, Launay-Vacher V, Aymard G, Legrand M, Deray G: Pharmacokinetics of abacavir in HIV-1-infected patients with impaired renal function. *Nephron* 2001;89(1):62-67.  
Ref ID: 180
127. Bohjanen PR, Johnson MD, Szczech LA, Wray DW, Petros WP, Miller CR, Hicks CB: Steady-state pharmacokinetics of lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients with end-stage renal disease receiving chronic dialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2387-2392.  
Ref ID: 127
128. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G: Dosage of lamivudine in a haemodialysis patient. *Nephron* 2000;86(4):553. Ref ID: 128
129. Johnson MA, Verpooten GA, Daniel MJ, Plumb R, Moss J, Van CD, De Broe ME: Single dose pharmacokinetics of lamivudine in subjects with impaired renal function and the effect of haemodialysis. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(1):21-27.  
Ref ID: 129
130. Lamivudina, Ficha Técnica (Revisada 15/09/07). 2007.  
RefType:Generic  
Ref ID: 130

131. Kearney BP, Yale K, Shah J, Zhong L, Flaherty JF: Pharmacokinetics and dosing recommendations of tenofovir disoproxil fumarate in hepatic or renal impairment. Clin Pharmacokinet 2006;45(11):1115-1124.  
Ref ID: 131
132. Izzedine H, Launay-Vacher V, Jullien V, Aymard G, Duvivier C, Deray G: Pharmacokinetics of tenofovir in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2003;18(9):1931-1933.  
Ref ID: 132
133. Tenofovir, Ficha Técnica (Revisada 15/09/07). 2007. RefType: Generic  
Ref ID: 133
134. Bang LM, Scott LJ: Emtricitabine: an antiretroviral agent for HIV infection. Drugs 2003;63(22):2413-2424.  
Ref ID: 134
135. Berns JS, Kasbekar N: Highly active antiretroviral therapy and the kidney: an update on antiretroviral medications for nephrologists. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1(1):117-129.  
Ref ID: 135
136. Smith PF, DiCenzo R, Morse GD: Clinical pharmacokinetics of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Clin Pharmacokinet 2001;40(12):893-905.  
Ref ID: 136
137. Izzedine H, Launay-Vacher V, Aymard G, Legrand M, Deray G: Pharmacokinetic of nevirapine in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2001;16(1):192-193.  
Ref ID: 137
138. Taburet AM, Gerard L, Legrand M, Aymard G, Berthelot JM: Antiretroviral drug removal by haemodialysis. AIDS 2000;14(7):902-903.  
Ref ID: 138
139. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G: Pharmacokinetics of ritonavir and nevirapine in peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant 2001;16(3):643.  
Ref ID: 139
140. Taylor S, Little J, Halifax K, Drake S, Back D: Pharmacokinetics of nelfinavir and nevirapine in a patient with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Antimicrob Chemother 2000;45(5):716-717.  
Ref ID: 140
141. Gill MJ, Ostrop NJ, Fiske WD, Brennan JM: Efavirenz dosing in patients receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. AIDS 2000;14(8):1062-1064.  
Ref ID: 141
142. Izzedine H, Aymard G, Launay-Vacher V, Hamani A, Deray G: Pharmacokinetics of efavirenz in a patient on maintenance haemodialysis. AIDS 2000;14(5):618-619.  
Ref ID: 142
143. 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.  
Ref ID: 143
144. Izzedine H, Aymard G, Hamani A, Launay-Vacher V, Deray G: Indinavir pharmacokinetics in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2000;15(7):1102-1103.  
Ref ID: 144

145. Izzedine H, Launay-Vacher V, Peytavin G, Valantin MA, Deray G: Atazanavir: a novel inhibitor of HIV-protease in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(4):852-853. Ref ID: 145
146. Izzedine H, Launay-Vacher V, Legrand M, Aymard G, Deray G: Pharmacokinetics of ritonavir and saquinavir in a haemodialysis patient. *Nephron* 2001;87(2):186-187. Ref ID: 146
147. Paci-Bonaventure S, Hafi A, Vincent I, Quertainmont Y, Goujard C, Charpentier B, Taburet AM: Lack of removal of nelfinavir during a haemodialysis session in an HIV-1 infected patient with hepatic and renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(3):642-643. Ref ID: 147
148. Armbruster C, Vorbach H, El M, I, Meisl FT, Neumann I: Pharmacokinetics of nelfinavir during haemodialysis in a patient with HIV infection. *AIDS* 2000;14(1):99-101. Ref ID: 148
149. Aptivus, Ficha Técnica (Revisada 25/10/05). 2005. RefType: Generic Ref ID: 150
150. Prezista, Ficha Técnica (Versión 12/02/07). 2007. RefType: Generic Ref ID: 151
151. Patel IH, Zhang X, Nieforth K, Salgo M, Buss N: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and drug interaction potential of enfuvirtide. *Clin Pharmacokinet* 2005;44(2):175-186. Ref ID: 152
152. Leen C, Wat C, Nieforth K: Pharmacokinetics of enfuvirtide in a patient with impaired renal function. *Clin Infect Dis* 2004;39(11):e119-e121. Ref ID: 153
153. Tebas P, Bellos N, Lucasti C, Richmond G, Godofsky E, Patel I, Chiu YY, Evans C, Rowell L, Salgo M: Enfuvirtide does not require dose adjustment in patients with chronic kidney failure: results of a pharmacokinetic study of enfuvirtide in HIV-1-infected patients with impaired kidney function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47(3):342-345. Ref ID: 154
154. Raltegravir, Ficha Técnica (Versión20/12/07). 2007. RefType: Generic Ref ID: 155
155. Effect of severe renal insufficiency on raltegravir (RAL) pharmacokinetics. 47 th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2007. Ref ID: 182
156. DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Cohen C, Hawkins T, Ruane P, Elion R, Farthing C, Zhong L, Cheng AK, McColl D, Kearney BP: Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naive and treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(1):1-5. Ref ID: 156
157. Maraviroc, Ficha Técnica (Versión21/02/08). 2008. RefType: Generic Ref ID: 157

158. Kintzel PE, Dorr RT: Anticancer drug renal toxicity and elimination: dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995;21(1):33-64. Ref ID: 158
159. EMEA 2005. European Public Assessment report on Pegasys (Rev 2). Consultado (16/04/07). 2007. RefType: Generic. Ref ID: 159
160. EMEA 2005. European Public Assessment report on PegIntron (Rev 5). Consultado (16/06/07). 2009. RefType: Generic. Ref ID: 160
161. Copegus, Ficha Técnica (Consultado 04/09/07). 2007. Ref Type: Generic. Ref ID: 181
162. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, Tashima KT, Roland M, Franceschini N, Palella FJ, Lennox JL, Klotman PE, Nachman SA, Hall SD, Szczech LA: 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(11):1559-1585. Ref ID: 161
163. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4 Suppl 3):I-91. Ref ID: 162
164. Nogueira J, Weir M: The unique character of cardiovascular disease in chronic kidney disease and its implications for treatment with lipid-lowering drugs. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(4):766-785. Ref ID: 163
165. Kasiske BL: Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32 (5Suppl3): S142-S156. Ref ID: 164
166. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, Jr., Levin A, Masri B, Parekh R, Wanner C, Wheeler DC, Wilson PW: Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 7:13-53. Ref ID: 165
167. Stern RH, Yang BB, Horton M, Moore S, Abel RB, Olson SC: Renal dysfunction does not alter the pharmacokinetics or LDL-cholesterol reduction of atorvastatin. *J Clin Pharmacol* 1997;37(9):816-819. Ref ID: 166
168. Chen C, Mireles RJ, Campbell SD, Lin J, Mills JB, Xu JJ, Smolarek TA: Differential interaction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coa reductase inhibitors with ABCB1, ABCC2, and OATP1B1. *Drug Metab Dispos* 2005;33(4):537-546. Ref ID: 167
169. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, Gronhagen-Riska C, Madsen S, Neumayer HH, Cole E, Maes B, Ambuhl P, Olsson AG, Hartmann A, Solbu DO, Pedersen TR: Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9374):2024-2031. Ref ID: 168



170. Baigent C, Landry M: Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int Suppl* 2003;(84):S207-S210.  
Ref ID: 169
171. Bergman AJ, Burke J, Larson P, Johnson-Levonas AO, Reyderman L, Statkevich P, Maxwell SE, Kosoglou T, Murphy G, Gottesdiener K, Robson R, Paolini JF: Interaction of single-dose ezetimibe and steady-state cyclosporine in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol* 2006;46(3):328-336.  
Ref ID: 170
172. Snyder RW, Berns JS: Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17(5):365-370.  
Ref ID: 171
173. Rave K, Heise T, Pfutzner A, Heinemann L, Sawicki PT: Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24(5):886-890.  
Ref ID: 172
174. Metformina,FichaTécnica (Versión 06/2001). 2007. Ref Type: GenericRef ID: 183
175. Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CM: Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;35(3):500-505.  
Ref ID: 173
176. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.  
Ref ID: 184
177. Thompson-Culkin K, Zussman B, Miller AK, Freed MI: Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with end-stage renal disease. *J Int Med Res* 2002;30(4):391-399.  
Ref ID: 185
178. Chapelsky MC, Thompson-Culkin K, Miller AK, Sack M, Blum R, Freed MI: Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 2003;43(3):252-259.  
Ref ID: 175
179. Mohideen P, Bornemann M, Sugihara J, Genadio V, Sugihara V, Arakaki R: The metabolic effects of troglitazone in patients with diabetes and end-stage renal disease. *Endocrine* 2005;28(2):181-186.  
Ref ID: 176
180. Villanueva G, Baldwin D: Rosiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 2005;80(10):1402-1405.  
Ref ID: 177
181. Laurie Barclay L and Murata P. Guidelines Drug Dosing Regimens in Chronic Kidney Dise. Use of non Antirretroviral drus. (Revisada 15/09/2007). 2007. Ref Type: Generic  
Ref ID: 186
182. Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Hall S, Grosskopf N, Zolopa AR, Gerber JG: Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78(2):143-153.  
Ref ID: 178



183. Agarwala S, Eley T, Child M, Wang Y, Persson A, Filoramo D: Pharmacokinetics of atazanavir in severely renally impaired subjects including those on hemodialysis [abstract 2]. 8th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; Budapest, 16–18 April 2007.
184. Giguère P, la Porte C, Zhang G, Cameron B: Pharmacokinetics of darunavir, etravirine and raltegravir in an HIV-infected patient on haemodialysis. *AIDS* 2009 Mar 27;23(6):740-2.
185. Iwamoto M, Hanley WD, Petry AS, Friedman EJ, Kost JT, Breidinger SA, Lasseter KC, Robson R, Lunde NM, Wenning LA, Stone JA, Wagner JA: Lack of a clinically important effect of moderate hepatic insufficiency and severe renal insufficiency on raltegravir pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 May;53(5):1747-52.