

Patología renal en el niño infectado por VIH

Pere Soler Palacín

Unitat de Patologia Infecciosa i
Immunodeficiències de Pediatria
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Barcelona

Barcelona, 22 de octubre de 2010

Introducción

- ✓ La afectación renal en el paciente VIH, puede dividirse en 4 grandes grupos:
 1. Nefropatía por VIH (HIVAN).
 2. Disfunción tubular con alteraciones de fluidos y electrolitos y/o fallo renal asociado a infecciones o fármacos nefrotóxicos.
 3. Glomerulopatías immune-mediadas (nefropatía IgA, síndromes lupus-like).
 4. Mesangiopatías trombóticas asociadas a VIH, incluyendo SHU atípico.

Table 1: Common causes of renal failure

Acute renal failure

Drug related nephrotoxicity*

Hemolytic uraemic syndrome

Acute tubular necrosis (toxic/ischemic)

Rhabdomyolysis

Intrarenal and extrarenal obstructive nephropathy

(mostly drug induced)†

HIV associated nephropathy

Acute interstitial nephritis

Membranoproliferative glomerulonephritis‡

Lupus-like glomerulonephritis

IgA nephropathy

Chronic renal failure

HIV associated nephropathy

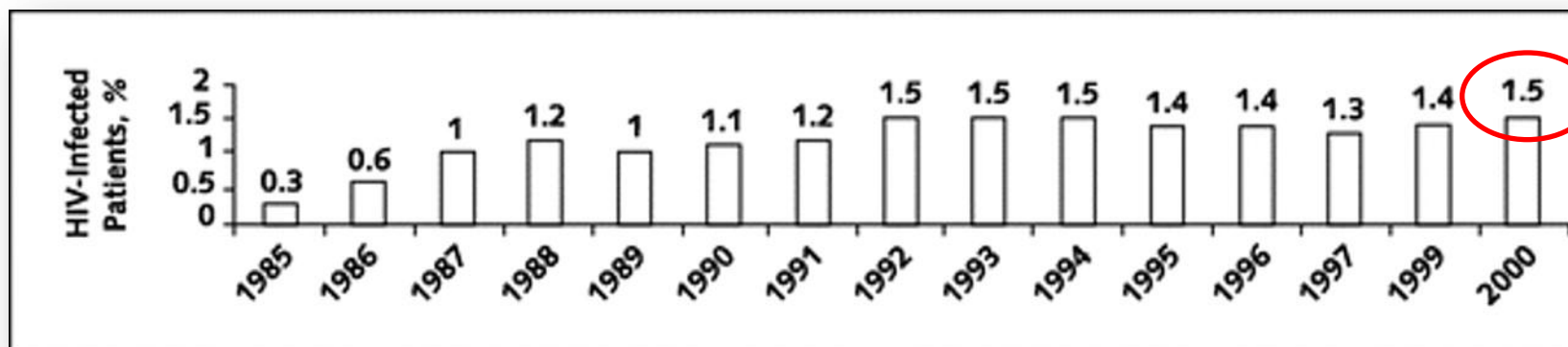
Membranous glomerulonephritis

Membranoproliferative glomerulonephritis

IgA nephropathy

*For example, amphotericin B, foscarnet. †Related to sulphonamides and indinavir. ‡Usually related to hepatitis C or B

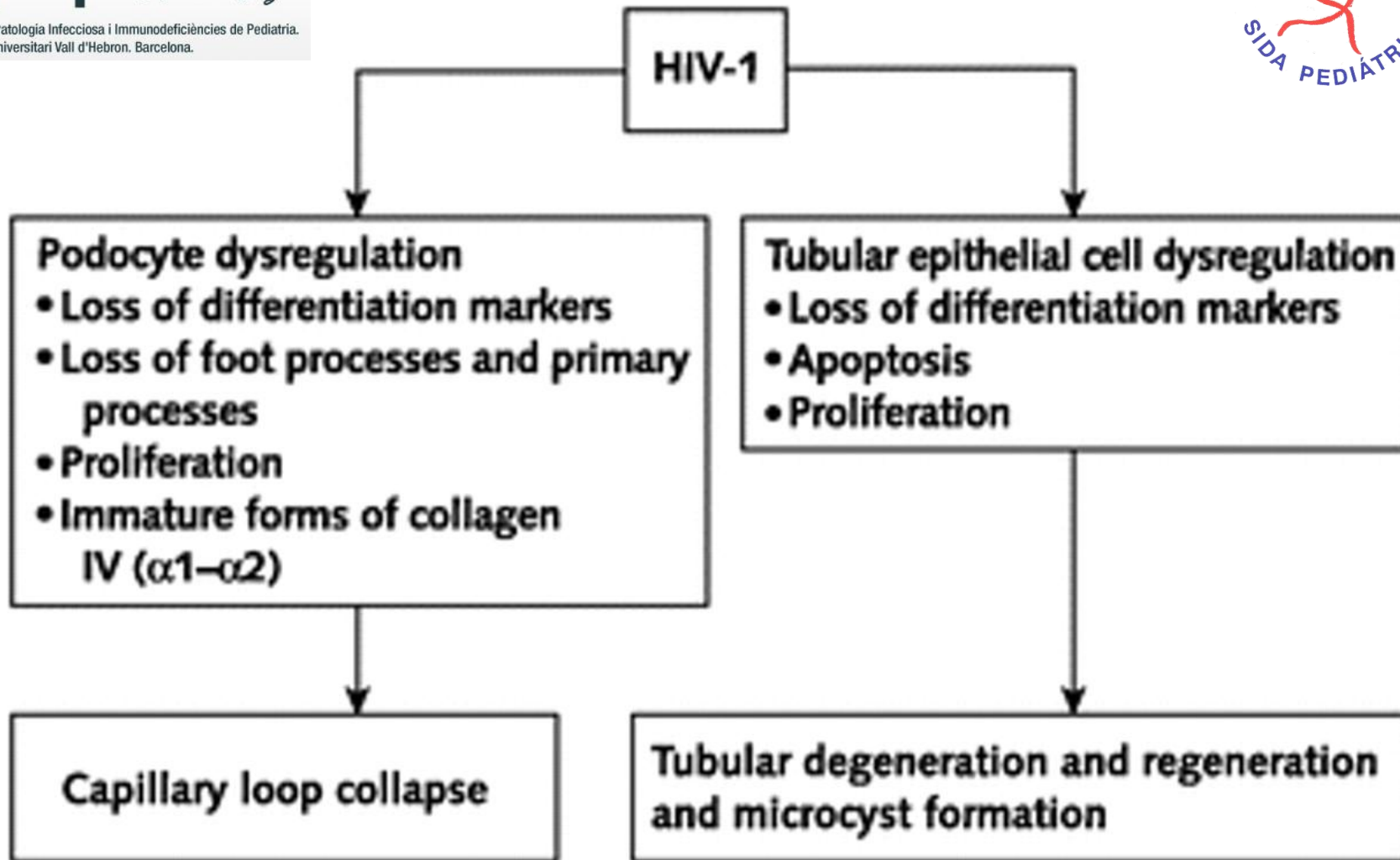
- **Percentage of HIV-infected patients receiving hemodialysis in the U.S. hemodialysis program.**



- Kimmel P L et al. Ann Intern Med 2003;139:214-226

Nefropatía por VIH (HIVAN)

- ✓ Rao TK, Filippone EJ, Nicastri AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK, et al. Associated focal segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. **1984**;310:669-73
- ✓ Pardo V, Aldana M, Colton RM, Fischl MA, Jaffe D, Moskowitz L, et al. Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med. **1984**;101:429-34
- ✓ Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, Zabetakis PM, Rotterdam H, Tapper ML, et al. Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. Clin Nephrol. **1984**;21:197-204



•Kimmel P L et al. Ann Intern Med 2003;139:214-226

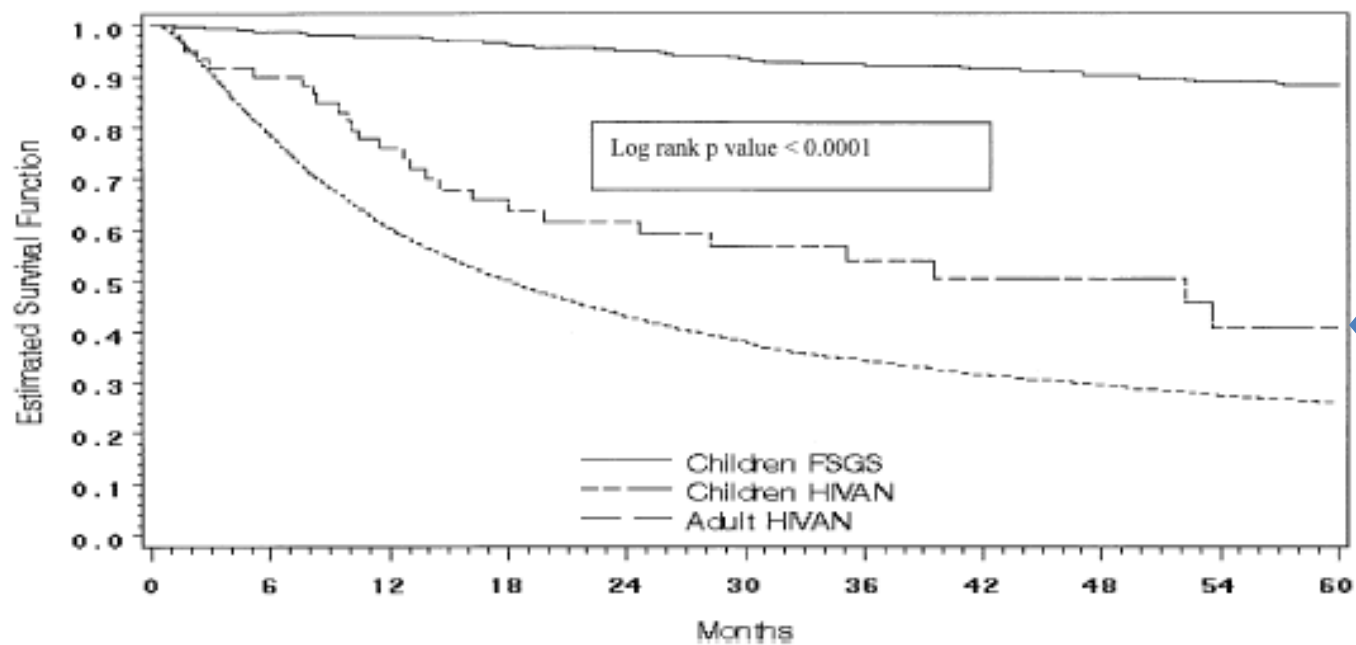
- ✓ Era pre-TARGA → 10-15% niños VIH+.
- ✓ Glomeruloesclerosis focal segmentaria.
- ✓ 60/7732 pacientes con HIVAN eran < 21 años (0.8%).
- ✓ Mayor riesgo en población negra.
- ✓ Marcador de mal pronóstico, pero mejor que en adultos (niñas > niños).

Pediatr Nephrol (2004) 19:808–811
DOI 10.1007/s00467-004-1482-4

BRIEF REPORT

Tejinder S. Ahuja · Kevin C. Abbott · Laura Pack ·
Yong-Fang Kuo

**HIV-associated nephropathy and end-stage renal disease
in children in the United States**



Tratamiento:

- ✓ TARGA.
- ✓ IECAs.
- ✓ Corticoides (prednisona).
- ✓ Tratamiento de las complicaciones y comorbilidades.
- ✓ Diálisis / trasplante renal.

Nefropatía medicamentosa

✓ Tras introducción TARGA:

- Gran aumento supervivencia de pacientes pediátricos VIH.



- Aumento de complicaciones secundarias a mayor exposición a tratamiento ARV, incluyendo afectación renal.

Nefropatía VIH → nefropatía medicamentosa

- ✓ Fármacos AVR más asociados a afectación renal son lopinavir, ritonavir, didanosina y, más recientemente, TDF.

Nefropatía por fármacos

- ✓ Estudio de 6843 pacientes VIH adultos
- ✓ Estimación Filtrado glomerular (Cockcroft-Gault)
- ✓ Incidencia enfermedad renal crónica: 1.05 / 100 personas/año de seguimiento (3.3 %).
- ✓ Asociación con el uso de:
 - Atazanavir
 - Lopinavir/ritonavir
 - **Indinavir**
 - **Tenofovir**

[AIDS](#). 2010 Jul 17;24(11):1667-78.

Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients.

[Mocroft A](#), [Kirk O](#), [Reiss P](#), [De Wit S](#), [Sedlacek D](#), [Beniowski M](#), [Gatell J](#), [Phillips AN](#), [Ledergerber B](#), [Lundgren JD](#); [EuroSIDA Study Group](#).

“Estudio prospectivo de la función renal en pacientes pediátricos que reciben tenofovir (TDF) como parte del tratamiento antiretroviral”

Prospective study of renal function in HIV-infected pediatric patients receiving tenofovir-containing HAART regimens

Pere Soler-Palacín^{a,*}, Susana Melendo^{a,*}, Antoni Noguera-Julian^b,
Claudia Fortuny^b, María L. Navarro^c, María J. Mellado^d,
Lourdes García^e, Sonia Uriona^f, Andrea Martín-Nalda^a
and Concepció Figueras^a

Aims: To describe the impact of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) use on renal function in HIV-infected pediatric patients.

Design: It is a prospective, multicenter study. The setting consisted of five third-level pediatric hospitals in Spain. The study was conducted on patients aged 18 years and younger who had received TDF for at least 6 months. The intervention was based on the study of renal function parameters by urine and serum analyses. The main outcome measures were renal function results following at least 6 months of TDF therapy.

Results: Forty patients were included (32 were white and 26 were diagnosed with AIDS. Median (range) duration of TDF treatment was 77 months (16–143). There were no significant changes in the estimated creatinine clearance. Urine osmolality was abnormal in eight of 37 patients, a decrease in tubular phosphate absorption was documented in 28 of 38 patients, and 33 of 37 patients had proteinuria. A statistically significant decrease in serum phosphate and potassium concentrations was observed during treatment ($P=0.005$ and $P=0.003$, respectively), as well as a significant relationship between final phosphate concentration and tubular phosphate absorption ($P=0.010$). A negative correlation was found between phosphate concentration and time on TDF.

Conclusions: TDF use showed a significant association with renal tubular dysfunction in HIV-infected pediatric patients. Periodic assessment of tubular function may be advisable in the follow-up of this population.

© 2010 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

AIDS 2010, 24:000–000

Keywords: kidney, pediatrics, reverse transcriptase inhibitors, tenofovir disoproxil fumarate, toxicity

Introducción

- ✓ Estudios aleatorizados en el paciente pediátrico avalan la seguridad de TDF.

Sin embargo...

- ✓ Estudios de cohortes pediátricas donde son descritas alteraciones de la función renal en pacientes con TDF como parte de tratamiento ARV.
- ✓ Este año TDF ha recibido **aprobación por FDA** para uso en niños **>12 años** y con peso **> 35 Kg**.

Aunque

- ✓ Uso previo generalizado en niños/adolescentes de nuestro medio (uso compasivo/tratamiento de rescate).

Objetivo del Estudio

- ✓ Describir la presencia de afectación renal en pacientes pediátricos que reciben/recibían TDF como parte de su tratamiento ARV.

Diseño del Estudio

- ✓ **40** pacientes pediátricos en tratamiento con **TDF al menos 6 meses.**
- ✓ Multicéntrico (CoRISpe)
 - 5 hospitales: Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Vall d'Hebron, Hospital Gregorio Marañón, Hospital Mataró, Hospital Carlos III.
- ✓ Prospectivo (2 fases de recogida de datos)
 - Primera: características basales antes de iniciar TDF (*demográficas, función renal, tiempo de TARGA*).
 - Segunda: función renal (glomerular y tubular) (*estudio plasma y orina 24 horas*) , efectos adversos.

Resultados

	Total = 40 pacientes
Mujeres / Hombres	21/19
Mediana de edad	12,5 años (8-17)
Mediana de IMC	20
Categoría clínica : A/B/C	9/13/18
Categoría inmunológica: 1/2/3	7/11/22
Total diagnosticados SIDA	26
Coinfección VHC	6
Enfermedad renal previa	2
Terapia nefrotóxica previa	9
CrCl anormal	2

Resultados

Mediana tiempo **tratamiento TDF: 77 meses** (16-143)

	Pacientes afectados / total pacientes estudiados	Porcentaje sobre total de pacientes (%)
Valores CrCl inferiores a lo normal	4/38	10
Alteración RTP	28/38	74
Proteinuria moderada-grave	33 (23-10)/37	89 (62-27)
Alteración EFNa	1/35	3
Alteración de osmolaridad urinaria (tras prueba concentración)	8/37	22

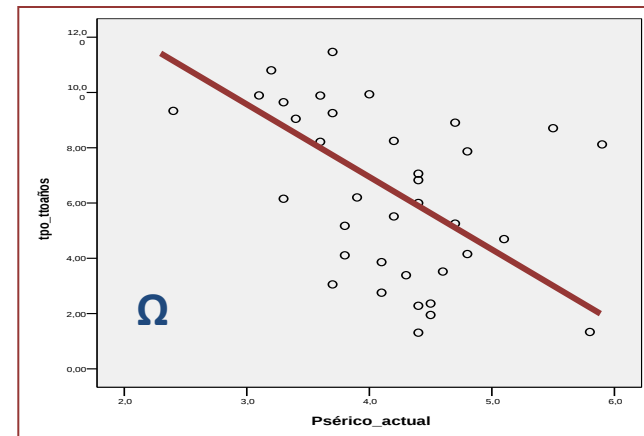
CrCl clearance de creatinina RTP Reabsorción tubular de fósforo, EFNa excreción fraccional de sodio

Resultados

Electrolitos plasmáticos	Media basal (rango)	Media al finalizar (rango)	P (t student)
Potasio (K) plasmático	4,1(3,7-5,0)	3,9 (3-4,7)	0,003
Fósforo (P) Ω plasmático	4,5 (3,1-5,8)	4,1 (2,4-5,9)	0,005
Sodio (Na) plasmático	140 (134-146)	139 (134-144)	0.126

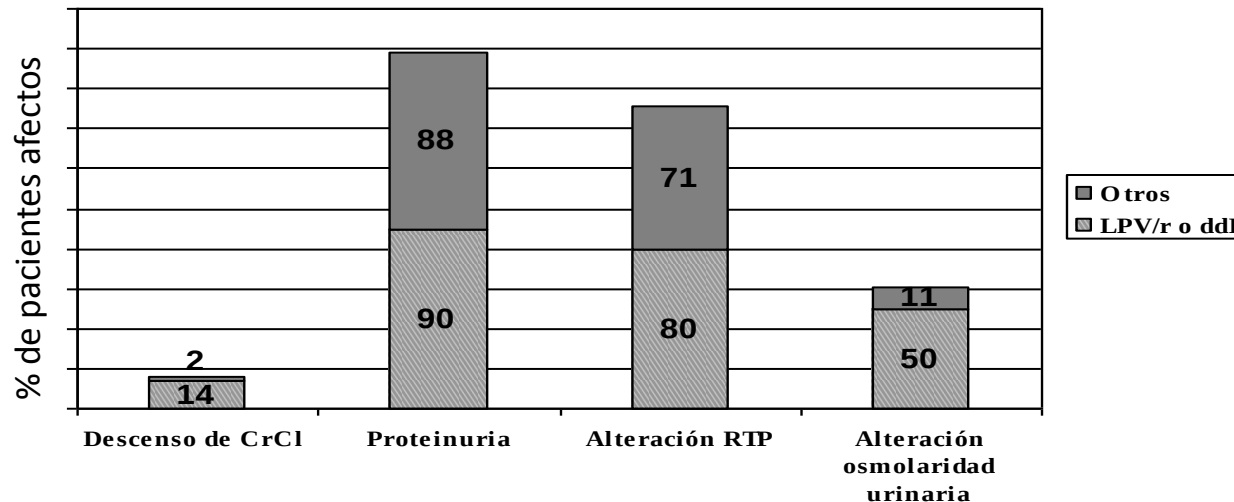
Ω Relación **estadísticamente significativa** entre el descenso de los valores de fósforo plasmático y la alteración de RTP ($p= 0,010$)

Ω Relación **estadísticamente significativa** entre la concentración plasmática de fósforo y el tiempo de tratamiento con TDF ($r= -0.48$, $P= 0.013$).



Resultados

- ✓ **10** de los pacientes recibían también LPV/r o ddI junto a TDF
 - No diferencias significativas en afectación glomerular o tubular respecto a los pacientes que no recibían dichos fármacos.
 - Sin embargo, mayor afectación de osmolaridad urinaria entre estos pacientes (**p= 0,027; RR 8.7**)



Conclusiones

- ✓ El uso de TDF mostró una asociación significativa con la disfunción tubular (> glomerular) en pacientes pediátricos VIH.
- ✓ Es aconsejable un control periódico de la función tubular es aconsejable en el seguimiento de esta población.
- ✓ Son necesarios más estudios para determinar posible relación entre uso de TDF y alteración metabolismo Ca/P y su potencial afectación del metabolismo óseo.

Agradecimientos

✓ Autores:

- S. Melendo, A. Noguera-Julián, C. Fortuny, MJ. Mellado, L. García, M.L. Navarro , S. Uriona, A. Martín-Nalda, C. Figueras.

✓ Colaboradores:

- X. Martínez (H. U. Vall d'Hebron), A. Madrid (H. U. Vall d'Hebron), S. Jiménez de Ory (H. U. Gregorio Marañón).

Seguimiento renal del niño VIH

Recomendaciones
CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS
para el seguimiento del
paciente pediátrico
infectado por el Virus
de la Inmunodeficiencia
Humana (VIH).

Junio de 2009

- ✓ Se realizará evaluación renal al diagnóstico y posteriormente de forma anual o bienal (tira reactiva y estimación de la de tasa filtrado glomerular mediante la fórmula de Schwartz).
- ✓ En caso de recibir ARVs con posible toxicidad renal (tenofovir, indinavir):
 - ✓ la monitorización será semestral
 - ✓ valoración de la función tubular (orina de 24 h), especialmente si se detectan alteraciones en la tira reactiva de orina (proteinuria).

- ✓ En caso de daño renal debe controlarse la tensión arterial de manera estrecha.
- ✓ Se aconseja control conjunto con nefrólogo pediátrico en caso de sospecha de daño renal.
- ✓ Se deberá valorar el ajuste de dosis de aquellos ARVs con metabolismo renal en caso de insuficiencia renal moderada o grave.
- ✓ La infección por VIH no contraindica la diálisis ni el trasplante renal.

Muchas gracias
por su atención

