



Fundación
J. L. Castaño

Para el desarrollo del Laboratorio clínico

CASOS CLÍNICOS DE EDUCACIÓN CONTINUADA

Ed Cont Lab Clín; 29: 49 - 57

SEQC^{ML}

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2016-2017

PACIENTE DE 39 AÑOS VIH POSITIVO QUE PRESENTA LIGERO EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN RENAL.

Nayra Rico Santana

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona.

Esther Fernández Galán.

Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Hospital Clínic de Barcelona.

EXPOSICIÓN DEL CASO

Hombre de 39 años de edad, portador del virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH+) que, tras someterse a analítica de control en agosto de 2015, se observa proteinuria importante sin historia previa de afectación renal.

Anamnesis:

Exfumador, sin antecedentes de enfermedad renal, en 2010 leve cuadro de disuria de dos días de evolución resuelto con tratamiento antibiótico, sin complicaciones. Episodio de palpitaciones en 2012 con electrocardiograma sin alteraciones.

Antecedentes familiares: Padre fallecido a los 75 años por parada cardíaca, fumador.

El paciente es diagnosticado de VIH+ en 2004, desde ese momento, se le realiza seguimiento en el Servicio de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital, donde acude a controles periódicos cada seis meses. En los controles se solicita el recuento celular de linfocitos T CD4 positivos (CD4+) y la carga viral para conocer la evolución de la enfermedad y tomar decisiones terapéuticas.

En 2004 inicia la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) con la combinación de los fármacos Lamivudina, Tenofovir, Lopinavir y Ritonavir.

En Febrero de 2015 se modifica la terapia antirretroviral por el fármaco Stribild (combinación de Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabina, Tenofovir), permitiendo así la simplificación de la posología a una sola toma diaria. Se programan analíticas de control al mes y otra justo antes de la visita a los seis meses.

En agosto de 2015, tras seis meses de tratamiento con Stribild, el paciente acude a la visita programada tras realizar una analítica de control. En la analítica se observa una proteinuria en orina reciente de 811 mg/L (valor de referencia: <100 mg/L). Este hallazgo provoca la sospecha de una posible toxicidad renal de origen farmacológico. En la Tabla 1 se recogen los resultados más relevantes de la analítica.

PERFIL BÁSICO DE ORINA (PBO)	RESULTADOS	V. REFERENCIA
Densidad	1,044 kg/L	(1,002 – 1,035)
PH	6,0	5,0 – 7,5
Hemoglobina	Negativo	
Leucocitos	Positivo (++)	
Nitritos	Negativo	
Albumina	Positivo (+)	
Bilirrubina	Negativo	
Cetona	trazas	
Urobilinogeno	Positivo (+)	
Glucosa	Negativo	
BIOQUÍMICA EN SUERO	RESULTADOS	V. REFERENCIA
Glucosa	131 mg/dL	65 – 110
Creatinina	1,07 mg/dL	0,3 – 1,30
Filtrado Glomerular (CKD-EPI)	86,93 mL/min/1,73 m ²	
Fósforo	2,3 mg/dL	2,3 – 4,3
BIOQUÍMICA EN ORINA RECIENTE	RESULTADOS	V. REFERENCIA
Proteínas	811 mg/L	<100
Coc. Proteínas/Creatinina	172 mg/g	<200

Tabla 1: Analítica tras 6 meses de tratamiento con Stribild.

Tras los resultados positivos para leucocitos y albúmina en el PBO, a la muestra de orina reciente se le realiza un análisis del sedimento urinario. Los resultados se muestran en la Tabla 2:

SEDIMENTO URINARIO	RESULTADOS
Hematíes en sedimento	Negativo
Leucocitos en sedimento	1-5
Cristales de oxalato cálcico dihidratado	Moderados

Tabla 2: Resultados del sedimento urinario.

Ante los resultados obtenidos, al paciente se le programa una nueva analítica 12 días después para confirmar dichos hallazgos. En la nueva analítica se añade un urinocultivo para descartar infección urinaria como posible causa de la presencia de leucocitos en el sedimento. Los resultados se recogen en la Tabla 3.

BIOQUÍMICA EN SUERO	RESULTADOS	V. REFERENCIA
Creatinina	1,16 mg/dL	0,3-1,30
Filtrado glomerular (CKD-EPI)	79 ml/min/1,73m ²	
Fósforo	2,1 mg/dL	2,3 – 4,3
Proteínas orina reciente	900 mg/L	<100
Coc. Proteínas/creatinina orina reciente	180 mg/g	<200
Urinocultivo	Negativo (-)	

Tabla 3: Analítica de confirmación.

Los resultados obtenidos corroboraron los de la analítica anterior, el resultado negativo del urinocultivo descarta la infección urinaria como posible causa del aumento de creatinina. Al revisar el histórico del laboratorio se constata el progresivo deterioro de la función renal desde el inicio del nuevo tratamiento (stribild). Los resultados del histórico del laboratorio se pueden observar en la Tabla 4.

BIOQUÍMICA SUERO	Unidades	13/1/15	2/2/15	22/4/15	13/8/15	25/8/15
Creatinina	mg/dL	0,88	1,08	1,07	1,07	1,16
FG		>90	87	87	87	79
Fósforo	mg/dL	4	3,3		2,3	2,1
BIOQ. ORINA RECIENTE	Unidades	13/1/15	2/2/15	22/4/15	13/8/15	25/8/15
Proteínas	mg/L		132		811	900
Coc. Prot/creatinina	mg/g		148		172	180

Tabla 4: Resultados previos de interés. La columna sombreada corresponde a la última analítica antes del inicio del tratamiento con stribild.

RESOLUCIÓN DEL CASO

El paciente del caso presentaba una proteinuria tubular ocasionada por la nefrotoxicidad asociada al nuevo fármaco que se le administró (Stribild).

Evolución y tratamiento

Debido a la toxicidad renal producida por la terapia con Stribid se decidió el cambio de tratamiento a Triumeq (Abacavir, Dolutegravir, Lamivudina). Abacavir es un fármaco antirretroviral con pocos efectos adversos y baja toxicidad pero puede producir una reacción de hipersensibilidad grave, con consecuencias fatales para el paciente si no se retira a tiempo la medicación. Los pacientes con **HLA-B5701** son más susceptibles a padecer esta reacción adversa. Por este motivo, al paciente del caso se le realizó un tipaje de HLA-B5701 que resultó ser negativo, por lo que se procedió a realizar el cambio de terapia y el control a los tres meses. Los resultados de la analítica a los tres meses mostraron una clara mejoría de la función renal, así como una recuperación del filtrado glomerular. En la Tabla 5 se muestran los resultados más relevantes de la analítica.

BIOQUÍMICA SUERO	RESULTADOS	V. REFERENCIA	UNIDADES
Glucosa	97	65-110	mg/dL
Creatinina	0,90	0,3-1,30	mg/dL
Aspartato aminotransferasa (AST)	34	5-40	U/L
Alanín aminotransferasa (ALAT)	102	5-40	U/L
Fosfatasa alcalina	77	46-116	U/L
Filtrado glomerular	>90	>90	ml/min/1,73m ²
BIOQUÍMICA SUERO	Unidades	V. REFERENCIA	UNIDADES
Proteínas	229	<100	mg/L
Coc. Proteínas/Creatinina	102	<200	mg/g

Tabla 5: Resultados tras el cambio de terapia.

Nefropatía asociada a los fármacos antirretrovirales

El efecto nefrotóxico de los fármacos TARGA se debe principalmente a su acción a nivel de células epiteliales del túbulo contorneado proximal, toxicidad mitocondrial, lesión vascular y precipitación de cristales a nivel tubular. Los principales fármacos implicados en la toxicidad renal son:

- Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos (ITIAN) : principalmente el Tenofovir (TDF)
- Los inhibidores de la proteasa (IP): como por ejemplo el Atazanavir (ATV) y Lopinavir (LPV).

El TDF es un fármaco de los denominados ITIAN, estos fármacos son un tipo de antirretrovirales orales muy efectivos reduciendo la viremia por VIH y mejorando el recuento de linfocitos T CD4+. El TDF es el principal fármaco antirretroviral causante de nefrotoxicidad. Su excreción urinaria se produce mediante el filtrado glomerular y la secreción activa tubular que depende de unas proteínas transportadoras. El bloqueo de dichas proteínas provoca su acumulación en las células tubulares con la consecuente disfunción y necrosis que puede progresar a enfermedad renal crónica (ERC). Dicha disfunción tubular se denomina Síndrome de Fanconi, este síndrome puede ser reversible o irreversible dependiendo de si se detecta a tiempo y se retira de forma precoz el fármaco (TDF).

Pero no todas las personas son susceptibles a esta afectación por TDF, se ha visto que existen factores de riesgo que influyen en el desarrollo de esta nefrotoxicidad como son: la presencia de ERC previa, la administración conjunta con otros fármacos nefrotóxicos, peso corporal bajo, edad avanzada, un recuento bajo de linfocitos CD4+, presencia de infecciones previas, la hipertensión arterial, etc. Además hay determinados genotipos de las proteínas transportadoras del TDF (gen ABCC2 (MRP2) y el ABCC4 (MRP4)) que se han relacionado con un mayor riesgo de nefrotoxicidad.

Otros fármacos antirretrovirales nuevos como el Dolutegravir (DTG), la Rilpivirina (RPV) y el Cobicistat (COBI) actúan inhibiendo la secreción de creatinina al interactuar con los transportadores implicados en la secreción. Como consecuencia, tras su administración, se podrá observar un ligero aumento de la creatinina sérica y una disminución del FG. Las nuevas TARGA suelen combinar varios fármacos antirretrovirales, el más reciente es el Stribild, que supone una importante simplificación de la posología al unificar 4 fármacos en una sola pastilla. El fármaco Stribild combina: Elvitegravir, Cobicistat, Emtricitabina y Tenofovir. La "International Antiviral Society-USA Panel" en 2014 lanzó unas recomendaciones donde advierte que no se debe utilizar el fármaco Stribild en pacientes con $FG < 70 \text{ mL/min/1,73m}^2$ ya que hay riesgo de nefrototoxicidad debido a la combinación de TDF y COBI.

Por otra parte, la última guía clínica de la "Kidney Disease Improving Global Outcomes" (KDIGO) publicada en 2012, propone una nueva clasificación del pronóstico de ERC en función del FG y del cociente albúmina/creatinina en orina (CAC). En dicha clasificación tiene en cuenta valores del FG comprendidos entre 60 y 90 mL/min/1,73m^2 .

Para seguir las recomendaciones de estas guías clínicas, es necesario poder disponer de cifras de FG superiores a 60 mL/min , sin embargo las fórmulas de *Cockcroft-Gault* (CG) y la de *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD), que son las más utilizadas, infraestiman el FG por encima de 60 mL/min/1,73m^2 . En 2009 se realizó el estudio poblacional *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) a partir del cual se dedujo una fórmula para estimar el FG. Esta fórmula presenta una gran exactitud entre los valores de 15 a 90 mL/min , por lo que resulta útil en el seguimiento de la función renal de los pacientes VIH, sobre todo en aquellos a los que se les quiere administrar el fármaco Stribild o cualquier fármaco potencialmente nefrotóxico. Las últimas guías clínicas sobre el manejo de la

ERC en pacientes con o sin VIH recomiendan el uso de la fórmula CKD-EPI para el cálculo del FG. En la Figura 1 se muestra la ecuación CKD-EPI en sus distintas opciones según las condiciones de sexo, raza y edad.

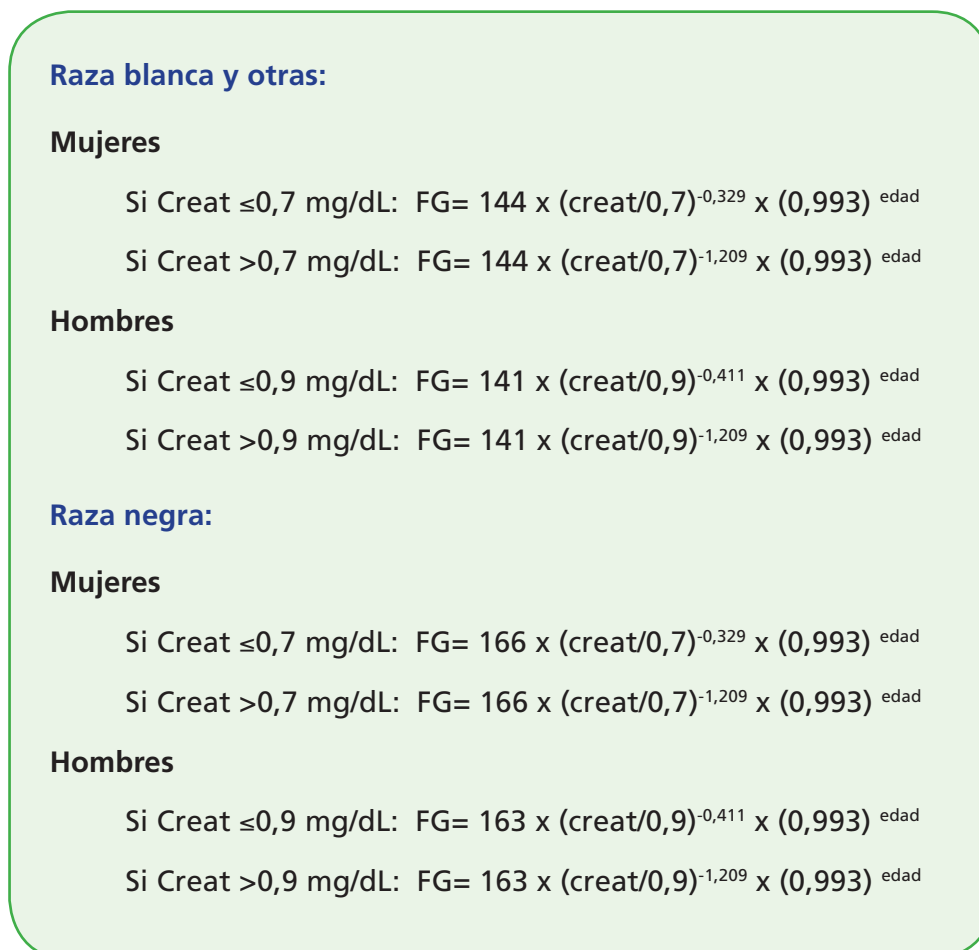


Figura 1: Fórmula CKD-EPI. Górriz, José L., et al. "Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH." *Nefrología (Madrid)* 34 (2014): 1-81.

Síndrome de Fanconi

El síndrome de Fanconi es un trastorno producido por una disminución en la reabsorción de solutos y agua en el túbulo contorneado proximal. Este síndrome puede ser hereditario o puede desencadenarse por daño renal.

El diagnóstico se basa en la excesiva pérdida de algunas sustancias en la orina, en ausencia de elevación de la concentración de estas sustancias en plasma.

A nivel del laboratorio veremos afectadas aquellas magnitudes que, de forma normal, se reabsorben en el túbulo proximal como son el fósforo, el ácido úrico y la glucosa. Es característico del Síndrome de Fanconi observar en la analítica del paciente la presencia de:

- Fosfaturia
- Glucosuria con normogluemia
- Acidosis tubular renal con anión gap normal
- Aminoaciduria
- Proteinuria tubular
- Insuficiencia renal a medio- largo plazo.

Recomendaciones en el seguimiento de la función renal del paciente VIH+

La prevalencia de la ERC en el paciente VIH+ es elevada si la comparamos con la de la población general. Esto se debe a que la población VIH+ actualmente tiene una mayor esperanza de vida presentando las mismas comorbilidades asociadas a ERC que la población general (hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, etc) pero además hay que añadir las causas de ERC que suelen darse con mayor frecuencia en pacientes VIH+ como son: coinfección por VHC o VHB, sífilis, infecciones oportunistas, nefrotoxicidad por antirretrovirales y otros fármacos, etc. Por esta razón es imprescindible realizar un especial seguimiento de estos pacientes mediante la evaluación periódica de los marcadores de función renal.

El estudio renal básico se debe realizar en la primera visita tras el diagnóstico de VIH + y antes de recibir tratamiento antirretroviral para conocer la situación basal del riñón. Debido al potencial efecto nefrotóxico de los nuevos TARGA, especialmente el TDF, a estos pacientes se les debe realizar el estudio renal básico al mes de comenzar el tratamiento y luego cada seis meses. Con el análisis básico se consigue seleccionar a los pacientes que presentan un empeoramiento de la función renal y que por tanto deben someterse a un estudio renal ampliado. En la tabla 6 se recogen las pruebas del laboratorio que debe incluir el estudio renal básico.

ESTUDIO RENAL BÁSICO
<ul style="list-style-type: none"> • Creatinina sérica • Estimación del FG: se recomienda utilizar la fórmula CKD-EPI • Fosfato sérico • Cociente proteína/creatinina en orina reciente • Cociente albúmina/creatinina en orina reciente: en caso de diabetes mellitus o hipertensión arterial • Glucosa en orina reciente • Sedimento urinario

Tabla 6: Estudio renal básico.

La creatinina sérica y el FG nos ayudarán a detectar si existe una afectación de la función renal. La nefrotoxicidad de los TARGA, especialmente el TDF, puede provocar daño tubular proximal que afecta a la reabsorción de las proteínas de bajo peso molecular (PBM), fosfato y glucosa observándose en la analítica del estudio básico, aumento de PBM en orina, hipofosfatemia y glucosuria normoglucémica. Además, en el sedimento urinario se podrá observar presencia de células tubulares, hematíes dismórficos o cilindros eritrocitarios que nos pueden indicar lesión renal.

Ante la confirmación positiva de alguna o varias de las pruebas del estudio renal básico, se recomienda realizar un estudio renal ampliado para conocer el origen de la alteración (enfermedad glomerular, afectación tubular secundaria a toxicidad por fármacos, etc.) y poder establecer un diagnóstico y tratamiento adecuado. Las pruebas del laboratorio que se incluyen en el estudio renal ampliado se recogen en la tabla 7.

ESTUDIO RENAL AMPLIADO
<p>Sospecha de toxicidad por Tenofovir y/o Síndrome de Fanconi</p> <p>Se añadirán las siguientes pruebas al estudio básico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosfato sérico • Fosfato en orina reciente con excreción fraccionada de fosfato • Urato sérico • Urato en orina reciente con excreción fraccionada de urato • Estudio del equilibrio ácido-básico en sangre • Potasio sérico • Potasio en orina reciente.

Tabla 7: Estudio renal ampliado recomendado en pacientes con VIH.

Las excreciones fraccionadas (EF) de fosfato y urato nos permitirán descartar si la tubulopatía proximal se debe a la nefrotoxicidad por el TDF o a otras posibles causas. Si el valor de la EF tanto del fosfato como del urato es <0,2, se puede descartar la nefrotoxicidad por TDF. El cálculo de la EF se calcula de la siguiente forma:

$$EF = \frac{[X_o] * [Creat s]}{[Xs] * [Creat o]}$$

Xo: concentración de la magnitud en orina

Xs: concentración de la magnitud en suero

Creat s: concentración de creatinina en suero

Creat o: concentración de creatinina en orina

BIBLIOGRAFÍA

Górriz, José L., et al. "Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH." *Nefrología (Madrid)* 34 (2014): 1-81.

Stevens LA et al. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473.

Lucas GM et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(9):e96.

Günthard, Huldrych F., et al. "Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2014 recommendations of the International Antiviral Society--USA Panel." *Jama* 312.4 (2014): 410-425.

Levin, Adeera, and Paul E. Stevens. "Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward." *Kidney international* 85.1 (2014): 49-61.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), M. Rodríguez (*Presidente*), N. Rico, MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Febrero 2017 (recibido para publicación Septiembre 2016).