

Expertos Invitados

Estudio Clínico y Molecular de Adenovirus que Causan Conjuntivitis Esporádicas en México



Columnista Experta de SIIC
Dra. Herlinda Mejía López

Investigadora Titular en la Unidad de Investigación del Instituto "Conde de Valenciana". Oftalmología (Biología Molecular e Inmunología), México, México

Introducción

Los adenovirus (Ad) son la principal causa de diferentes cuadros clínicos como la conjuntivitis folicular, la queratoconjuntivitis epidémica y la fiebre faringoconjuntival. Las manifestaciones clínicas pueden ser leves y ocasionales o llegar a ser graves y crónicas, pueden permanecer por varios meses y así constituir una causa importante de ausentismo escolar y laboral. En las manifestaciones leves se pueden mencionar la sensación de cuerpo extraño, dolor, fotofobia, quemosis, irritación ocular –comúnmente manifestada como ojo rojo–, lagrimeo, disminución de la agudeza visual y visión borrosa. Entre las manifestaciones clínicas más graves se encuentran la formación de pseudomembranas, ptosis, infiltrados subepiteliales, iridociclitis y disminución importante de la agudeza visual.^{1,2}

Se identificaron 51 tipos de adenovirus que se agrupan en 6 subgéneros (A-F) de acuerdo con sus características fisicoquímicas, capacidad oncogénica, patrones de hemoaglutinación y homología en el ADN.^{1,3} Los tipos identificados como responsables de la mayoría de los casos de conjuntivitis foliculares son: Ad2, Ad3, Ad4, Ad5, Ad7, Ad11, Ad13, Ad14, Ad15, Ad21 y Ad34.⁴ Los agentes más frecuentes de casos esporádicos son Ad3 y Ad4, mientras que los casos epidémicos se atribuyen a los tipos pertenecientes al grupo D (Ad8, Ad19 y Ad37).⁵⁻⁸ Los adenovirus del subgénero C (Ad1, Ad2, Ad5 y Ad6) son responsables de infecciones de las vías respiratorias.^{1,9}

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática de los pacientes que acudieron al servicio de oftalmología integral de nuestra institución, con signos y síntomas compatibles con conjuntivitis folicular y correlacionar las manifestaciones con los tipos esporádicos de adenovirus identificados mediante pruebas moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), PCR-anidada y análisis de restricción enzimática (RFLP).

Materiales y métodos

Pacientes

El protocolo fue revisado y aprobado por el comité científico y de bioética de la institución. La muestra comprendió 53 pacientes con sintomatología compatible con un diagnóstico probable de conjuntivitis folicular. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años y que hubieran firmado un consentimiento informado. Se hizo un registro de cada paciente y se obtuvieron los siguientes datos: nombre, edad, dirección, teléfono, diagnóstico inicial, ojo afectado, dolor, ardor, fotofobia, prurito, sensación de cuerpo extraño. A la exploración física se registró la presencia de membrana, pseudomembrana o su ausencia, ojo rojo –incluyendo sacos superior e inferior–, quemosis y la presencia o ausencia de hemorragias subconjuntivales. Las manifestaciones extraoculares exploradas fueron: la existencia de descarga nasal anterior, adenomegalias (cervicales anteriores, submandibulares y periauriculares) y faringitis. Se tomó control fotográfico de los casos graves con

cámara digital. Todos los cuestionarios y las exploraciones físicas fueron llevada a cabo por un solo médico entre el día 0 y el día 2 del diagnóstico. El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva y la correlación entre los datos clínicos y los hallazgos de laboratorio mediante análisis de chi cuadrado.

Muestras clínicas

Se analizaron muestras de raspado de saco conjuntival inferior utilizando un hisopo de arginato de calcio, el cual se introdujo posteriormente en un medio de transporte que contenía 50 mg/ml de gentamicina, 500 U de penicilina-estreptomina/ml, fungizona 1 mg/ml y 5% albúmina sérica bobina (Sigma Chemical, St. Louis, EE.UU.) en un buffer de Hank.

Extracción de DNA

La extracción de ADN se realizó con el mini kit QIAamp según protocolo de Quiagen (Quiagen, Sciences, Maryland, EE.UU.). El material genético fue almacenado a -20°C hasta su identificación.

PCR genérica

Los oligonucleótidos ADRJC1 y ADRJC2 fueron usados para amplificar un producto de PCR de 140 pb (Tabla 1). Este amplificado corresponde a una región muy conservada del ADN que codifica para la proteína que constituye los capsómeros de todos los adenovirus. Fueron usados como controles Ad1, Ad2 y Ad5, aislados de pacientes con infección respiratoria aguda, proporcionados gentilmente por la Dra. Irma López Martínez, del Laboratorio de Infecciones Respiratorias del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica de la Secretaría de Salud (México, D.F.) Cada reacción fue hecha según el protocolo de Elnifro y col.¹⁰ en un termociclador GeneAmp PCR System 2400 (Perkin Elmer Co., Norwalk, Connecticut, EE.UU.). Los productos de PCR se analizaron en geles de agarosa al 1.5% teñidos con bromuro de etidio (1 µg/ml). Se usó como marcador estándar de pesos moleculares el Ready-Load 100 bp DNA Ladder (Invitrogen Co, LT Carlsbad, EE.UU.).

Tabla 1. Oligonucleótidos genéricos y serotipo-específicos

Tipo de PCR	Nombre	Secuencia (5'-3')	Tamaño del amplicón (pb)
Genérico			
	ADRJC1	5'-GACATGACTTTCGAGGTCGATCCCATGGA-3'	140
	ADRJC2	5'-CCGGCTGAGAAGGGTGTGCGCAGGTA-3'	
Nest-PCR			
	AdnU-S'	5'-TTCCCATGGCNCACAACAC-3'	956
	AdnU-A	5'-GCCTCGATGACGCCGCGGTG-3'	
PCR-multiplex			
	AdCF	5'-TGCTTGC GCTHAAAATGGGCA-3'	
Ad1	Ad1R	5'-CGAGTATAAGACGCCTATTTACA-3'	630
Ad2	Ad2R	5'-CGCTAAGAGCGCCGCTAGTA-3'	204
Ad5	Ad5R	5'-ATGCAAAGGAGCCCCGTAC-3'	455

¹ADRJC1 y ADRJC2 corresponden a una secuencia del gen que codifica para la proteína exón de Ad.² AdnU-S' y AdnU-A son comunes para 14 serotipos.⁴ AdCF es común en el subgenero C y Ad1R, Ad2R y Ad5R son serotipo específicos encontrados en el gen que codifica para el filamento.

Tipificación de adenovirus por PCR anidada-RFLP

Con el fin de identificar los tipos responsables de la infección, las muestras positivas en la PCR genérica se procesaron para PCR anidada según el protocolo de Saito-Inagawa y col.⁴ Los oligonucleótidos AdnU-S' y AdnU-A (Tabla 1), amplifican una secuencia del gen de la proteína exón que comparten los adenovirus Ad1-8, Ad11, Ad14, Ad19, Ad37, Ad40 y Ad41. Los amplificados se sometieron al análisis de restricción (RFLP), con las enzimas Eco130I (StyI), BsuRI (HaeIII) (Fermentas Inc. Glen Burnie, EE.UU.) y Hinf I (Promega Co., Madison, EE.UU.); los protocolos de digestión se realizaron de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Los

productos de digestión fueron corridos en electroforesis, en un gel de agarosa al 1%, 50 voltios/2 horas y teñidos con bromuro de etidio. Como marcadores estándar de pesos moleculares se usó el Low Mass Ladder (Invitrogen) y X174DNA/Hae III (Promega).

PCR múltiple específica para el subgénero C

Se usaron oligonucleótidos que reconocen el gen que codifica para el filamento de los adenovirus Ad1, Ad2 y Ad5 del subgénero C. El oligonucleótido AdCF, es común en los tres Ad y los oligonucleótidos Ad1R, Ad2R y Ad5R (Tabla 2) pertenecen al ADN que codifica el filamento de los serotipos correspondientes. La PCR múltiple permitió la obtención de los amplicones de 630 pb, 455 pb y 204 pb, correspondientes a los tipos Ad1, Ad5 y Ad2, respectivamente. Cada reacción fue hecha según el protocolo Adhikary y col.⁸ Las reacciones se realizaron en un termociclador GeneAmp PCR System 2400 (Perkin Elmer Co. Norwalk, EE.UU.). Los productos de amplificación fueron separados en gel de agarosa al 1.5% y teñidos con bromuro de etidio (1 µg/ml). Como marcador estándar de pesos moleculares se usó el Low Mass Ladder (Invitrogen).

Tabla 2. Signos y síntomas y presencia de Adenovirus.

Categoría	Ad (+)	Ad (-)	Valor de X ² .
Descarga Anterior.			
Si	11	9	0.001
No	18	15	P>0.1
Hemorragias SC.			
Si	6	3	0.62
No	23	21	P>0.1
Adenomegalias			
Si	8	10	1.16
No	21	14	P>0.1
Faringitis			
Si	9	10	0.645
No	20	14	P>0.1
SCE			
Si	16	14	0.053

Tabla 2. Ad (+) = positivo para PCR genérico, Ad (-) = Negativo para PCR genérico. SCE = Sensación de cuerpo extraño. Se encontró una relación estadísticamente significativa sólo para faringitis y la presencia del virus.

Resultados

Se encuestaron y revisaron 53 pacientes (73 ojos). Todos presentaron manifestaciones clínicas de conjuntivitis folicular o queratoconjuntivitis epidémica, compatibles con infección por Ad. Quince pacientes tuvieron afectado el ojo derecho (28.3%), 18 el ojo izquierdo (33.9%) y 20, ambos ojos (37.74%). El promedio de la clasificación subjetiva de dolor fue de 4.06 (desvío estándar [DE] 2.94) fotofobia 4.30 (DE 2.98), ardor 4.58 (DE 3.20), prurito de 5.72 (DE 3.28).

PCR genérica

Muestras de 29 pacientes fueron positivas en la PCR genérica para adenovirus. En la Figura 1 se muestra el amplificado de 140 pb, representativo de un resultado positivo para esta prueba. Al comparar las manifestaciones clínicas de ojo rojo, lagrimeo, ojo afectado, la presencia o ausencia de hemorragia subconjuntival, lagrimeo, adenomegalias, faringitis y sensación de cuerpo extraño no se encontró una relación estadísticamente significativa entre estos datos con los obtenidos en la PCR genérica.

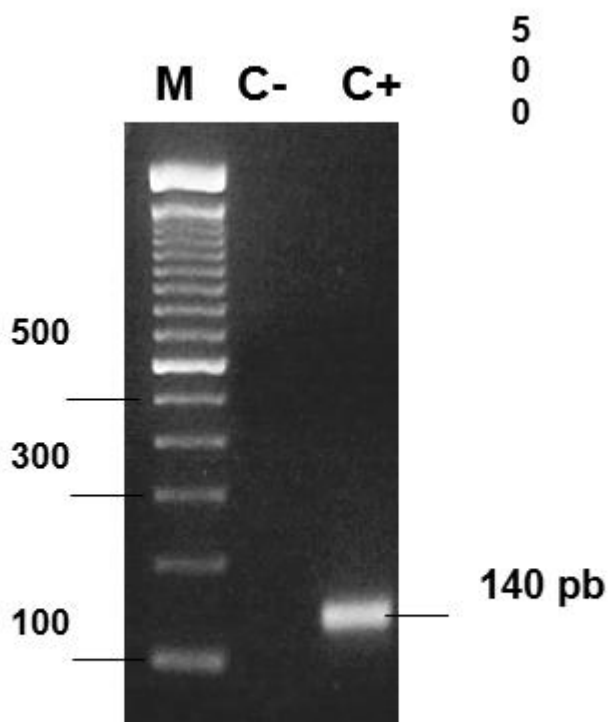


Figura1. Gel 1.5% de agarosa teñidos con bromuro de etidio, representa un ejemplo de la amplificación del PCR genérico con ADRJC1 y ADRJC2;¹⁰ Línea 2= control negativo; Línea 3= amplificado de 140 pb. . M, marcador estándar Ready-Load 100 bp DNA.

Tipificación de adenovirus por PCR anidada-RFLP

Este método permitió la identificación de Ad3 en 11 de las muestras positivas para el PCR genérico. La Figura 2 muestra el resultado representativo de la PCR anidada de tres muestras. La Figura 3 ejemplifica los productos de la PCR anidada tratados con las enzimas de restricción. Los perfiles de restricción obtenidos sólo permitieron la identificación del tipo Ad3. Los serotipos correspondientes al subgénero C no pudieron ser identificados debido a que el patrón de corte con las enzimas es similar para los adenovirus pertenecientes a este grupo, por lo que se usó una PCR múltiple para reconocerlos.

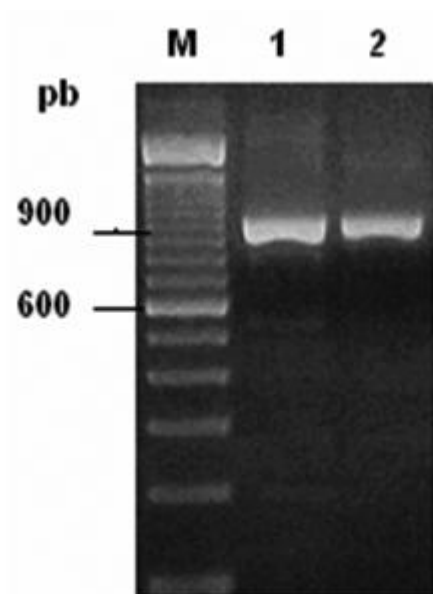


Figura 2. Gel de agarosa 1.5% muestra la banda específica de 956 pb obtenida en el Nest-PCR con AdnU-S' y AdnU-A, comunes para 14 serotipos de adenovirus. Los números corresponden a dos diferentes muestras de pacientes. M= marcador estándar Ready-Load 100 bp DNA.

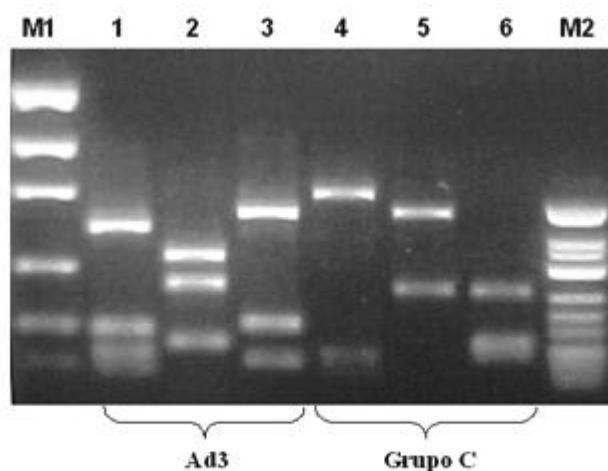


Figura 3. Perfil de restricción de Ad3 y del subgénero C. Los productos de amplificación de 956pb obtenidos en el Nest-PCR, fueron tratados con enzimas de digestión: líneas 1 y 4, Eco130I (Styl); líneas 2 y 5 BsuRI (HaeIII); líneas 3 y 6 HinfI. M1= marcador estándar Low Mass Ladder y M2= ϕ X174DNA/Hae III. Once muestras fueron caracterizadas como Ad3. El perfil de restricción del subgénero C no permitió la identificación de serotipos.

PCR múltiple

Se pudo identificar dos tipos Ad1 y dieciséis tipos Ad2. La Figura 4 muestra un ejemplo de los productos de amplificación obtenidos en esta prueba, en ella se observa un amplificado de 630 pb y dos de 204 pb, correspondientes a Ad1 y Ad2.

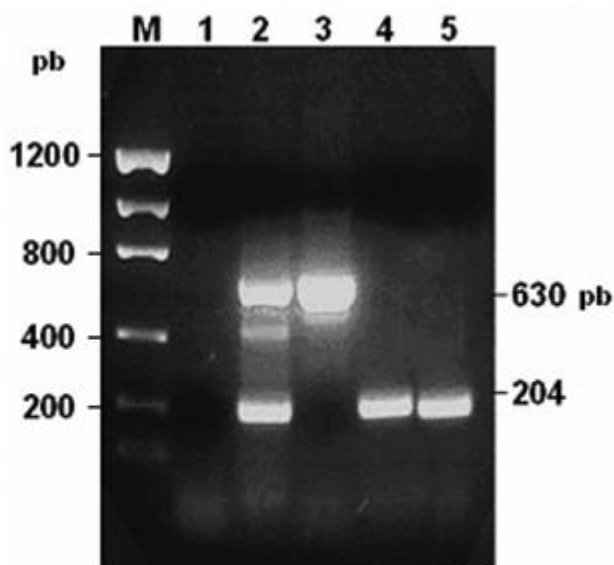


Figura 4. Gel 1.5% de agarosa que muestra la amplificación del PCR multiplex del subgénero C. * Línea 1= control negativo; Línea 2= control positivo; Línea 3= Ad1, Línea 4 y 5= Ad2. M, marcador estándar Low Mass Ladder.

Se observó que los pacientes en los que se identificaron virus del subgénero C estaban relacionados con los cuadros clínicos de vías respiratorias ($p < 0.05$).

Discusión

Existen informes sobre la epidemiología de los tipos de adenovirus en México. Pizarro y col. identificaron por neutralización los anticuerpos de los tipos Ad1, Ad2 y aislaron Ad2 como responsable de un brote faringo-conjuntival en una casa de cuna.^{11,12} En muestras de 8 029 pacientes diagnosticados con infección respiratoria aguda, López y col. demostraron por inmunofluorescencia indirecta, que 94 fueron positivas para adenovirus.¹³

Sin embargo, no informaron los genotipos responsables. Recientemente, Mejía López y col. identificaron por métodos moleculares adenovirus asociados con conjuntivitis en una pequeña muestra de pacientes mexicanos.¹⁴

En este trabajo comunicamos la identificación de Ad2 como responsable del 55.1% de los casos estudiados. El Ad2 es un tipo perteneciente al subgénero C, tiene un tropismo particular por epitelios de vías respiratorias, es responsable al menos del 5% de las infecciones respiratorias agudas (IRA) a nivel mundial. Los tipos Ad1, Ad2, Ad5 y Ad6 conforman el grupo.^{1,2} Los tipos Ad3 y Ad7 (subgénero B), especialmente este último, son responsables de cuadros faringo-conjuntivales y casos esporádicos de cuadros respiratorios graves. Este serotipo está asociado a manifestaciones clínicas de daño pulmonar grave, con fatales consecuencias.^{15,16}

El tipo Ad3 es uno de los más comunes distribuidos a nivel mundial. Se lo ha informado como responsable principal en cuadros respiratorios, de fiebre faringo-conjuntival y queratoconjuntivitis epidémica.¹⁷⁻¹⁹

En nuestro estudio, el Ad3 representó el 37.9% en las muestras que resultaron positivas en la PCR genérica. La faringitis fue predominante en las manifestaciones clínicas exploratorias en nuestros pacientes ($p > 0.05$), de lo que podemos deducir que los adenovirus Ad1, Ad2 y Ad3 identificados pudieron ser parte del cuadro faringo-conjuntival que se caracteriza en estos tipos. La quemosis fue otra de las manifestaciones clínicas que correlacionó con una infección verdadera por Ad ($p < 0.01$). El resto de las manifestaciones clínicas investigadas no brindan orientación clínica para inferir la etiología.

Conclusiones

En este estudio se pudo demostrar la presencia de Ad3 (subgénero B) informado frecuentemente como un tipo esporádico en períodos de verano y de los serotipos Ad1 y Ad2 pertenecientes al subgénero C, los cuales son característicos en infecciones respiratorias por adenovirus. Al ser nuestro instituto un centro de referencia, este trabajo es un indicador de los tipos de

adenovirus responsables de casos esporádicos en la población. El seguimiento en la identificación de estos virus permitirá mostrar qué tan esporádicos son estos genotipos o si en verdad están relacionados con brotes endémicos en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schmitz H, Wigand R y Heinrich W. Worldwide epidemiology of human adenovirus infections. *Am J Epidemiol* 117:455-466, 1983.
2. Horwitz MS. Adenoviruses, p2155 In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM y col (ed). *Fields Virology*. 3a Ed. Philadelphia. Lippincott Raven Publishers, 1996.
3. De Jong JC, Wermenbol AG, Verweij-Uijterwaal MW, Slaterus KW, Wertheim-Van Dillen P, Van Doornum GJ y col. Adenoviruses from human immunodeficiency virus-Infected Individuals, including two strains that represent new candidate serotypes Ad50 and Ad51 of species B1 and D, respectively. *J Clin Microbiol* 37:3940-3945, 1999.
4. Saitoh-Inagawa W, Oshima A, Aoki K, Itoh N, Isobe K, Uchio E y col. Rapid diagnosis of adenoviral conjunctivitis by PCR and restriction fragment length polymorphism analysis. *J Clin Microbiol* 34:2113-2116, 1996.
5. Shiao S, Aoki K, Isobe K, Tsuzuki WL, Itoh N, Toba K y cols. Genome analysis of adenovirus type 3 isolated in Japan. *J Clin Microbiol* 34:313-416, 1996.
6. Shepetiuk SK, Norton R, Kok T e Irving LG. Outbreak of adenovirus type 4 conjunctivitis in South Australia. *J Med Virol* 41:316-318, 1993.
7. Jernigan JA, Lowry BS, Hayden FG, Kyger SA, Conway BP, Groschel DH y col. Adenovirus type 8 epidemic keratoconjunctivitis in an eye clinic: risk factors and control. *J Infect Dis* 167:1307-1313, 1993.
8. Adhikary AK, Numaga J y Kaburaky T. Rapid detection and typing of oculopathogenic strain of subgenus D adenoviruses by fiber-based PCR and restriction enzyme analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:2010-2015, 2001.
9. Kajon AE, Suárez MV, Avendaño LF, Hortal M y Wadell G. Genome type analysis of South American adenoviruses of subgenus C collected over a 7-year period. *Arch Virol* 132:29-35, 1993.
10. Elnifro EM, Cooper RJ, Klapper PE y Bailey AS. PCR and restriction endonuclease analysis for rapid identification of human adenovirus subgenera. *J Clin Microbiol* 38:2055-2056, 2000.
11. Pizarro SC y Ortega PO. Investigación de anticuerpos hacia los adenovirus II. Anticuerpos específicos de tipo. *Rev Lat-amer Microbiol* 5:153-158, 1962.
12. Pizarro E y Reséndiz Lara J. Aislamiento de adenovirus tipo 2. Estudio de un brote en la casa de cuna. *Rev Invest Salud Pública XXVII:233-243*, 1967.
13. López Martínez I, Flores León R y Fuentes Rosas E. Infecciones respiratorias agudas (IRAS) de Etiología Viral en México. *Epidemiología* 18:41, 2001. Secretaría de Salud. México www.dgepi.salud.gob.mx/boletin/2001/sem41/edit41.pdf.
14. Mejía López H, Matías Florentino M y Vélez Montoya R. Identificación por métodos moleculares de adenovirus asociados a conjuntivitis. *Arch Soc Esp Oftalmol* 81:375-382, 2006.
15. Kajon AE, Mistchenko AS, Videla C, Hortal M, Wadell G y Avendaño LF. Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991-1994). *J Med Virol* 48:151-156, 1996.
16. Similä S, Linna O, Lanning P, Heikkinen E y Ala-Houhala M. Chronic lung damage cause by adenovirus type 7: a ten-year follow-up study. *Chest* 80:127-131, 1981.
17. Darougar S, Grey RH, Thaker U y McSwiggan DA. Clinical and epidemiological features of adenovirus keratoconjunctivitis in London. *Br J Ophthalmol* 67:1-7, 1983.
18. Guo DF, Shibata R, Shinagawa M, Sato G, Aoki K y Sawada H. Genomic comparison of adenovirus type 3 isolates from patients with acute conjunctivitis in Japan, Australia and the Philippines. *Microbiol Immunol* 32:833-842, 1988.
19. Kim YJ, Hong JY, Lee HJ, Shin SH, Kim YK, Inada T y cols. Genome types analysis of adenovirus type 3 and 7 isolated during successive outbreaks of lower respiratory tract infections in children. *J Clin Microbiol* 41:4594-4599, 2003.

EVALUAN FACTORES DE RIESGO PARA LA AFECION PANCREATICA EN LA INFECCION POR VIH EN LA ETAPA POSTERIOR A LA TARGA



**Columnista Experto de SIIC
Dr. Roberto Manfredi**

Associate Professor of Infectious Diseases,, Bologna, Italia

Introducción

A pesar de la trascendental modificación de la evolución natural de la enfermedad por VIH y sida que ha caracterizado los últimos 10 años –relacionada con la incorporación de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA)–, en el tercer milenio los pacientes con infección por VIH están aún expuestos a múltiples factores de riesgo de alteración pancreática subclínica o clínica, entre los que se encuentran: la administración de fármacos con toxicidad directa o indirecta para el páncreas (a saber, análogos de nucleósidos, pentamidina, cotrimoxazol, inhibidores de la proteasa, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, compuestos antituberculosos/antimicobacterianos, quimioterapia citotóxica y muchos otros),¹⁻⁹ el alcoholismo o el consumo de drogas, la hiperlipidemia relacionada con la terapia antirretroviral, las afecciones hepáticas o de las vías biliares concomitantes (incluidas la colangitis esclerosante y las neoplasias regionales),¹⁰⁻¹² una amplia variedad de enfermedades oportunistas y la infección misma por VIH, así como el incremento progresivo de la edad promedio de los pacientes y su comorbilidad asociada;¹³ sin embargo, tanto la frecuencia como el papel de cada uno de estos factores predisponentes se investigaron escasamente hasta la fecha,^{5,6,14-21} en especial luego de la introducción de la TARGA, debido al rápido descenso de las múltiples enfermedades oportunistas asociadas con el sida. Todos los fármacos con toxicidad directa, la didanosina, la zalcitabina, la stavudina, la hidroxiurea, la pentamidina intravenosa o inhalable, las sulfonamidas y sustancias relacionadas, los fármacos citotóxicos, la isoniacida y otros agentes antituberculosos, la furosemida y las tiacidas, se vinculan estrechamente con aumento del riesgo de inducir alteraciones bioquímicas o clínicas del páncreas en el curso de la enfermedad por VIH; no obstante, los casos de pancreatitis aguda se notificaron predominantemente luego de la administración de pentamidina o didanosina.^{1-4,7,17-19,22} Sin embargo, la frecuencia y la gravedad de los signos y síntomas relacionados (dolor abdominal con irradiación fundamentalmente dorsal, diarrea, náuseas y vómitos), se informan con poca frecuencia en este contexto^{5,7,18} y el diagnóstico mediante imágenes (ecografía, tomografía computarizada con refuerzo por contraste [TC]) puede verse dificultado por la coexistencia de otras patologías y el habitual meteorismo, en el caso de la ecografía.²³ Por consiguiente, aunque previamente se estimó que la frecuencia global de alteración pancreática era 35 a 800 veces mayor que en la población general,^{14,16} la pancreatitis aguda, en su expresión típica, se ha mantenido durante años (antes y después de la disponibilidad de la TARGA) como un hallazgo clínico poco habitual en los pacientes infectados por VIH,^{5,7,18,19} y la enfermedad grave o mortal se notificó en muy pocos casos, especialmente en situaciones de episodios agudos inducidos por fármacos.^{3,5,7} Como consecuencia, la mayor parte de las lesiones pancreáticas asociadas con el VIH no se detectaron o se subestimaron en vida, y fueron descubiertas solamente luego de fallecido el enfermo, especialmente en la época previa a la TARGA.^{18,24} En efecto, un estudio extenso basado en necropsias, publicado con anterioridad a la TARGA (1994), que además citó y discutió toda la bibliografía acerca de trabajos basados en los hallazgos de necropsias realizadas desde 1987, reveló el compromiso pancreático en 254 de 749 necropsias (es decir, en el 33.9% de los casos examinados).¹⁸ En dicho estudio, la mayoría de los diagnósticos confirmados incluyeron infecciones oportunistas (121 casos; predominantemente debidas a citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Cryptococcus neoformans*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Toxoplasma gondii*), seguidas de citoesteatonecrosis pancreática (25 sujetos) y diferentes

neoplasias primarias o metastásicas vinculadas al VIH (22 casos). Otro estudio de necropsias publicado recientemente,²⁴ el cual informó acerca de pacientes fallecidos en 1995 (también antes de la introducción de la TARGA), mostró muy elevada frecuencia (90%) de afección pancreática, habitualmente asintomática y no detectada en vida, y amplia variedad de alteraciones morfológicas, algunas posiblemente relacionadas con el VIH mismo.²⁴ Un pequeño número de estudios se centró en la pancreatitis aguda sintomática en pacientes con VIH, pero ninguno de ellos evaluó fármacos antirretrovirales diferentes de los análogos de nucleósidos.^{5,6,19,21,22} En verdad, las alteraciones pancreáticas halladas durante la etapa previa a la TARGA resultaron generalmente de la exposición prolongada a múltiples medicamentos y los trastornos concurrentes vinculados al VIH, los cuales pudieron actuar como factores de riesgo recíprocos pero, a la vez, de confusión. Entre los 321 pacientes que recibieron seguimiento durante 1993-1994, una cantidad de hasta 45 individuos (14%) presentaron pancreatitis aguda sintomática confirmada mediante exámenes de laboratorio o complementarios; se encontró correlación significativa con el recuento disminuido de linfocitos CD4⁺, la presencia de cálculos en la vía biliar, la adicción a drogas de uso intravenoso, la administración de pentamidina y algunas infecciones oportunistas asociadas al VIH.²¹ En un estudio publicado recientemente, Moore y col.⁶ investigaron la función de los análogos de nucleósidos y de la hidroxiurea combinada, y hallaron riesgo significativamente mayor de alteraciones pancreáticas con la asociación didanosina-hidroxiurea (6.25 casos cada 100 000 años-persona: incremento de 4 veces en comparación con la didanosina sola), en tanto que la asociación didanosina-stavudina no aumentó dicho riesgo. Resultó sorprendente que no se consideraran fármacos distintos de los análogos de nucleósidos y la hidroxiurea y que el sexo femenino pareciera más afectado, al tiempo que se confirmó el papel de los recuentos reducidos de linfocitos CD4⁺.⁶ En general, en el período previo a la TARGA, la notoria inmunodeficiencia asociada al VIH demostró ser un factor de predicción importante e independiente de la presentación de pancreatitis, su pronóstico y sus resultados, a pesar de que la gama de manifestaciones clínicas observadas era, en general, comparable con aquella encontrada en la población general.^{5,6,19,21,22} Entre las distintas series de casos examinadas, las cuales no siempre fueron comparables, la frecuencia global del cuadro completo de pancreatitis fue usualmente inferior a la informada por Dutta y col.,²¹ es decir entre el 1.3%¹⁵ y el 5%,¹⁹ y la incidencia máxima (14.2%) fue expresada por Dowell y col.²² En este último estudio se señaló con particular firmeza una clara relación con los estadios de la enfermedad por VIH de los *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC) de los EE.UU., con la enfermedad de la vía biliar, la elevación de los niveles séricos de triglicéridos, la criptosporidiosis y el tratamiento con pentamidina o isoniacida.²²

Por otra parte, la incidencia de las alteraciones pancreáticas aisladas de laboratorio mostró gran variabilidad (entre el 7.8% y el 63% de los casos examinados), siempre durante los años que precedieron la introducción de la TARGA, en 1996; sin embargo, tales estudios no fueron comparables en cuanto a la selección de los pacientes, la duración del seguimiento y la rutina de laboratorio.^{14,15,17,20,25,26} Un trabajo relacionó la hiperamilasemia con el sexo masculino, el consumo de drogas, la enfermedad por VIH avanzada (sida) y el recuento reducido de células CD4⁺, pero no con el antecedente de enfermedad hepática o de la vía biliar ni con la utilización de análogos de nucleósidos.²⁰ La relación entre la frecuencia de las alteraciones séricas de las enzimas pancreáticas y los estadios avanzados de la enfermedad por VIH fue confirmada por Dutta y col.²¹ Además, respecto de la población infantil infectada por VIH se observó elevación completamente asintomática de las enzimas pancreáticas en 10 de 47 niños examinados (aunque la isoamilasa y la lipasa pancreáticas mostraron valores anormales en sólo 6 y 7 casos, respectivamente). En dicha población no se demostró correlación con el estadio de la enfermedad, los fármacos administrados, las afecciones subyacentes u otros factores de riesgo presuntos.²⁷ Por otra parte, recientemente se observaron alteraciones de la función endocrina del páncreas en niños infectados por VIH que recibían TARGA, con consecuencias sobre la sensibilidad a la insulina y la velocidad de crecimiento.^{28,29}

En un estudio más actual se detectó elevación asintomática leve a moderada de los niveles séricos de amilasa o lipasa hasta en el 60% de los 86 pacientes examinados, aunque esta frecuencia descendió a sólo el 14% cuando se consideró el incremento de al menos el doble en las enzimas; los autores destacaron su asociación con la hepatitis por virus B o C, la terapia antirretroviral y el uso de cotrimoxazol por vía intravenosa.²⁶ Dado que la sola medición de la amilasemia es mucho menos específica que la determinación sérica de la isoamilasa o la lipasa pancreáticas.^{25,30} y que se informó macroamilasemia en pacientes con infección por VIH^{25,30,31} (no detectada en nuestra

cohorte), se seleccionó la combinación de hiperamilasemia y elevación de la amilasemia o la lipasemia pancreáticas para evaluar los cambios bioquímicos en nuestra serie de casos, de modo de obtener una mejor estimación de esa manifestación. Ya en la etapa anterior a la TARGA se observaron tanto alteraciones endocrinas (con la consiguiente reducción de la tolerancia a la glucosa y, posiblemente, diabetes mellitus) como disfunción exocrina del páncreas (potencialmente responsable de la malabsorción de nutrientes y, especialmente, de grasas) en adultos y niños.^{16,18,32,33} En particular, una investigación realizada en Italia en 1992 demostró valores elevados de tripsina y de elastasa-I en el 56.3% y en el 25% de los individuos examinados, respectivamente, en ausencia de signos y síntomas de pancreatitis; también se halló una relación inversa con la gravedad de la inmunodeficiencia asociada a la infección por VIH.¹⁶ Todas estas alteraciones son actualmente mucho más difíciles de monitorizar y de atribuir al posible compromiso pancreático debido a que la introducción de la TARGA generó una amplia gama de modificaciones del metabolismo, que incluyen la regulación de la glucosa, la insulina, la resistencia a la insulina, los triglicéridos y el colesterol, y otras múltiples vías metabólicas y endocrinas; pueden citarse el denominado síndrome de lipodistrofia y el de redistribución de la grasa^{8,9,34,35} y diversos trastornos, como la diabetes mellitus inducida por fármacos, la esteatosis hepática, la acidosis láctica, el síndrome metabólico y la osteopenia, la mayoría vinculados con anomalías mitocondriales firmemente sospechadas de ser inducidas por la administración prolongada de TARGA.^{12,36} Por ejemplo, se demostró reducción de la actividad lipolítica pancreática en pacientes con hipertrigliceridemia asociada a la TARGA,³⁷ pero una cantidad creciente de estudios tienen como objetivo identificar y discutir acerca de las posibles vías patogénicas de la toxicidad de los agentes antirretrovirales, con atención especial sobre las anomalías mitocondriales^{12,36} y los factores relacionados con la comorbilidad y la administración simultánea de fármacos.¹³ Más recientemente, Guo y col. estimaron el riesgo de presentar pancreatitis aguda en pacientes tratados con TARGA:⁷ para los individuos que recibían tratamiento inicial, la tasa bruta de incidencia fue 1.95 cada 100 000 años-persona, y el índice de riesgo se incrementó con la edad, el estadio de la enfermedad por VIH, la duración del tratamiento antirretroviral, el antecedente de lesión hepática y la enfermedad cardiovascular.⁷ Es interesante el hecho de que los pacientes de raza blanca tuvieron un riesgo significativamente mayor que los de otras razas. En el presente estudio prospectivo evaluamos la frecuencia, los factores predisponentes potenciales, la gravedad y las características clínicas, la eficacia del tratamiento específico final y la consecuencia de las alteraciones pancreáticas; el trabajo fue de tipo observacional, de casos y controles, se realizó durante 2005 (entre el 1 de enero y el 31 de diciembre) e incluyó una cohorte de 1 081 pacientes infectados por VIH, quienes recibieron estrecho seguimiento durante al menos 12 meses consecutivos en nuestro centro.

Pacientes y métodos

Luego de excluir de la evaluación a 121 pacientes con infección por VIH cuyo nivel de cumplimiento con los controles o con la medicación prescrita era inferior al 90% (de acuerdo con los controles clínicos mensuales, la prescripción directa y el recuento de los fármacos y la declaración espontánea de los pacientes), los restantes 1 081 individuos recibieron seguimiento durante al menos 12 meses en nuestro centro de referencia para atención de alta complejidad en Bolonia (Italia), durante el transcurso de 2005. Dichos participantes recibieron, al menos trimestralmente, una evaluación completa de laboratorio que incluyó los niveles séricos de amilasa, isoamilasa y lipasa pancreáticas, medidos con un equipo de prueba comercial y un analizador automático (límite superior de los valores normales: 220, 120 y 270 mg/dl, respectivamente). Los casos de macroamilasemia se detectaron mediante electroforesis en acetato de celulosa en los sujetos con elevación aislada y persistente de los niveles de amilasemia total, para excluir esta situación de evaluaciones posteriores. Del total de pacientes incluidos, 898 de ellos (83.1%) recibieron terapia antirretroviral combinada durante 12 meses o más, y fueron evaluados para detectar alteraciones bioquímicas o clínicas pancreáticas en este estudio observacional de casos y controles, que incluyó el período de seguimiento completo de cada paciente individual (mínimo de 12 meses y máximo de 204 meses). El objetivo de este trabajo fue identificar cualquier factor predisponente potencial y definir las características clínicas de la afección pancreática en el contexto de la enfermedad por VIH. La duración de la infección por VIH, el tratamiento antirretroviral en conjunto y los regímenes basados en IP se consideraron en forma integral al momento de la primera alteración de las enzimas pancreáticas en el suero. Además, luego de obtener su consentimiento informado,

aquellos pacientes con valores de laboratorio elevados (definidos como el incremento de al menos 3 veces los niveles séricos de isoamilasa o lipasa pancreáticas)³⁸ fueron examinados adicionalmente desde los puntos de vista epidemiológico, clínico, de la metodología complementaria, terapéutico y de los resultados, para intentar definir el perfil de enfermedad pancreática antes y durante la etapa de la TARGA.

El análisis estadístico fue realizado con un programa informático comercial (SPSS, versión 2002) y se utilizaron la prueba *t* de Student para las variables continuas y las pruebas de chi cuadrado de Mantel-Haenszel o exacta de Fisher para las variables categóricas, con niveles de significación planteados como $p < 0.05$.

Resultados

En nuestra cohorte completa de 1 081 sujetos evaluables, 435 (40.2%) presentaron al menos una alteración verificable de por lo menos 2 enzimas pancreáticas en el suero (amilasa sérica más isoamilasa o lipasa pancreáticas) durante todo el período de seguimiento (promedio de 33.6 ± 15.8 meses, intervalo de 12 a 204 meses consecutivos). Las características demográficas, epidemiológicas, clínicas, bioquímicas y terapéuticas de esos pacientes se compararon con las de los restantes 646 individuos de nuestra cohorte de un solo centro, los cuales nunca presentaron modificación de las enzimas pancreáticas, lo que resultó en una proporción de aproximadamente 1:1.5 en este estudio prospectivo de casos y controles. Al comparar los 435 pacientes con cambios en los valores de laboratorio citados, con los 646 controles sin modificaciones, las únicas variables que mostraron relación significativa con la presentación de alteraciones pancreáticas ocasionales fueron la duración global de la serología positiva conocida para VIH ($p < 0.001$), el diagnóstico previo o simultáneo de sida manifiesto ($p < 0.001$) (pero no la combinación con neoplasias asociadas al VIH, cuando se extrapolaron todas las afecciones que definen el sida; datos no presentados), la inmunodeficiencia más grave (expresada como mayor frecuencia de recuento de linfocitos CD4⁺ inferior a 200 células/ μ l) ($p < 0.003$), la duración de la TARGA basada en IP ($p < 0.0001$), la enfermedad crónica vía biliar o hepática concomitante (de etiología alcohólica o, especialmente, viral) ($p < 0.0001$) y la hipertrigliceridemia subyacente (niveles séricos de triglicéridos superiores a 172 mg/dl) en al menos una ocasión ($p < 0.001$); por el contrario, no hubo correlación significativa con ninguno de los parámetros demográficos y epidemiológicos considerados (incluidos el sexo, la edad y el tipo de riesgo para adquirir la infección por VIH), el porcentaje de pacientes tratados con antirretrovirales y la duración total de la administración de análogos de nucleósidos (tabla 1). No se detectó ningún caso de macroamilasemia entre los 435 individuos con niveles séricos elevados de amilasa.

Tabla 1. Diversas características seleccionadas de los 435 pacientes con alteración del laboratorio pancreático en al menos 1 ocasión (es decir, elevación de la amilasa sérica más de la isoamilasa o la lipasa pancreáticas), comparadas con las de 646 individuos que nunca presentaron dichas alteraciones durante el período de seguimiento completo en nuestro centro de atención en internación y ambulatoria.

Características seleccionadas de los pacientes	Pacientes con al menos 1 episodio de alteración de las enzimas pancreáticas (n = 435)	Pacientes que nunca presentaron elevación de enzimas pancreáticas (n = 646)	Valor de p
Género (varones / mujeres)	287 / 148	422 / 224	n.s.
Edad (años +/- DE)	37.4 +/- 7.9	36.2 +/- 8.6	n.s.
Duración de la infección conocida de la infección por VIH (meses +/- DE e intervalo)	31.2 +/- 17.9 (12 - 204)	28.2 +/- 14.1 (12 - 186)	< 0.0001
Tipo de exposición a la infección por VIH ¹	239 / 108 / 79 / 4 / 6	430 / 201 / 0 / 5 / 10	n.s.
n (%) de pacientes que recibían antirretrovirales en 2005	386 (88.7 %)	512 (86.1 %)	n.s.
n (%) de pacientes con recuento de linfocitos CD4+ < 200 células / ul	139 (31.9%)	158 (24.4%)	< 0.003
n (%) de pacientes con diagnóstico de Sida manifiesto	125 (28.7 %)	98 (15.2 %)	< 0.0001
Duración total de la terapia antirretroviral, incluidos los análogos de nucleósidos ² (meses +/- DE e intervalo)	26.8 +/- 13.9 (12 - 186)	25.7 +/- 14.8 (12 - 173)	n.s.
Duración total de la TARGA basada en inhibidores de proteasas (meses +/- DE e intervalo)	21.3 +/- 13.4 (12 - 73)	17.3 +/- 12.1 (12 - 58)	< 0.0001
n (%) de pacientes con enfermedad crónica hepática o de la vía biliar simultánea	1231 (28.3%)	133 (20.6%)	< 0.0001
n (%) de pacientes con hipertrigliceridemia en al menos 1 ocasión (nivel de triglicéridos séricos > 172 mg / ml)	216 (49.7)	128 (19.8)	< 0.0001

¹ adicción a drogas de uso intravenoso, exposición heterosexual, exposición homosexual o bisexual (hombres que tienen sexo con hombres), administración de sangre o sus derivados contaminados, infección por VIH congénita (vertical).

² incluidos zidovudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina y abacavir.

Ciento sesenta y seis de los 435 pacientes mencionados (15.3% de la cohorte completa y 38.2% de los sujetos con al menos 1 episodio de alteración confirmada de la función pancreática por laboratorio) presentaron elevación por lo menos al triple de las enzimas pancreáticas en suero, persistente durante 6 meses o más (situación con incremento del riesgo de presentar pancreatitis aguda);³⁸ esta anomalía se asoció con signos clínicos y ecográficos o por TC, indicativos de compromiso pancreático, en sólo 46 de ellos (4.2% de la cohorte total en comparación con 10.6% de los pacientes con valores de laboratorio persistentemente elevados). Comparados con los restantes 269 sujetos con alteraciones de laboratorio aisladas y de menor magnitud, dichos 166 individuos con cambios bioquímicos importantes y prolongados (asociados o no con signos y síntomas de afección orgánica) mostraron correlación significativa con el uso concomitante durante al menos 6 meses de didanosina, stavudina, lamivudina, pentamidina, cotrimoxazol, tratamiento antituberculoso, quimioterapia citotóxica o la combinación de estos agentes (p < 0.05 a p < 0.0001); también hubo relación con el consumo de drogas o el alcoholismo durante 6 meses como mínimo (p < 0.04), las infecciones oportunistas con posibilidad de afectar el páncreas (infección por citomegalovirus, criptosporidiosis, micobacteriosis o tuberculosis diseminada) (p < 0.03), enfermedad crónica hepática o biliar (p < 0.01), el uso simultáneo de TARGA basada en IP (p < 0.05), la hipertrigliceridemia presente al menos durante 6 meses (p < 0.02) o la combinación de 2 o más de estos factores predisponentes (p < 0.003). En cambio, el tiempo transcurrido desde el conocimiento de la serología positiva y la duración total del tratamiento antirretroviral no mostraron diferencias notables entre ambos grupos de estudio (datos no presentados). Sin embargo, no se detectó ninguna diferencia en la gama de factores de riesgo entre los 46 pacientes con signos clínicos, ecográficos o tomográficos de alteración pancreática (edema del páncreas, heterogeneidad ecográfica o aumento de tamaño del órgano) y los restantes 120 casos con elevación prolongada de las enzimas pancreáticas –en apariencia, asintomática–, cuando se consideraron las variables mencionadas más arriba (tabla 2).

Tabla 2. De los 166 pacientes con 1 episodio de aumento de al menos el triple de las enzimas pancreáticas, persistente durante 6 meses o más, se comparan los 46 casos con signos clínicos, ecográficos o tomográficos de afección del páncreas con los 120 individuos con elevación aparentemente asintomática pero prolongada de la amilasemia específica o de la lipasemia, según los factores de riesgo posibles. No se halló ninguna diferencia significativa entre ambos grupos de acuerdo con la amplia gama de elementos considerados.

Factores de riesgo presuntos	Pacientes con signos clínicos y/o en exámenes complementarios de afección pancreática (n = 46)	Pacientes con elevación aparentemente asintomática y prolongada de las enzimas pancreáticas (n = 120)
n (%) de pacientes con consumo de drogas o alcoholismo durante 6 meses o más	14 (30.4%)	38 (31.7%)
n (%) de pacientes que usaban didanosina, estavudina, lamivudina, pentamidina, cotrimoxazol, tratamiento antituberculoso, quimioterapia citotóxica o su combinación durante 6 meses o más	21 (45.6%)	52 (43.3%)
n (%) de pacientes con infección por citomegalovirus, micobacterias, <i>Cryptosporidium</i> o tuberculosis diseminada	17 (36.9%)	43 (35.8%)
n (%) de pacientes con enfermedad crónica hepática o de la vía biliar	23 (50.0%)	50 (51.7%)
n (%) de pacientes con regímenes de TARGA con inhibidores de proteasas	26 (56.5%)	64 (53.3%)
n (%) de pacientes con hipertrigliceridemia (niveles de triglicéridos séricos > 172 mg / ml) durante 6 meses o más	19 (41.3%)	52 (43.3%)

De los 435 pacientes con infección por VIH con alteración pancreática detectada, 303 de ellos (69.6%) presentaron entre 2 y 22 recidivas de las anomalías de laboratorio durante el período de seguimiento completo en nuestro centro, pero sólo 131 sujetos (30.1%) requirieron la modificación de la terapia antirretroviral o antibacteriana subyacente, incluidos los análogos de nucleósidos, pentamidina, cotrimoxazol, fármacos antituberculosos o antimicobacterianos, o de los regímenes basados en IP (debido a hipertrigliceridemia persistente o progresiva, en este último caso). Todos estos enfermos pudieron continuar con tratamiento antirretroviral adecuado, sin consecuencias de importancia en los exámenes de laboratorio. Además, solamente 31 pacientes en total refirieron síntomas gastrointestinales y dolor abdominal leves a moderados, y 9 presentaron pancreatitis aguda típica, según la evaluación clínica y los métodos complementarios, aunque ningún episodio requirió tratamiento quirúrgico ni presentó evolución complicada o mortal. En particular, todas las personas a quienes fue necesario cambiar el tratamiento farmacológico simultáneo o que sufrieron signos y síntomas de pancreatitis formaron parte del grupo de 166 pacientes con elevación prolongada de los valores de laboratorio ($p < 0.001$, en comparación con todos los demás sujetos con alteraciones aisladas y de poca magnitud de la función pancreática).

En un grupo de 79 individuos (47.6% de los 166 pacientes con anomalías de laboratorio importantes y prolongadas, con o sin alteraciones clínicas o en los exámenes complementarios), 39 de ellos recibieron tratamiento específico con mesilato de gabexato por vía intravenosa (en dosis de 100 a 400 mg/día), 16 personas utilizaron octreotide subcutáneo (0.3 a 0.9 mg/día) y a los restantes 24 pacientes se les administró una combinación de estos dos fármacos; además, todos recibieron tratamiento de sostén, que incluyó el manejo del equilibrio de líquidos y nutricional, y terapia sintomática y para el dolor, según fuera clínicamente adecuado. Un total de 65 pacientes entre los mencionados 79 individuos (82.3%), lograron mejoría significativa de las enzimas pancreáticas en el suero (definida como el descenso en al menos 50% de los niveles séricos de amilasa, amilasa pancreática y lipasa), junto con la resolución completa de todos los signos y síntomas iniciales y la mejora significativa o la desaparición de los hallazgos patológicos en los exámenes complementarios (cuando estaban presentes), luego de 2.4 ± 0.9 semanas (intervalo de 2 a 4 semanas) de tratamiento farmacológico específico. La administración combinada de mesilato de gabexato y octreotide pareció lograr una tasa de éxito significativamente mayor (21 de 24 enfermos: 87.5%) comparada con aquella de los regímenes de tratamiento único con octreotide o mesilato de gabexato solos ($p < 0.05$).

Si bien 16 de los 79 pacientes tratados con dichos agentes solos o combinados (20.2%) presentaron aumento de las náuseas (probablemente debido a efectos secundarios farmacológicos

más que a las alteraciones pancreáticas subyacentes), nunca fue necesario suspender el tratamiento debido a estos posibles eventos adversos y no se observó aumento de la toxicidad en ninguno de estos últimos casos. Comparados con los pacientes no tratados, aquellos que recibieron mesilato de gabexato, octreotide o ambos mostraron mejor tolerabilidad a la terapia antirretroviral posterior (modificada o no en caso de anomalías pancreáticas) ($p < 0.02$). Lamentablemente, se encontró una elevada tasa de recaídas incluso entre los casos que recibieron tratamiento específico, ya que 27 de los 79 enfermos (34.2%) presentaron al menos un nuevo episodio de compromiso pancreático según el laboratorio, la clínica o los exámenes complementarios en los siguientes 3 a 14 meses, independientemente de la eficacia de la terapia previa con mesilato de gabexato u octreotide. Sin embargo, se observó una clara tendencia hacia menor tasa de recaída en el grupo de los enfermos tratados en comparación con aquellos que no recibieron esos fármacos (34.2% y 46.9%, respectivamente) ($p < 0.001$), incluso luego de controlar todos los posibles factores de riesgo simultáneos. No obstante, hubo riesgo de sesgo importante en el grupo de pacientes tratados, quienes presentaron un cuadro de laboratorio y clínico inicial de mayor gravedad, posiblemente vinculado con la exacerbación subsiguiente, en cierto modo esperada, del mismo trastorno.

Discusión

Tanto las alteraciones pancreáticas bioquímicas como las clínicas constituyen problemas persistentes, pero aún subestimados, en el manejo de la enfermedad por VIH. Además, se anticipa el cambio significativo (aumento) de los factores de riesgo de toxicidad pancreática con el tiempo, especialmente luego de que se introdujera la TARGA, la cual modificó notablemente la historia natural y los resultados de la infección por VIH. Dicho tratamiento resulta en la conversión de la enfermedad por VIH en un trastorno predominantemente crónico, tratable, caracterizado por el pronunciado descenso de las complicaciones relacionadas con la inmunodeficiencia y el incremento simultáneo de la toxicidad a largo plazo asociada con los fármacos. En la etapa previa a la introducción de la TARGA se sospechó que las infecciones oportunistas, las neoplasias asociadas con el sida, el uso de análogos de nucleósidos, pentamidina u otros antimoniales, cotrimoxazol, dapsona, compuestos antituberculosos/antimicobacterianos, otros fármacos antiinfecciosos, la quimioterapia antineoplásica y los diuréticos producían lesión pancreática aguda o crónica.^{1-6,10,12-21,36}

Por otra parte, al tiempo que la incorporación de la TARGA produjo una notable declinación de las afecciones vinculadas con el sida y redujo la necesidad de agentes antiinfecciosos y de quimioprofilaxis, persiste e incluso surgió una gran variedad de factores de riesgo para el metabolismo pancreático, tales como el uso prolongado de análogos de nucleósidos como parte de la TARGA, la administración de agentes antirretrovirales pertenecientes a las nuevas clases (es decir, IP e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa), las frecuentes alteraciones del metabolismo de lípidos, glucosa y otros, esteatosis hepática, síndrome de acidosis láctica y la toxicidad por fármacos a largo plazo inducida por la TARGA; durante la última década, estos factores sumaron su papel patogénico a los elementos mencionados más arriba.^{5,8,9,24,34,36}

Además, tal como se presumiera desde la pandemia inicial de infección por el VIH, a partir de los hallazgos histopatológicos y el debate generado,^{5,18} el virus mismo podría tener efecto tóxico directo para el páncreas. Ello ha sido confirmado por el hallazgo de macrófagos con el receptor específico CCR-5 en el infiltrado celular de la pancreatitis crónica.³⁹

Finalmente, debe considerarse una cantidad de factores no necesariamente vinculados con la infección por VIH pero posiblemente concomitantes: la enfermedad crónica hepática o biliar, el alcoholismo, la dislipidemia familiar, la hipercalcemia y la isquemia regional pueden ser más frecuentes en la población de personas infectadas por dicho virus.^{5,11,18,20}

De acuerdo con nuestro conocimiento, hasta la fecha no se han publicado hallazgos relacionados con la epidemiología, los factores de riesgo y las opciones terapéuticas para las alteraciones pancreáticas asociadas con el VIH, en especial luego de que la TARGA constituyera la atención estándar para esta enfermedad. En nuestra opinión, tanto las anomalías pancreáticas clínicas como subclínicas (es decir, de laboratorio) merecen reevaluación epidemiológica y clínica cuidadosas en la etapa posterior a la TARGA, para identificar la frecuencia actual de los factores de riesgo conocidos y nuevos, sopesar proporcionalmente su participación y significación clínica (en cuanto a la aparición de pancreatitis aguda o contraindicaciones para el uso de una amplia gama de fármacos potencialmente tóxicos para el páncreas) y poder proporcionar tratamiento y

prevención eficaces, en caso de ser necesario y de demostrarse eficacia.

Nuestra experiencia confirma la tasa aparentemente elevada de alteraciones, por lo menos ocasionales, de los niveles de isoamilasa o lipasa pancreáticas, que afectaron al 40.2% de los 1 081 pacientes evaluados en nuestro centro durante un período mínimo de 12 meses, extendido hasta 204 meses, y que abarcó ambos períodos, el previo y el posterior a la TARGA, según fuera pertinente.

En consecuencia, según el diseño del estudio, la alteración aislada de la amilasa sérica resultó excluida de esta serie; además, los casos de macroamilasemia se excluyeron cuidadosamente de nuestra evaluación.

Al comparar esos pacientes con todos los demás sujetos infectados por VIH que actuaron como controles no se demostró asociación alguna con el sexo, la edad promedio, el tipo de exposición al virus, las neoplasias vinculadas al VIH, el tratamiento antirretroviral en conjunto o el tiempo de administración de análogos de nucleósidos; en cambio, la duración conocida de la infección por VIH, el diagnóstico de sida manifiesto, la inmunodeficiencia grave, la enfermedad concomitante hepática o de la vía biliar, el tiempo de administración de IP en los regímenes de TARGA y la hipertrigliceridemia habitualmente relacionada con dichos inhibidores^{8,9} mostraron relación significativa con la elevación –al menos ocasional– de las enzimas pancreáticas en el suero.

Cuando se evaluaron los pacientes con riesgo elevado de presentar pancreatitis aguda,^{38,40} 166 enfermos (15.4%) mostraron un aumento de las enzimas pancreáticas de 3 o más veces del valor normal, que persistió durante al menos 6 meses, aunque la mayoría de ellos (81.3%) se encontraban prácticamente asintomáticos y sólo se detectaron signos clínicos y en exámenes complementarios en 31 casos.

La administración de didanosina, stavudina, lamivudina, pentamidina, cotrimoxazol, fármacos antimicobacterianos o antituberculosos, o la combinación de ellos durante al menos 6 meses, el alcoholismo o el consumo de drogas crónicas, las infecciones oportunistas con posibilidad de afectar el páncreas, los trastornos hepáticos o biliares crónicos, la TARGA basada en IP, la hipertrigliceridemia prolongada, la quimioterapia citotóxica o varios de estos factores de riesgo concomitantes, fueron significativamente más frecuentes en los 166 pacientes con alteraciones importantes y continuas en el laboratorio (sintomáticas o no), que en los restantes 269 sujetos con elevación ocasional y de poca magnitud de las enzimas pancreáticas. En comparación con los estudios hallados en la literatura acerca del aumento de las enzimas pancreáticas en ausencia de signos y síntomas^{14-17,20,25,26} no encontramos relación con el sexo masculino ni con la adicción a drogas,²⁰ en tanto que confirmamos el papel notable de la inmunodeficiencia asociada al VIH y el sida.^{16,20,21} De la literatura surge, además, que los análogos de nucleósidos, el uso de otros fármacos y la enfermedad hepática o biliar subyacente constituían con frecuencia,²⁶ aunque no siempre,^{20,27} factores predisponentes. Al igual que en el estudio de Carroccio y col.,²⁷ entre nuestros 15 pacientes pediátricos sólo se observaron 5 casos de aumento ocasional y asintomático de la isoamilasa y la lipasa séricas.

Sin embargo, en nuestra serie de casos ni la duración de la serología positiva ni la de la terapia antirretroviral parecieron desempeñar algún papel en la inducción de trastornos pancreáticos importantes y prolongados. Es sorprendente que la distribución de los mismos factores de riesgo presuntos no difirió significativamente entre los 31 pacientes con afección pancreática según sus signos clínicos y los exámenes complementarios y los 135 que presentaron alteración asintomática notable y prolongada de las enzimas. A pesar de que la recurrencia de las anomalías enzimáticas del páncreas afectó aproximadamente al 70% de los pacientes en el transcurso del prolongado período de seguimiento de nuestro estudio, sólo se consideró necesario cambiar la terapia antirretroviral o antibacteriana potencialmente tóxicas en cerca del 30% de los casos con elevación importante y prolongada de los valores de laboratorio; incluso, la persistencia o reaparición de las alteraciones pancreáticas no obstaculizaron la administración de terapia antirretroviral efectiva (modificada o no). La enfermedad claramente sintomática y la pancreatitis aguda típica aparecieron como eventos infrecuentes (en 31 y en 9 pacientes, respectivamente), pero sin influir sobre la evolución de la enfermedad por VIH, es decir, sobre las secuelas o la mortalidad. Tan escaso número de casos no permitió la comparación con estudios previos centrados en la pancreatitis aguda.^{5,6,7,19,21,22} Sin embargo, la menor incidencia de inmunodeficiencia y de afecciones oportunistas asociadas al sida pudieron haber desempeñado un papel en la etapa de la TARGA considerada en nuestro estudio, al tiempo que se anticipa que la administración continuada de análogos de nucleósidos (excepto la hidroxiurea, en nuestra serie de pacientes),⁶ el alcoholismo

o el consumo de drogas, la enfermedad hepática o de la vía biliar y la incipiente influencia de la dislipidemia (notificada ya por Dowell y col.)²² constituirán factores de riesgo fundamentales en los próximos años, sobre la base de la administración continuada de los regímenes de TARGA frecuentemente basados en IP y la evidencia creciente de toxicidad mitocondrial inducida por la TARGA.^{8,9,12,36}

Dado que los pacientes con infección por VIH presentan elevación sérica asintomática (más que sintomática) de las enzimas pancreáticas, la cual puede persistir o reaparecer durante mucho tiempo,^{5,18,25,26} con frecuencia independientemente de la evolución de la terapia antirretroviral (desde el período de análogos de nucleósidos hasta la TARGA), la significación clínica y las consecuencias prácticas de dichas alteraciones durante la pandemia de infección por VIH, así como los efectos sobre la salud de los enfermos, la terapia antirretroviral y otros tratamientos simultáneos, son aún en gran medida desconocidos, a pesar de que la trascendencia clínica de este hecho es muy intrigante incluso desde el punto de vista práctico. Los problemas se relacionan principalmente con el riesgo de que los pacientes con alteración notable y prolongada de los valores de laboratorio y uno o más factores de riesgo simultáneos presenten enfermedad sintomática grave o aguda,⁴⁰ así como con la selección de los enfermos que podrían beneficiarse con algún tratamiento farmacológico específico (p. ej.: mesilato de gabexato o análogos de la somatostatina).

Un tema final de debate es la estrategia de manejo a largo plazo de la enfermedad pancreática asintomática, oligosintomática o incluso levemente sintomática. Si bien se carece, lamentablemente, de recomendaciones específicas o de pautas elaboradas por expertos para tratar los pacientes con infección por VIH, debería intentarse sustituir los fármacos con mayor toxicidad pancreática (si alguno lo fuera) toda vez que sea posible, y debería implementarse la monitorización meticulosa mediante laboratorio y exámenes complementarios, a pesar de que hasta la fecha no hay estrategias definidas para la simple observación o monitorización a largo plazo, el tratamiento de sostén, los cambios de la terapia de base o los criterios para administrar algún tratamiento específico.

Aunque se demostró que tanto los compuestos antiseoretóricos (como la somatostatina y sus derivados, p. ej.: octreotide) como los fármacos antiproteasa (como el mesilato de gabexato, en dosis de 900 mg/d para la pancreatitis aguda grave)⁴¹ son eficaces para reducir la mortalidad y las complicaciones, respectivamente, de la pancreatitis aguda en la población general, y que su administración constituye actualmente el estándar de atención para los pacientes con enfermedad de presentación aguda y grave,^{41,42} sólo se dispone de información muy limitada y anecdótica respecto de su posible eficacia y seguridad en situaciones clínicas particulares,^{40,43} como la enfermedad aguda y, especialmente, la elevación prolongada importante de las enzimas pancreáticas en los pacientes con infección por VIH.

En particular, si bien el octreotide demostró utilidad para la pancreatitis asociada al VIH⁴² y para algunas otras afecciones relacionadas, como la diarrea refractaria,^{44,45} el mismo fármaco pareció también estar implicado en la aparición de pancreatitis aguda en sujetos con sida.⁴⁶ De acuerdo con nuestra propia experiencia terapéutica, se administró tratamiento con dosis bajas de gabexato, octreotide o ambos cuando la elevación notable y prolongada de las enzimas o la enfermedad pancreática sintomática fueron preocupantes, a pesar de la falta de información bibliográfica acerca de su eficacia y seguridad en pacientes con infección por VIH tratados simultáneamente con antirretrovirales. De este modo, el 82.3% de los 79 enfermos tratados integralmente lograron respuesta satisfactoria y sostenida de acuerdo con los análisis de laboratorio, la clínica y los exámenes complementarios, luego de 2 a 4 semanas, sin presentar eventos adversos relevantes; la combinación de gabexato y octreotide mostró actividad significativamente superior que la administración de dichos agentes individuales. Además, a pesar de la situación clínica y de laboratorio inicial más graves, se observó la tendencia a menor tasa de recurrencia entre los pacientes tratados en comparación con los que no recibieron tratamiento, y también mejor tolerabilidad al régimen antirretroviral continuado o modificado, lo que tiene importantes consecuencias para el manejo diario de los pacientes infectados por VIH en la práctica clínica. En conclusión, existe la importante necesidad de estudios epidemiológicos y patogénicos extensos que evalúen la frecuencia y la significación clínica de las alteraciones de laboratorio o clínicas del páncreas, en especial desde la introducción de la TARGA, ya que la puede agregar múltiples factores de riesgo de esta complicación, ya de por sí escasamente investigada. La posibilidad de que estas alteraciones progresen hacia una enfermedad grave y potencialmente mortal, así como

sus consecuencias sobre la continuidad de la administración de terapia antirretroviral o antibacteriana debe considerarse cuidadosamente en vista del cambio significativo en la historia natural de la enfermedad por VIH. La indicación de mesilato de gabexato o análogos de somatostatina en las distintas situaciones clínicas y de laboratorio, y la recomendación del uso simultáneo de una cantidad de agentes potencialmente tóxicos para el páncreas (incluida la TARGA misma) en personas con elevación notable o persistente de las enzimas pancreáticas, a pesar de encontrarse asintomáticas u oligosintomáticas, constituyen verdaderos desafíos que justifican investigación adicional mediante estudios observacionales amplios y ensayos clínicos terapéuticos especialmente diseñados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valentine C, Deenmamode J, Sherwood R. Didanosine and amylase monitoring. *Lancet* 1992; 339:999.
2. Foisy MM, Slayter KL, Hewitt RG, Morse GD. Pancreatitis during intravenous pentamidine therapy in an AIDS patient with prior exposure to didanosine. *Ann Pharmacother* 1994; 28:1025-1028.
3. Murphy RL, Noskin GA, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis associated with pentamidine with aerosol. *Am J Med* 1990; 88:53-55.
4. Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995; 37:565-567.
5. Dassopoulos T, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *Am J Med* 1999; 107:78-84.
6. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS* 2001; 15:617-620.
7. Guo JJ, Jang R, Louder A, Cluxton RJ. Acute pancreatitis associated with different combination therapies in patients infected with human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy* 2005; 25:1044-1054.
8. Haugaard SB, Andersen O, Dela F, et al. Defective glucose and lipid metabolism in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy involve liver, muscle tissue and pancreatic beta-cells. *Eur J Endocrinol* 2005; 152:103-112.
9. Calza L, Manfredi R, Farneti B, Chiodo F. Incidence of hyperlipidaemia in a cohort of 212 HIV-infected patients receiving a protease inhibitor-based antiretroviral therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 22:54-59.
10. Menges M, Pees HW. Kaposi's sarcoma of the pancreas mimicking pancreatic cancer in an HIV-infected patient. Clinical diagnosis by detection of HHV 8 in bile and complete remission following antiviral and cytostatic therapy with paclitaxel. *Int J Pancreatol* 1999; 26:193-199.
11. Barthelet M, Chauveau E, Bonnet E, et al. Pancreatic ductal changes in HIV-infected patients. *Gastrointest Endosc* 1997; 45:59-63.
12. Laguno M, Milinkovic A, De Lazzari E, et al. Incidence and risk factors for mitochondrial toxicity in treated HIV/HCV-coinfected patients. *Antivir Ther* 2005; 10:423-429.
13. Manfredi R. HIV infection and advanced age: emerging epidemiological, clinical, and management issues. *Ageing Res Rev* 2004; 3:31-54.
14. Zazzo JF, Pichon F, Regnier B. HIV and the pancreas. *Lancet* 1987; ii:1212-1213.
15. Lambertus MW, Anderson RE. Hyperamylasemia in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1990; 323:1708-1709.
16. Pezzilli R, Gullo L, Ricchi E, et al. Serum pancreatic enzymes in HIV-seropositive patients. *Dig Dis Sci* 1992; 37:286-288.
17. Maxson CJ, Greenfield SM, Turner JL. Acute pancreatitis as a common complication of 2',3'-dideoxyinosine therapy in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:708-713.
18. Brivet FG, Naveau SH, Lemaigre GF, Dormont J. Pancreatic lesions in HIV-infected patients. *Ball Clin Endocrinol Metab* 1994; 8:859-877.
19. Cappell MS, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: a case-control study of 44 patients. *Am J Med* 1995; 98:243-248.
20. Boix V, Portilla J, Merino E, Pérez-Mateo M. Origin of hyperamylasemia in HIV-infected patients. *AIDS* 1996; 10:553-555.
21. Dutta SK, Ting CD, Lai LL. Study of prevalence, severity, and etiological factors associated with acute pancreatitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:2044-2048.
22. Dowell SF, Holt EA, Murphy FK. Pancreatitis associated with human immunodeficiency virus infection: a matched case-control study. *Tex Med* 1996; 92:44-49.
23. Miller FH, Gore RM, Nemcek AA Jr, Fitzgerald SW. Pancreaticobiliary manifestations of AIDS. *Am J Roentgenol* 1996; 166:1269-1274.
24. Chehter EZ, Longo MA, Laudanna AA, Duarte ML. Involvement of the pancreas in AIDS: a prospective study of 109 post-mortems. *AIDS* 2000; 14:1879-1886.
25. Foo Y, Konecny P. Hyperamylasemia in asymptomatic HIV patients. *Ann Clin Biochem* 1997; 34:259-262.
26. Argiris A, Mathur-Wagh U, Wilets I, Mildvan D. Abnormalities of serum amylase and lipase in HIV-positive patients. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1248-1252.
27. Carroccio A, Fontana M, Spagnolo MI, et al. Serum pancreatic enzymes in human immunodeficiency virus-infected children. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33:998-1001.

28. Rondanelli M, Caselli D, Trotti R, et al. Endocrine pancreatic dysfunction in HIV-infected children: association with growth alterations. *J Infect Dis* 2004; 190:908-912.
29. Bitnun A, Sochett E, Dick PT, et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and -naive human immunodeficiency virus-infected children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:168-174.
30. Hancock MR, Smith NA, Hawkins DA, Gazzard B, Ball SG. Biochemical assessment of pancreatic disease in human immunodeficiency virus infected men. *J Clin Pathol* 1997; 50:674-676.
31. Eleccion CB, Hathaway AA. Macroamylasemia in HIV infection. *Tex Med* 1998; 94:77-79.
32. Carroccio A, Di Prima L, Di Grigoli C, et al. Exocrine pancreatic function and fat malabsorption in human immunodeficiency virus-infected patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:729-734.
33. Sentongo TA, Rutstein RM, Stettler N, Stallings VA, Rudy B, Mulberg AE. Association between steatorrhea, growth, and immunologic status in children with perinatally acquired HIV infection. *Arch Pediatr Adolescent Med* 2001; 155:149-153.
34. Manfredi R, Chiodo F. Disorders of lipid metabolism in patients with HIV disease treated with antiretroviral agents: frequency, relationship with administered drugs, and role of hypolipidaemic therapy with bezafibrate. *J Infect* 2001; 42:181-188.
35. Yarasheski KE, Tebas P, Sigmund C, et al. Insulin resistance in HIV protease inhibitor-associated diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21:209-216.
36. Verucchi G, Calza L, Biagetti C, Attard L, Costigliola P, Manfredi R. Ultrastructural liver mitochondrial abnormalities in HIV/HCV-coinfected patients receiving antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:326-328.
37. Baril L, Beucler I, Valantin MA, et al. Low lipolytic enzyme activity in patients with severe hypertriglyceridemia on highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 16:415-417.
38. Banks PA. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:377-386.
39. Goecke H, Forssmann U, Ugucioni M, et al. Macrophages infiltrating the tissue in chronic pancreatitis express the chemokine receptor CCR 5. *Surgery* 2000; 128:806-814.
40. Kysia RF, Brown DF, Nadel ES. Abdominal pain in a patient with HIV. *J Emerg Med* 2004; 27:285-289.
41. Pezzilli R, Miglioli M. Multicentre comparative study of two schedules of gabexate mesilate in the treatment of acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2001; 33:49-57.
42. Andriulli A, Leandro G, Clemente R, et al. Meta-analysis of somatostatin, octreotide and gabexate mesilate in the therapy of acute pancreatitis. *Alimen Pharmacol Ther* 1998; 12:237-245.
43. Bradley EL. Gabexate mesilate in acute pancreatitis: miracle or mirage? *Dig Liver Dis* 2001; 33:12-13.
44. Manfredi R, Vezzadini P, Costigliola P, Ricchi E, Fanti MP, Chiodo F. Elevated plasma levels of vasoactive intestinal peptide in AIDS patients with refractory idiopathic diarrhoea. Effects of treatment with octreotide. *AIDS* 1993; 7:223-226.
45. Manfredi R, Vezzadini P, Fanti MP, Chiodo F. Vasoactive intestinal polipeptide (VIP) secretion and refractory diarrhea in patients with AIDS or AIDS-related complex (ARC). *Scand J Infect Dis* 1994; 26:55-57.
46. Vidal J, Sacanella E, Muñoz E, Miro JM, Navarro S. Acute pancreatitis related to octreotide in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Pancreas* 1994; 9:395-397.

PATOGENIA, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA NEFROPATÍA INFANTIL ASOCIADA AL VIH

Columnista Experto de SIIC
Dr. Pingato Tang

Senior Scientist, Washington D.C., EE.UU.

Introducción

Aproximadamente el 65% de todos los niños con infección por VIH-1 o sida en los Estados Unidos son afroamericanos.^{1,2} Durante la era previa a la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) más del 40% de los afroamericanos infectados por VIH experimentaba mayor cantidad de complicaciones renales que conducían a un lento crecimiento y a la progresión de la infección por VIH-1.³⁻¹⁵ Los pacientes infectados por VIH-1 corren riesgo de presentar insuficiencia renal aguda, glomerulopatías asociadas con trastornos inmunes, microangiopatías trombóticas asociadas al VIH y un síndrome renal denominado nefropatía asociada al VIH (NAVIH).³⁻⁷ Esta nefropatía fue descrita inicialmente en 1984 en pacientes infectados por VIH provenientes de Nueva York y Miami^{4,5} y se convirtió en una causa frecuente de enfermedad renal terminal (ERT) en los afroamericanos jóvenes.⁶⁻¹⁴ Esta nefropatía produce un impacto clínico adverso importante sobre la calidad de vida de los pacientes infectados por VIH. Lamentablemente, a pesar de los nuevos tratamientos antirretrovirales eficaces, seguimos viendo niños con diagnóstico reciente de NAVIH en los Estados Unidos. Por todas estas razones es necesario conocer los mecanismos básicos responsables de la patogenia de la NAVIH y prevenir esta enfermedad. En esta revisión, analizaremos las cuestiones patogénicas más pertinentes y los aspectos controversiales relacionados con la patogenia de la nefropatía infantil asociada al VIH.

Definición

Esta nefropatía se caracteriza clínicamente por la presencia de proteinuria importante, síndrome nefrótico y rápida progresión hasta la insuficiencia renal crónica y se observa típicamente en pacientes afroamericanos.^{6,7} Al inicio, estos pacientes no muestran edema ni hipertensión importante a pesar de la proteinuria considerable y de la enfermedad glomerular. No obstante, se puede observar a menudo edema e hipertensión durante los estadios tardíos de la enfermedad renal. La histología renal muestra glomérulos con esclerosis focal y segmentaria, hipertrofia e hiperplasia de las células epiteliales viscerales y lesiones tubulointersticiales caracterizadas por túbulos microquísticos llenos de material proteináceo y células mononucleares infiltrantes.⁹⁻¹³ Estos cambios tubulares microquísticos conducen a agrandamiento renal, hallazgo que contrasta con los pequeños riñones fibróticos observados en los casos típicos de pacientes con nefropatía crónica de otra etiología. Otro rasgo considerado característico de la NAVIH es la presencia de una glomerulopatía colapsante focal asociada con inclusiones tubulorreticulares en las células endoteliales y pérdida de diferenciación o proliferación de las células epiteliales glomerulares.⁹⁻¹¹ Sin embargo, los niños pueden mostrar sólo hiperplasia mesangial combinada con la dilatación tubular microquística al inicio de la proteinuria nefrótica.¹¹⁻¹⁴ Más aun, al parecer, la enfermedad renal en los niños con pruebas histológicas de hiperplasia mesangial podría progresar a ritmo más lento cuando es comparada con aquella que muestra pruebas iniciales de glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS).^{12,13} No se determinó aún si la hiperplasia mesangial es el primer paso hacia la GEFS o, como alternativa, puede evolucionar como un proceso patogénico independiente asociado con la infección viral.

El virus VIH-1

Algunos artículos anteriores de revisión analizaron con gran detalle varios conceptos fundamentales relacionados con la estructura del virus VIH-1.^{1,2} Aquí sólo revisaremos algunas ideas importantes relacionadas con el genoma del VIH-1 que son necesarias para comprender los conceptos analizados en esta revisión. Se considera el virus VIH-1 un retrovirus porque lleva ARN y, como tal, es necesario que invierta el flujo de la información genética en las células infectadas para generar ADN, transcritos de ARN viral y proteínas virales. El genoma del VIH-1 contiene por lo menos nueve genes que producen proteínas virales.^{1,2} Estas proteínas están divididas en proteínas estructurales, reguladoras y accesorias. Tres proteínas estructurales forman la microcápside viral, producen enzimas involucradas en la transcripción del VIH o producen glucoproteínas de superficie que participan en la unión a la célula y la entrada en ella. Estas proteínas estructurales se denominan Gag, Pol y Env, respectivamente.^{1,2} Dos proteínas reguladoras denominadas Tat y Rev, son esenciales para la infección por VIH, su replicación, y para la regulación del corte y empalme de los transcritos de ARN del VIH.^{1,2} Por último, cuatro proteínas accesorias denominadas Nef, Vif, Vpr y Vpu, desempeñan papeles esenciales en la replicación del VIH y la infección de las células.^{1,2} La patogenia de la enfermedad renal ha sido relacionada desde el punto de vista patogénico por lo menos con cuatro de estas proteínas, Env, Tat, Nef y Vpr.¹⁶⁻²⁵ Explicaremos luego con más detalle su papel en la patogenia de la NAVIH.

Cambios proliferativos en el epitelio renal inducidos por el VIH-1

Como se explicó antes, un rasgo característico de la NAVIH es la presencia de riñones agrandados con microquistes renales y proliferación de las células epiteliales de los túbulos y los glomérulos.^{4,5,10-15} Sin embargo, los mecanismos patogénicos responsables de estas lesiones no se conocen de forma completa y han sido tema de muchos estudios y controversias. Una de las principales hipótesis actuales para explicar el modo en que el VIH-1 induce proliferación de las células epiteliales renales propone que VIH-1 puede inducir una infección productiva de los podocitos y las células epiteliales renales,²⁶⁻²⁹ y que la expresión de *nef* o *vpr* en estas células conduce a la estimulación directa de vías de señalización del huésped que llevan a la proliferación celular.²⁰⁻²² Sin embargo, esta hipótesis se basa en estudios *in vitro* realizados en el podocito murino inmortalizado condicionalmente y no está claro cómo se pueden aplicar estos hallazgos a la situación humana.²⁰⁻²² Algunos estudios más recientes han sugerido que las células epiteliales parietales glomerulares son células en proliferación en el paciente que presenta una glomerulopatía colapsante asociada al VIH.¹⁵ Además, quedan varios interrogantes sin respuesta. Se desconoce el modo en que el VIH-1 puede inducir una infección productiva de las células epiteliales renales

humanas *in vivo*. Algunos investigadores no pudieron detectar transcritos de ARN de VIH-1 en células epiteliales renales provenientes de pacientes con NAVIH.³⁰⁻³³ Tampoco está claro de qué modo los bajos niveles y el patrón focal de la infección por VIH-1 detectados en cortes renales de la NAVIH²⁶⁻²⁹ pueden explicar los cambios epiteliales proliferativos difusos observados en estos pacientes.

Proliferación de células epiteliales renales en ratones transgénicos para VIH (VIH-Tg)

La observación clave inicial que sugirió que los genes del VIH-1 eran responsables de inducir cambios proliferativos directos en células epiteliales renales se generó en el modelo VIH-Tg₂₆.³⁴ Estos ratones poseen una estructura defectuosa de ADN proviral de VIH-1, d1443, que carece de una secuencia de 3 kb que superpone las secuencias *gag* y *pol*,^{35,36} por lo tanto el VIH-1 no puede replicarse en estos ratones. Los ratones VIH-Tg₂₆ nacen con riñones normales y muestran transcritos de ARN de VIH-1 en las células epiteliales glomerulares y tubulares.³⁴⁻³⁶ Las ratas VIH-Tg que tienen una estructura similar del ARN de VIH-1 también presentan cambios renales similares.³⁷⁻³⁸ Sobre la base de estos hallazgos, se utilizaron estos modelos transgénicos para explorar los mecanismos básicos por medio de los cuales el VIH-1 induce la proliferación de células epiteliales renales e identificar los productos virales involucrados en este proceso.^{19-22,34-39} Sin embargo, se obtuvieron diferentes resultados según se utilizaran células epiteliales renales primarias o inmortalizadas provenientes de estos modelos.^{20-22,35-40}

Nosotros observamos que el primer estadio de la enfermedad renal se caracteriza por la presencia de lesión del epitelio tubular renal correlacionado con los altos niveles de expresión de los genes del VIH-1 en estas células.^{34,38} Además, nuestros hallazgos en células primarias apoyan la hipótesis de que los cambios proliferativos del epitelio renal constituyen un acontecimiento tardío en la patogenia de la enfermedad renal.^{34,38} Estos cambios proliferativos tardíos parecen ser impulsados, al menos en parte, por el aumento de los proteoglucanos de heparán sulfato renales y la acumulación de factores de crecimiento que fijan heparina.^{34,38} En concordancia con la idea de que el VIH-1 induce primero lesión renal, Bruggeman y col. comunicaron que la activación de la expresión de los genes del VIH-1 mediante irradiación ultravioleta inducía apoptosis en células del epitelio tubular de VIH-Tg₂₆.³⁹ En conjunto, estos estudios sugieren firmemente que la activación directa de genes de VIH-1 en el epitelio tubular primario de VIH-Tg₂₆ disminuye su velocidad de crecimiento o induce apoptosis.

Por oposición a estos hallazgos, los podocitos y las células epiteliales renales inmortalizadas condicionalmente tomadas de ratones VIH-Tg₂₆ endogámicos con ratones *immortomouse*, que portan el antígeno T SV-40 termosensible [ts-SV-40-T] inducible por interferón, tuvieron cambios proliferativos notables siempre que se activaban genes VIH-1.²⁰⁻²² Además, estos estudios identificaron al gen *nef* como causa de los cambios proliferativos.²⁰⁻²² Sin embargo, incluso bajo estas condiciones, los efectos promotores del crecimiento del gen *nef* requieren cofactores adicionales presentes en el suero o la matriz extracelular de células confluentes. Globalmente, quedan varias preguntas por responder para validar la hipótesis de que el gen *nef* induce cambios proliferativos directos en las células epiteliales renales humanas. Por ejemplo, no está claro si las células epiteliales renales humanas expresan niveles importantes de la proteína Nef y si las células epiteliales renales primarias humanas responden al gen *nef* de forma similar a las células epiteliales murinas inmortalizadas condicionalmente.

Finalmente, algunos estudios recientes en ratones transgénicos sugirieron que la expresión de los genes del VIH-1 en los podocitos aislados puede conducir al espectro completo de la NAVIH.²⁵ Sin embargo, estos estudios deben ser interpretados con precaución dado que estos ratones transgénicos expresan niveles muy altos de genes del VIH-1, y no se sabe si tales niveles de expresión del gen del VIH representan verdaderamente la situación clínica de los pacientes infectados por VIH. Por último, la presencia de microquistes tubulares en niños infectados por VIH sin evidencia histológica de lesión de los podocitos sugiere firmemente que las células epiteliales del túbulo renal podrían ser afectadas de modo independiente de los cambios en los podocitos.

Papel de los factores renales locales en la patogenia de la NAVIH

Se cita a menudo un estudio crítico de Bruggeman y col. como prueba firme de que los factores renales locales por sí solos son suficientes para la presentación de la NAVIH.³⁹ Este estudio muestra que los riñones de ratones VIH-Tg₂₆ trasplantados a ratones silvestres evolucionan a NAVIH, mientras que los riñones de ratones silvestres trasplantados a ratones VIH-Tg₂₆ no

presentan la nefropatía.³⁹ Sin embargo, debemos señalar que este estudio no descarta la posibilidad de que algunos factores circulantes puedan desempeñar un papel en la patogenia de la NAVIH. En todos los modelos de VIH-Tg, se pasa por alto el proceso infeccioso inicial y la respuesta inmune del huésped y, por lo tanto, las células renales intrínsecas no sufren el impacto de la respuesta inmune sistémica. Además, las células endoteliales del ratón parecen no ser permisivas para la expresión de transcritos de ARN de VIH-1,^{40,41} y los ratones VIH-Tg₂₆ no presentan inclusiones tuborreticulares en las células endoteliales renales, lesión característica observada en los seres humanos con NAVIH que se sabe es producida por la respuesta endotelial inmunitaria del huésped al virus. Más aun, los ratones VIH-Tg₂₆ no liberan proteínas virales en la circulación y sus células mononucleares no producen las proteínas Env o Tat del VIH.³⁴⁻³⁶

En conjunto, estos hallazgos sugieren que el endotelio de los ratones VIH-Tg₂₆ no es afectado por la presencia de transcritos virales, proteínas virales circulantes ni la respuesta inmune del huésped al VIH-1. Esta situación contrasta mucho con la situación clínica observada en los niños infectados por VIH, que frecuentemente presentan una lesión endotelial progresiva secundaria a la respuesta inmune del huésped, infecciones oportunistas o el reclutamiento renal de células infectadas por VIH y proteínas virales circulantes.⁴²⁻⁴⁶ Por lo tanto, los riñones de ratones silvestres normales trasplantados en animales VIH-Tg₂₆ no están expuestos a los efectos tóxicos potenciales de los productos virales circulantes, o las células mononucleares activadas o infectadas. Además, las células epiteliales renales de animales VIH-Tg₂₆ pueden sufrir las consecuencias directas de la expresión de los genes del VIH-1 aun en ausencia de otros factores que son esenciales para permitir la infección o la lesión de las células epiteliales humanas.

Por último, vale la pena mencionar que no todos los ratones que expresan altos niveles de genes del VIH-1 en las células epiteliales renales presentan nefropatía. Gharavi y col. elaboraron híbridos F1 de VIH-Tg₂₆FVB/N con otras cinco cepas de ratones endogámicos y observaron una notable variación del fenotipo renal de los ratones VIH-Tg₂₆.⁴⁷ Estos hallazgos demuestran una fuerte influencia genética que modula el resultado del fenotipo de la NAVIH en los ratones transgénicos y apoyan la idea de que además de los genes del VIH-1, otros factores genéticos o ambientales todavía desconocidos son esenciales para el desarrollo del fenotipo completo de la NAVIH en los seres humanos.⁴⁸ Existe poco desacuerdo en la comunidad científica en relación con el concepto de que los antecedentes genéticos desempeñan un papel clave en la patogenia de la NAVIH. En resumen, muchos datos experimentales sugieren firmemente que los factores renales locales por sí solos no son suficientes para inducir el fenotipo completo de la NAVIH.

Papel de las proteínas virales circulantes y los factores de crecimiento fijadores de heparina

La activación y la disfunción de las células mononucleares o endoteliales infectadas por el VIH son eventos patogénicos importantes en la progresión del sida.⁴²⁻⁴⁶ Los niños infectados por VIH a menudo desarrollan una lesión endotelial progresiva y crónica secundaria a la respuesta inmunitaria del huésped y a la presencia de infecciones oportunistas. Estos cambios aumentan la activación y la adhesión de las células mononucleares a las células endoteliales. Ambos tipos celulares pueden liberar múltiples citocinas y proteínas virales en la circulación sistémica o el riñón y estos factores circulantes pueden inducir una lesión renal por sí solos. Por ejemplo, Shirai y col. mostraron que los ratones VIH-Tg₂₆ inmunizados con gp160 purificada recombinante mostraban una disminución del edema, la proteinuria y las concentraciones de BUN en suero.¹⁶ Estos autores sugirieron que su esquema de inmunización protegía a estos ratones contra los efectos adversos renales potenciales de gp160;^{16,17} sin embargo, hasta lo que sabemos, esta interesante hipótesis no ha sido probada y sus hallazgos con la inmunización no han sido reproducidos por otros grupos. Como alternativa, los niveles circulantes del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF-2) básico están aumentados en los pacientes infectados por VIH-1 y se correlacionan con la progresión del sida⁴⁵ y el desarrollo de la NAVIH.⁴⁶ El FGF-2 es miembro de la familia de los factores de crecimiento de los fibroblastos que fijan heparina y ha sido implicado en la patogenia del sarcoma de Kaposi del sida.^{49,50} Algunos estudios anteriores mostraron que el FGF-2 participa en el desarrollo renal, la angiogénesis, la regeneración tubular y la progresión de varias nefropatías en seres humanos y roedores.⁵⁰⁻⁶² El FGF-2 es producido por casi todos los tipos de células renales intrínsecas^{50,59-62} y por los linfocitos T y los macrófagos.⁵³ El FGF-2 carece de un péptido señal para la secreción, pero puede ser liberado por mecanismos no convencionales,^{49,50} que incluyen lesión celular, apoptosis, citocinas y proteasas liberadas por células infectadas por VIH o activadas. Una

vez que el FGF-2 es liberado en el espacio extracelular, su actividad biológica es disminuida por su estrecha unión a los proteoglucanos de heparán sulfato.⁵⁰ De esta forma, el FGF-2 se puede acumular potencialmente en el tejido renal y puede ser protegido de la degradación proteolítica. Tanto las células endoteliales lesionadas como las células mononucleares infectadas por VIH pueden liberar FGF-2 en la circulación de los pacientes infectados por VIH.^{45,46} En 1994, nosotros informamos una acumulación importante de FGF-2 en el túbulo-intersticio de ratones VIH-Tg₂₆ con enfermedad renal en estadio tardío.³⁴ Estos cambios se asociaron con un aumento de los proteoglucanos de heparán sulfato y el desarrollo de notables lesiones proliferativas del epitelio tubular renal.³⁴ Estos hallazgos proporcionaron la primera prueba clara de que los riñones infectados por VIH podían actuar como una piletta que atrapaba factores de crecimiento fijadores de heparina liberados en la circulación o por células que infiltraban el riñón. Así, los proteoglucanos de heparán sulfato pueden actuar como un reservorio bioactivo que potencia la acumulación y la actividad de los factores de crecimiento fijadores de heparina en el riñón; cortes renales provenientes de niños con NAVIH muestran un aumento considerable de los proteoglucanos de heparán sulfato renales y acumulación de FGF-2.⁴⁶ Más recientemente, Tang y col. mostraron que el FGF-2 aumenta el reclutamiento renal y la fijación de las células mononucleares infectadas por VIH a las células epiteliales del túbulo renal *in vivo*,⁶² y que el FGF-2 aumenta la unión de las células mononucleares infectadas por VIH a células epiteliales del túbulo renal primarias cultivadas obtenidas de niños con infección por VIH y nefropatía.⁶² En conjunto, estos estudios sugieren que el FGF-2 puede tener un nuevo papel inmunomodulador y de infectividad renal en la patogenia de la nefropatía infantil asociada al VIH. En apoyo de este concepto, Conaldi y col. mostraron que la proteína Tat del VIH aumenta la proliferación de los podocitos humanos cultivados al inducir la liberación de FGF-2 de su superficie celular.¹⁸ Estos hallazgos apoyan firmemente la hipótesis de que los proteoglucanos de heparán sulfato, VIH-Tat y FGF-2 desempeñan papeles sinérgicos en la patogenia de la nefropatía infantil asociada al VIH. Otro mecanismo que puede liberar tanto FGF-2 como VIH-Tat de sus sitios de almacenamiento de proteoglucanos de heparán sulfato es la digestión de los glucosaminoglucanos por proteasas y heparanasas.^{50,60,61} Estas enzimas son liberadas por las células mononucleares de sangre periférica infectadas por VIH o activadas, pero se desconoce su papel en la patogenia de la NAVIH. Más recientemente, describimos que FGF-2 puede ser liberado por su unión a una proteína fijadora del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF-BP-1) que está aumentada en las células epiteliales del túbulo renal de niños con NAVIH.⁶³⁻⁶⁴ En conjunto, al menos cuatro mecanismos diferentes pueden explicar la acumulación de FGF-2 en el riñón de niños infectados por VIH con nefropatía: 1) la liberación de FGF-2 en la circulación por las células endoteliales lesionadas o las células inflamatorias activadas, 2) la unión del factor de crecimiento que fija heparina a los proteoglucanos de heparán sulfato renales, 3) la liberación de FGF-2 de las membranas basales y las células del túbulo renal en regeneración, 4) el aumento de FGF-BP-1 en las células epiteliales tubulares en proliferación y las células mononucleares que infiltran el riñón.

Papel de los proteoglucanos de heparán sulfato en la infección por VIH

En 1998 proporcionamos la primera prueba de que se podía provocar una infección productiva *in vitro* de las células epiteliales del túbulo renal humano obtenidas de niños infectados por VIH cuando eran expuestas a aislados de VIH-1 primarios obtenidos de niños con NAVIH.⁶⁵ Sin embargo, es necesario señalar que se requirió una carga viral elevada para infectar estas células y no pudimos identificar un correceptor importante del VIH-1 que participara en este proceso. Conaldi y col. confirmaron nuestros hallazgos en células epiteliales del túbulo renal obtenidas de pacientes VIH-negativos, pero atribuyeron el proceso infeccioso a la presencia de altos niveles de proteína CD4 sobre la superficie de estas células.⁶⁶ En los estudios de seguimiento, ni otros autores ni nosotros pudimos detectar niveles importantes de receptores CD4 sobre las células epiteliales del túbulo renal y, por lo tanto, no quedan claros los mecanismos por medio de los cuales el VIH-1 entra en las células epiteliales del túbulo renal humano.⁶⁷⁻⁷¹ Es tentador especular que los proteoglucanos de heparán sulfato pueden facilitar el ingreso del VIH-1⁷²⁻⁷⁴ a las células epiteliales renales a través de vías endocíticas, como se demostró en células endoteliales cultivadas.⁷⁷ Los proteoglucanos de heparán sulfato también pueden aumentar la infectividad del VIH-1 al facilitar la unión de este virus a la superficie celular.⁷⁴⁻⁸⁴ La afinidad de la proteína de la envoltura del VIH-1 gp120 por la heparina depende de la conservación de su bucle V3 y está influida firmemente por la carga del bucle V3.⁷⁶ Por lo tanto, el VIH-1 puede utilizar los proteoglucanos de heparán sulfato

como receptores de unión de baja afinidad para rastrear en la superficie celular receptores específicos para la entrada.^{79,80} En apoyo de este concepto, algunos polianiones solubles como heparina, sulfato de dextrán y polisulfato de pentosán pueden neutralizar la infección por VIH-1 *in vitro*.^{75,76} La infección por virus X4 parece ser más sensible a la inhibición por sulfato de dextrán que la infección por virus R5.⁷³⁻⁷⁶ Como alternativa, otras quimiocinas involucradas en la patogenia del sida (p. ej., SDF-1 α , RANTES y M1F1- β) también pueden unirse a proteoglucanos de heparán sulfato y modular el proceso de infección por VIH.^{71,78-85} El VIH-Tat también puede imitar la acción de estas quimiocinas, puede unirse a la heparina con una afinidad similar a FGF-2⁸³⁻⁸⁴ y requiere proteoglucanos de heparán sulfato para la internalización.⁸⁵ Globalmente, es tentador especular que los proteoglucanos renales pueden actuar como una piqueta que atrapa quimiocinas y VIH-1 de la circulación y de esta forma podría acelerar la progresión de la NAVIH.

Papel del VIH-Tat y los proteoglucanos de heparán sulfato en la NAVIH

El producto genético Tat es un factor de transcripción,⁸⁶ pero también puede ser liberado en la circulación por células infectadas y captado por células no infectadas.⁸⁷ El Tat liberado en el espacio extracelular (ecTat) puede inducir la proliferación de muchos tipos celulares.⁸⁸⁻⁹⁰ Como señalamos antes, los proteoglucanos de heparán sulfato pueden actuar como receptores para la captación de ecTat. Este evento podría conducir a la activación del VIH-1 en las células mononucleares.⁷¹ Se sabe que todas las actividades biológicas de Tat *in vitro*, como inducción de crecimiento celular, migración e invasión, son aumentadas por las bajas concentraciones de heparina e inhibidas por sus altas concentraciones, como se demostró para FGF-2 y otros factores de crecimiento que fijan heparina.⁸⁸⁻⁹⁰ De forma similar, las citocinas liberadas por las células infectadas por VIH (es decir, interferón γ , factor de necrosis tumoral α e interleuquina 2) pueden inducir la síntesis o la liberación de FGF-2 y VEGF-A, un poderoso factor de crecimiento angiogénico y de permeabilidad.⁹⁰⁻⁹² Estos factores actúan sinérgicamente con Tat, probablemente a través de la activación de las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_5\beta_1$ y las metaloproteinasas (MMP) MMP-2 y MMP-9.⁹⁰⁻⁹³ Una vez activadas, las MMP pueden desplazar el FGF-2 ligado a los proteoglucanos de heparán sulfato e inducir la proliferación de células.⁹² Debemos señalar que los podocitos, al contrario de las células epiteliales del túbulo renal, tienen una capacidad *in vivo* limitada para sufrir división nuclear y citocinesis en respuesta al FGF-2.⁹³⁻⁹⁴

Muchas de estas células pueden mantenerse en la fase G1 tardía del ciclo celular.⁹⁴ Por lo tanto, es tentador especular que cuando los podocitos diferenciados son inducidos a volver a entrar en el ciclo celular bajo la influencia de VIH-Tat o FGF-2, podrían sufrir cambios en el citoesqueleto que conducen a su desprendimiento, desdiferenciación, proliferación o muerte celular.⁹⁴ De esta forma, VIH-ecTat puede alterar aun más la capacidad de los podocitos para responder a FGF-2. Los podocitos de afroamericanos infectados por VIH o de pacientes con predisposición genética a la nefropatía⁴⁸ pueden ser más sensibles a los efectos de FGF-2 y VIH-Tat. Los estudios futuros deben identificar los factores genéticos y ambientales que podrían aumentar potencialmente los efectos adversos de las proteínas del VIH y los factores de crecimiento que fijan heparina en los pacientes infectados por VIH.

Pronóstico y futuro

En la era previa a la TARGA, los niños con NAVIH progresaban muy rápidamente hasta la enfermedad renal terminal o morían en menos de 2 años.^{12,13} Actualmente, la institución temprana de TARGA conduce a la reducción de la carga viral y mejora el pronóstico de todas las enfermedades marcadoras del sida y prolonga la vida de los niños infectados por VIH.¹⁴ Aproximadamente el 5% de los niños afroamericanos infectados por VIH tratados con TARGA en nuestra institución, localizada en Washington DC, muestran pruebas clínicas o histológicas de NAVIH.¹⁴ La TARGA parece ser un tratamiento promisorio para prevenir el desarrollo o disminuir la progresión de la nefropatía.^{95,96} Debido a la TARGA algunos de estos niños pueden tolerar las pérdidas de proteínas en la orina sin presentar edema ni enfermedad renal terminal.¹⁴ Además, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) puede proporcionar beneficios terapéuticos adicionales.⁹⁷ Por lo tanto, si los adelantos terapéuticos conducen a una mejoría importante en las tasas de supervivencia, la prevalencia de la NAVIH en los pacientes infectados puede aumentar siempre que estos niños se tornen resistentes a la TARGA o no adhieran al tratamiento. El aumento de la prevalencia de pacientes infectados por VIH que se encuentran en la etapa previa a la enfermedad renal terminal o en ella en los Estados Unidos podría convertirse en

un problema importante de salud pública. Estos pacientes correrán un riesgo elevado de morir por infecciones relacionadas con el VIH y complicaciones cardiovasculares y se desconocen las consecuencias cardiovasculares a largo plazo del uso de TARGA en los niños. Por último, los resultados promisorios comunicados en los receptores de trasplante renal infectados por VIH son alentadores.^{98,99} Sin embargo, hasta ahora, se sometieron a trasplante principalmente pacientes con otros tipos de nefropatías asociadas al VIH y no está claro si los pacientes con NAVIH responderán de forma similar. Además, sólo se consideran para el trasplante renal pacientes infectados por VIH muy seleccionados.^{98,99} Estos pacientes mostraban una adhesión excelente a la TARGA, ausencia de inmunosupresión grave (CD4 > 200 células/μl), viremia no detectable (< 50 copias de ARN de VIH-1/ml), ausencia de enfermedad marcadora de sida, tuvieron una reconstitución inmune exitosa después de la TARGA y no presentaron infecciones virales activas por lo menos durante los seis meses previos al trasplante renal. Lamentablemente, estos pacientes no son representativos de la población de infectados por VIH que se someten a diálisis en los Estados Unidos. Más aun, en la población pediátrica será difícil encontrar pacientes con NAVIH que reúnan estos criterios estrictos para el trasplante renal. Por lo tanto, la rápida identificación y el tratamiento inmediato de las mujeres embarazadas infectadas por VIH debe seguir siendo una prioridad absoluta para prevenir la transmisión infantil del VIH-1 y la nefropatía infantil asociada al VIH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fauci SA. HIV and AIDS. 20 years of science. *Nature Med* 9:839-843, 2003.
2. Gallo RC. Human retrovirus after 20 years; a perspective from the past and prospects for their future control. *Immunol Rev* 185:236-265, 2002.
3. Rao TKS, Friedman EA, Nicastrì AD. The types of renal disease in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 16:1062-1068, 1987.
4. Rao TK, Filippone EJ, Nicastrì AD, Landesman SH, Frank S, Chen CK, Friedman EA. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 310:669-673, 1984.
5. Pardo V, Aldana M, Colton RM, Fischl MA, Jaffe D, Moskowitz L, et al. Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 101:429-434, 1984.
6. Pardo V, Meneses R, Ossa L, Jaffe DJ, Strauss J, Roth D, et al. AIDS-related glomerulopathy. Occurrence in specific risk groups. *Kidney Int* 31:1167-1173, 1987.
7. Kopp JB, Winkler C. HIV-associated nephropathy in African Americans. *Kidney Int* 83:S43-S49, 2003.
8. Freedman BI, Soucie JM, Stone SM, Pegram S. Familial clustering of end stage renal disease in blacks with HIV-associated nephropathy. *Am J Kidney Dis* 34:254-258, 1999.
9. Barisoni L, Kriz W, Mundel P, D'Agati V. The dysregulated podocyte phenotype: A novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10:51-61, 1999.
10. Bourgoignie JJ, Pardo V. The nephropathology in HIV-1 virus infection. *Kidney Int* 40(35):S19-S23, 1991.
11. D'Agati V, Appel GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 8:138-152, 1997.
12. Strauss J, Abitol C, Zilleruelo G, Scott G, Paredes A, Malaga S, et al. Renal disease in children with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 321:625-630, 1989.
13. Ray PE, Rakusan T, Loecheit BJ, Selby DM, Liu XH, Chandra RS. HIV-1 associated nephropathy in children from the Washington, D.C. area: 12 years' experience. *Semin Nephrol* 18:396-405, 1998.
14. Ray PE, Xu L, Rakusan T, Liu XH. A 20-year history of childhood HIV-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol* 19:1075-1092, 2004.
15. Dijkman HB, Weening JJ, Smeets B, Verrijp KC, Van Kuppevelt TH, Assmann KK, et al. Proliferating cells in HIV and pamidronate-associated collapsing focal segmental glomerulosclerosis are parietal epithelial cells. *Kidney Int* 70:388-344, 2006.
16. Shirai A, Klinman DM. Immunization with recombinant gp160 prolongs the survival of HIV-transgenic mice. *AIDS Res and Hum Retroviruses* 9:979-983, 1993.
17. Singhal PC, Sagar S, Chandra D, Garg P. Human immunodeficiency virus-1 gp120 and gp160 envelope proteins modulate mesangial cell gelatinolytic activity. *Am J Pathol* 147:25-32, 1995.
18. Conaldi PG, Botelli A, Baj A, Serra C, Fiore L, Federico G, et al. Human Immunodeficiency virus-1 Tat induces hyperproliferation and dysregulation of renal glomerular epithelial cells. *Am J Pathol* 161:53-61, 2002.
19. Hanna Z, Kay DG, Rebai N, Guimond A, Jothy S, Jolicœur P. Nef harbors a major determinant of pathogenicity for an AIDS-like disease induced by HIV-1 in transgenic mice. *Cell* 95:163-175, 1998.
20. Husain M, Gussella GL, Klotman ME, Gelman IH, Ross MD, Schwartz EJ, et al. HIV-1 Nef induces proliferation and anchorage-independent growth in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 13:1806-1815, 2002.
21. Sunamoto M, Husain M, He JC, Schwartx EJ, Klotman PE. Critical role for Nef in HIV-1 induced podocyte dedifferentiation. *Kidney Int* 64:1695-1701, 2003.

22. He JC, Husain M, Sunamoto M, D'Agati VD, Klotman ME, Iyengar R, et al. Nef stimulates proliferation of glomerular podocytes through activation of Src-dependent Stat3 and MAPK1,2 pathways. *J Clin Invest* 114:643-651, 2004.
23. Dickie P, Roberts A, Uwiera R, Witmer J, Sharma K, Kopp JB. Focal glomerulosclerosis in proviral c-fms transgenic mice links Vpr expression to HIV-associated nephropathy. *Virology* 322:69-81, 2004.
24. Jowett JB, Planelles V, Poon B, Shah NP, Chen ML, Chen IS. The human immunodeficiency virus type 1 vpr gene arrests infected T cells in the G2 + M phase of the cell cycle. *J Virol* 69:6304-6313, 1995.
25. Zhong J, Zuo Y, Ma J, Fogo AB, Jolicoeur P, Ichikawa I, et al. Expression of HIV-1 genes in podocytes alone can lead to the full spectrum of HIV-1 associated nephropathy. *Kidney Int* 68:1048-1060, 2005.
26. Cohen AH, Sun NCJ, Shapshak P, Imagawa DT. Demonstration of human immunodeficiency virus in renal epithelium in HIV-associated nephropathy. *Mod Pathol* 1:87-97, 1989.
27. Bruggeman LA, Ross MD, Tanji N, Cara A, Dikman S, Gordon RE, et al. Renal epithelium is a previously unrecognized site of HIV-infection. *J Am Soc Nephrol* 11:2089-2087, 2000.
28. Marras D, Bruggeman LA, Gao F, Tanji N, Mansukhani MM, Cara A, et al. Replication and compartmentalization of HIV-1 in the kidney epithelium of patients with HIV-associated nephropathy. *Nat Med* 8:522-526, 2002.
29. Wintson JA, Bruggeman LA, Ross MD, Jacobson L, Ross L, D'Agati VD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 344:1979-1984, 2001.
30. Di Belgiosjoso GB, Genderini A, Vago L, Parravicini C, Bertoli S, Landriani N. Absence of HIV antigens in renal tissue from patients with HIV-associated nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 5:489-492, 1990.
31. Alpers CR, McClure J, Bursten SL. Human mesangial cells are resistant to productive infection by multiple strains of human immunodeficiency virus types 1 and 2. *Am J Kidney Dis* 19:126-130, 1992.
32. Eitener F, Cui Y, Hudkins KL, Anderson DM, Schmidt A, Morton WR, Alpers CE. Chemokine receptor (CCR5) expression in human kidneys and in the HIV infected macaque. *Kidney Int* 54:1945-1954, 1998.
33. Eitner F, Cui Y, Hudkins KL, Stokes MB, Segerer S, Mack M, et al. Chemokine receptor CCR5 and CXCR4 expression in HIV-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 11:856-867, 2000.
34. Ray PE, Bruggeman L, Weeks B, Kopp J, Bryant J, Owens J et al. Role of bFGF and its low affinity receptors in the pathogenesis of HIV-associated nephropathy in transgenic mice. *Kidney Int* 46:759-772, 1994.
35. Dickie P, Felser J, Eckhaus M, Bryant J, Silver J, Marinos N, et al. HIV-associated nephropathy in transgenic mice expressing HIV-1 genes. *Virology* 185:109-119, 1991.
36. Kopp JB, Klotman ME, Adler SH, Bruggeman LA, Dickie P, Marinos NJ, et al. Progressive glomerulosclerosis and enhanced renal accumulation of basement membrane components in mice transgenic for human immunodeficiency virus type 1 genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:1577-1581, 1992.
37. Reid W, Sadowska M, Denaro R, Rao S, Foulke Jr J, Hayes N, et al. An HIV-1 transgenic rat that develops HIV-related pathology and immunology dysfunction. *Proc Natl Acad Sci* 98:9271-9276, 2001.
38. Ray PE, Liu XL, Robinson RL, Reid W, Xu L, Owens JW, et al. A novel HIV-1 transgenic rat model of childhood HIV-1 associated nephropathy. *Kidney Int* 63:2242-2253, 2003.
39. 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* 100:84-92, 1997.
40. Tinkle BT, Ngo L, Luciw PA, Maciag T, Jay G. Human Immunodeficiency Virus-associated vasculopathy in transgenic mice. *J Virol* 71:4809-4814, 1997.
41. Tinkle BT, Ueda H, Ngo L, Luciw PA, Shaw K, Rosen CA, et al. Transgenic dissection of HIV-genes involved in lymphoid depletion. *J Clin Invest* 100:32-39, 1997.
42. Zietz C, Hotz B, Sturz M, Rauch E, Penning R, Lohrs U. Aortic endothelium in HIV-1 infection. Chronic injury, activation and increased leukocyte adherence. *Am J Pathol* 149:1887-1898, 1996.
43. Bussolino F, Mitola S, Serini G, Barillari G, Ensoli B. Interactions between endothelial cells and HIV-1. *Int J Biochem Cell Biol* 33:371-390, 2001.
44. Gilles PN, Lathey JL, Spector SA. Replication of macrophage-tropic and T-cell-tropic strains of Human Immunodeficiency Virus type 1 is augmented by macrophage-endothelial cell contact. *J Virol* 69:2133-2139, 1995.
45. Ascheri G, Sgarbi C, Bugarini R, Bogner J, Schatz O, Ensoli B, et al. Serum concentration of fibroblast growth factor 2 are increased in HIV-1 type-infected patients and inversely correlated to survival probability. *AIDS Res Hum Retroviruses* 17:1035-1039, 2001.
46. Ray PE, Liu XH, Xu L, Rakusan T. Accumulation of bFGF in children with HIV-1 associated hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 13:586-593, 1999.
47. Gharavi AG, Ahmad T, Wong RD, Hooshyar R, Vaughn J, Oller S, et al. Mapping a locus for susceptibility to HIV-1 associated nephropathy to mouse chromosome 3. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:2488-2493, 2004.
48. Kim JM, Wu H, Green G, Winkler CA, Kopp JB, Miner JH, et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 300:1298-1300, 2003.
49. Gospodarowicz D, Ferrara N, Schweigerer L, Neufeld G. Structural characterization and biological functions of fibroblast growth factor. *Endocrine Reviews* 8:95-114, 1987.
50. Wellstein A, Czubyayko F. Inhibition of fibroblast growth factors. *Breast Cancer and Res Treatment* 38:109-119, 1996.
51. Ensoli B, Gendelman R, Markham P, Fiorelli V, Colombini S, Raffeld M, et al. Synergy between basic FGF and HIV-1 Tat protein in induction of Kaposi's sarcoma. *Nature* 371:674-680, 1994.
52. Li Z, Jerebtsova M, Liu XH, Tang P, Ray PE. Novel cystogenic role of basic fibroblast growth factor in developing rodent kidneys. *Am J Physiol Renal Physiol* 291:F289-F296, 2006.
53. Peoples GE, Blotnick S, Takahashi K, Freeman MR, Klagsbrun M, Eberlein TJ. T lymphocytes that infiltrate tumors and atherosclerotic plaques produce heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor and basic fibroblast growth factor: a potential pathologic role. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:6547-6551, 1995.
54. Celli G, LaRochelle J, Mackem S, Sharp R, Merlino G. Soluble dominant-negative receptor uncovers essential roles for fibroblast growth factors in multi-organ induction and patterning. *EMBO J* 17:1642-1655, 1998.
55. Clayton A, Thomas J, Thomas GJ, Davies M, Steadman R. Cell surface heparan sulfate proteoglycans control the response of renal interstitial fibroblasts to fibroblast growth factor-2. *Kidney Int* 59:2084-2094, 2001.
56. Sasaki T, Jyo Y, Tanda N, Kawakami Y, Nohno T, Tamai H, et al. Changes in glomerular epithelial cells induced by FGF-2 and FGF-2 neutralizing antibody in puromycin aminonucleoside nephropathy. *Kidney Int* 51:301-309, 1999.
57. Kriz W, Hahnel B, Rosener S, Elger M. Long term treatment of rats with FGF-2 results in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 48:1435-1450, 1995.
58. Morita H, Shinzato T, David G, Mizutani A, Habuchi H, Fujita Y, et al. Basic fibroblast growth factor-binding of heparan sulfate in the human glomerulosclerosis and renal tubulointerstitial fibrosis. *Lab Invest* 71:528-535, 1984.

59. Floege J, Kriz W, Schulze M, Susani M, Kerjaschki D, Mooney A, et al. Basic fibroblast growth factor augments podocytes injury and induces glomerulosclerosis in rats with experimental membranous nephropathy. *J Clin Invest* 96:2809-2819, 1995.
60. Naparsteck Y, Cohen IR, Fuks Z, Vlodavsky I. Activated T lymphocytes produce a matrix-degrading heparan sulphate endoglycosidase. *Nature* 252:241-244, 1984.
61. Bashkin P, Doctrow S, Klagsbrun M, Svahan CM, Folkman J, Vlodavsky I. Basic Fibroblast growth factor binds to subendothelial extracellular matrix and is released by heparitinase and heparin-like molecules. *Biochemistry* 28:1737-1743, 1989.
62. Tang P, Jerebtsova M, Przygodzki R, Ray PE. Fibroblast growth factor-2 increases the renal recruitment and attachment of HVI-infected mononuclear cells to renal tubular epithelial cells. *Pediatr Nephrol* 20:1708:1716, 2005.
63. Czubyayko F, Liaudet-Coopman ED, Aigner A, Tuveson AT, Berchem GJ, Wellstein A. A secreted FGF-binding protein can serve as the angiogenic switch in human cancer. *Nat Med* 3:1137-1140, 1997.
64. Liu XH, Achim A, Xu L, Wellstein A, Ray PE. Up-regulation of a fibroblast growth factor binding protein in children with renal diseases. *Kidney Int* 59:1850-1858, 2001.
65. Ray PE, Liu XH, Henry D, Dye L, Xu L, Orenstein JM, et al. Infection of human primary renal epithelial cells with HIV-1 from children with HIV-associated nephropathy. *Kidney Int* 53:1217-1229, 1998.
66. Conaldi PG, Biancone L, Botelli A, Wasde-Evans A, Racusen LC, Boccellino M, et al. HIV-1 kills renal tubular epithelial cells in vitro by triggering an apoptotic pathway involving caspase activation and fas upregulation. *J Clin Invest* 102:2041-2049, 1998.
67. Ray PE, Garcia Soler A, Xu L, Soderland C, Blumenthal R, Puri A. Fusion of HIV-1 envelope expressing cells to human glomerular endothelial cells through a CXCR4 mediated mechanism. *Pediatr Nephrol* 20:1401-1409, 2005.
68. Berger EA, Murphy PM, Farber JM. Chemokine receptors as HIV-1 co-receptors: roles in viral entry, tropism, and disease. *Annu Rev Immunol* 17:657-700, 1999.
69. Liu XH, Hadley TJ, Xu X, Peiper SC, Ray PE. Up-regulation of Duffy antigen receptor expression in children with renal disease. *Kidney Int* 55:1491-1500, 1999.
70. Mack M, Kleinschmidt A, Bruhl H, Klier C, Nelson PJ, et al. Transfer of the chemokine receptor CCR5 between cells by membrane-derived microparticles: A mechanism for cellular human immunodeficiency virus 1 infection. *Nature Med* 6:769-775, 2000.
71. O'Donnell MP, Chao CC, Gekker G, Modi KS, Kasiske BL, Keane WF. Renal cell cytokine production stimulates HIV-1 expression in chronically HIV-infected monocytes. *Kidney Int* 53:593-597, 1998.
72. Patel M, Yanagishita M, Roderiquez G, Bou-Habib DC, Oravecz T, Hascall VC, et al. Cell-surface heparan sulfate proteoglycans mediates HIV-1 infection of T-cell lines. *AIDS Res Hum Retroviruses* 9:167-174, 1993.
73. Roderiquez G, Oravecz T, Yanagishita M, Bou-Habbi DC, Mostowski H, Norcross MA. Mediation of Human Immunodeficiency Virus-type 1 binding by interaction of cell surface Heparan Sulfate Proteoglycans with the V3 region of envelope gp120-gp41. *J Virol* 69:2233-2239, 1995.
74. Mondor I, Ugolini S, Sattentau QJ. Human immunodeficiency virus type 1 attachment to HeLa CD4 Cells is CD independent and gp120 dependent and requires cell surface heparan sulfate proteoglycans. *J Virol* 72:3623-3634, 1998.
75. Moulard M, Lortat-Jacob H, Mondor I, Roca G, Wyatt R, Sodroski J, et al. Selective interactions of polyanions with basic surfaces on HIV-1 gp120. *J Virol* 74:1948-1960, 2000.
76. Sapphire ACS, Bobardt MD, Zhang Z, David G, Gally PA. Syndecans serve as attachment receptors for Human Immunodeficiency virus type 1 on macrophages. *J Virol* 75:9187-9200, 2001.
77. Argyris EG, Acheampong E, Nunnari G, Mukhtar M, Williams KJ, Pomerantz RJ. Human immunodeficiency virus type 1 enters primary human brain microvascular endothelial cells by a mechanism involving cell surface proteoglycans independent of lipid rafts. *J Virol* 77:12140-12151, 2003.
78. Oravecz T, Pall M, Wang J, Roderiquez G, Ditto M, Norcross MA. Regulation of anti-HIV-1 activity of RANTES by heparan sulfate proteoglycans. *J Immunol* 159:4587-4592, 1997.
79. Ibrahim J, Griffin P, Coombe DR, Rider CC, James W. Cell-surface heparan sulfate facilitates human immunodeficiency virus Type 1 entry into some cells lines but not primary lymphocytes. *Virus Res* 60:159-169, 1999.
80. Bobardt MD, Sapphire HC, Yu X, Schueren Van Der, Zhang Z, David G, et al. Syndecan captures, protects, and transmits HIV to T lymphocytes. *Immunity* 18:27-39, 2003.
81. Gordon CJ, Muesing MA, Proudfoot AE, Power CA, Moore JP, Trkola A. Enhancement of HIV-type 1 infection by the CC-chemokine RANTES is independent of the mechanism of virus-cell fusion. *J Virol* 73:684-694, 1999.
82. Schols D, Struyf S, Van Damme J, Este JA, Henson G, De Clercq E. Inhibition of T-tropic HIV strains by selective antagonization of the chemokine receptor CXCR4. *J Exp Med* 186:1383-1343, 1997.
83. Albin A, Ferrini S, Benelli R, Sforzini S, Giunciuglio D, Aluigi MG, Proudfoot AEI, et al. HIV-1 Tat protein mimicry of chemokines. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:13153-13158, 1998.
84. Tyago M, Rusnati M, Presta M, Giacca M. Internalization of HIV-1 Tat requires Cell surface heparan sulfate proteoglycans. *J Biol Chem* 276:3254-3261, 2001.
85. Rusnati M, Tulipano G, Urbinati C, Tanghetti E, Giuliani R, Giacca M, et al. The Basic Domain in HIV-1 Tat protein as a target for polysulfonated heparin-mimicking extracellular Tat antagonist. *J Biol Chem* 273(26):16027-16037, 1998.
86. Bieniasz PD, Grdina TA, Bogerd HP, Culen BR. Recruitment of a protein complex containing Tat and cyclin T1 to TAR governs the species specificity of HIV-1 Tat. *EMBO J* 23:7056-7065, 1998.
87. Westendorp MO, Frank R, Ochsenbauer C, Sticker K, Dhein J, Walczak H, et al. Sensitization of T cells to CD95-mediated apoptosis by HIV-Tat and gp120. *Nature* 375:497-500, 1995.
88. Jia H, Lohr M, Jezequel S, Davis D, Shaikh S, Selwood D, et al. Cysteine-rich and basic domain HIV-1 Tat peptides inhibit angiogenesis and induce endothelial cell apoptosis. *Biochem Biophys Res Comm* 283:469-479, 2001.
89. Boykins RA, Mahieux R, Shankavaram UT, Gho YS, Lee SF, Hewlett IK, et al. A short polypeptide domain of HIV-1 Tat proteins mediates pathogenesis. *J Immunol* 163:15-20, 1999.
90. Barillari G, Sgadari C, Fiorelli V, Samaniego F, Colombini S, Manzari V, et al. The Tat protein of human immunodeficiency virus type 1 promotes vascular cell growth and locomotion by engaging the $\alpha 5 \beta 1$ and $\alpha v \beta 3$ integrins and by mobilizing sequestered basic-FGF. *Blood* 94:663-672, 1999.
91. Toschi E, Barillari G, Sgadari C, Bacigalupo I, Cereseto A, Carle D, et al. Activation of matrix-metalloproteinase-2 and membrane-type-1-matrix-metalloproteinase in endothelial cells and induction of vascular permeability in vivo by human immunodeficiency virus-1 Tat protein and basic fibroblast growth factor. *Mol Biol Cell* 12:2934-2946, 2001.
92. Mohan R, Sivak J, Ashton P, Russo LA, Pham BQ, Kasahara N, et al. Circuminoids inhibit the angiogenic response stimulated by fibroblast growth factor-2, including expression of matrix metalloproteinase gelatinase B. *J Biol Chem*

275:10405-10412, 2000.

93. Takeuchi A, Yoshizawa N, Yamamoto M, Sawasaki Y, Oda T, Senoo A, et al. Basic Fibroblast Growth Factor promotes proliferation of rat glomerular visceral epithelial cells in vitro. *Am J Pathol* 141:107-116, 1992.

94. Sasaki T, Hatta H, Osawa G. Cytokines and podocyte injury: the mechanism of fibroblast growth factor-2 induced podocyte injury. *Nephrol Dial Transpl* 14:33-34, 1999.

95. Szczech LA, Edwards LJ, Sanders LL, Van der Horst C, Bartlett JA, Heald AE, et al. Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases. *Clin Nephrol* 57:336-341, 2002.

96. 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* 16:2412-2420, 2005.

97. Wei A, Burns GC, Williams BA, Mohammed NB, Sivak SL. Long term renal survival in HIV-associated nephropathy with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 64:1462-1471, 2003.

98. Kumar MS, Sierka DR, Damask AM, Fyfe B, McAlack RF, Heifets M, Moritz MJ, et al. Safety and success of kidney transplantation and concomitant immunosuppression in HIV-positive patients. *Kidney Int* 67:1622-1629, 2005.

99. Bhagani S, Sweny PI, Brook K, British HIV association. Guidelines for kidney transplantation in patients with HIV disease. *HIV Medicine* 7:133-139, 2006.