

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE NEFROLOGÍA

**HALLAZGOS HISTOLOGICOS RENALES EN AUTOPSIAS DE PACIENTES CON
INFECCIÓN POR VIH DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

TESIS DE POSGRADO

para obtener el Título de Especialista en

NEFROLOGIA

PRESENTA

Dra. María Azucena Soto Gómez

Tutores de Tesis

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel

Dra. Virgilia Soto Abraham

Titular del Curso

Dr. Víctor Cuauhtémoc Argueta Villamar

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

MEXICO D.F., JULIO DEL 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Víctor Argueta Villamar
Jefe del Servicio de Nefrología
Titular del Curso de Nefrología
Telf. 27 89 20 00 Ext. 1032

Dra. Margarita Mejía Zaldívar
Medico Adscrito del Servicio de Nefrología
Profesor Adjunto del Curso de Nefrología
Telf. 27 89 20 00 Ext. 1032

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel
Medico Adscrito del Servicio de Nefrología
Tutor de Tesis
Tel. 56 45 73 77
Correo electrónico: lukidoc_rimi@hotmail.com

Dra. Virgilia Soto Abraham
Medico Adscrito del Servicio de Patología
Cotutor de Tesis
Teléfono: 55 27 89 2000
Correo Electrónico: virgiliansoto@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

Dice un best seller que el agradecimiento trae consigo nuevas bendiciones, el costo de la obtención de un merito, cargo, titulo, jefatura conlleva circunstancias y precios de cualquier tipo y de cualquier magnitud, obtener al final lo que deseamos lleva a que por nuestra mente pasen un sin fin de circunstancias o de personas que nos acompañaron, estimularon, toleraron, enseñaron hasta el final de lo que solo es un ciclo en nuestra trayectoria en este paso por la vida.

Dr. Luis Enrique Álvarez Rangel

Una persona tolerante, que de manera desmedida insiste en un aprendizaje correcto, en su afán por ser mejores cada día en todos y cada uno de nuestros aspectos.

Dr. Víctor Cuauhtémoc Argueta Villamar

A quién con su abrigo nos ha permitido continuar con una ilusión, ahora real y palpable, una persona culta y humana que nos ha proporcionado apoyo y amistad ante cualquier adversidad, por difícil que parezca.

Dra. Margarita Mejía Zaldívar

Porque en su afán de inculcarnos dar todo a cada paso, permite en nosotros los residentes, una formación profesional constante.

Dra. Carolina Aguilar

A ésa gran persona tan desinteresada de un beneficio propio, de su tenaz e inteligente disciplina por mantener como primera circunstancia el aprendizaje como nuestro mayor tesoro, la mano humana que alienta a continuar hasta el final y aún más allá del camino.

DEDICATORIA

A mi **Señor** porque me permitió vivir por 2ª vez, y siempre a cuidado de mí en todo momento, porque en cualquier circunstancia él está presente en mi vida.

A mis **padres** porque continuaron la tarea de renovar mi existencia, y porque siempre están conmigo a cada paso.

A mi **hija** por su paciencia, su apoyo incondicional, su sonrisa y su esfuerzo, ya que es el motor de mi existencia.

A "**Lupita**" porque cada día que transcurre está presente, porque lo hizo posible.

A mis **amigos** por su apoyo, consejo y protección incondicional en el transcurrir diario.

A los **ya no presentes**, porque es mi promesa cumplida.

A mis **pacientes** por ser mi libro abierto a la experiencia, gracias por recordarme mi tan pobre humanidad tan frecuentemente.

GRACIAS

INDICE

1. Resumen	6
2. Introducción	7
3. Material y Métodos	10
4. Resultados	11
5. Discusión	12
6. Conclusiones	13
7. Referencias bibliográficas	14
8. Anexos	16

RESUMEN

INTRODUCCION

Objetivos: Determinar los hallazgos histológicos renales más frecuentes en autopsias de pacientes con infección por VIH en población del Hospital General de México O.D.

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en el archivo de patología del Hospital General de México O.D. Se obtuvieron los registros de autopsias de pacientes con VIH que no recibieron tratamiento antirretroviral, realizadas entre el 1° de enero de 1986 y el 31 de diciembre de 1993. Se localizaron y revisaron las laminillas con material renal y se buscó de forma intencionada mediante microscopía de luz los patrones morfológicos más frecuentemente asociados a infección por VIH.

Resultados: Entre el 1° de enero de 1986 y el 31 de diciembre de 1993 fueron realizadas 127 autopsias en pacientes con infección por VIH, se localizó material renal en 23 autopsias, un edad media de 33.91 ± 8.40 años, el 91.3% del género masculino. 100% cursó con lesión renal aguda de origen prerrenal resultante de hipovolemia. El 40.4% tenía alguna comorbilidad al momento de la defunción, las más frecuentes fueron la tuberculosis sistémica y sarcoma de Kaposi. Los hallazgos histológicos más frecuentes encontramos la glomerulopatía membranoproliferativa, seguida de la nefrocalcinosis y la esclerosis focal y segmentaria. La nefropatía colapsante fue observada en muy poca proporción.

Conclusión: Los hallazgos histológicos frecuentes se caracterizan por orden de frecuencia en glomerulopatía membranoproliferativa, esclerosis focal y segmentaria, nefropatía colapsante (HIVAN), cáncer renal, tuberculosis renal 4.3%, lesión tubular 0%, nefrocalcinosis 26.1%, nefropatía crioglobulinémica, microangiopatía trombótica 8.7%, criptococcosis renal 13%.

Palabras clave: Nefropatía por VIH, Glomerulopatía Colapsante.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía asociada al virus de inmunodeficiencia humana (HIVAN) fue descrita inicialmente por Rao et al en 1984 (1,2) al revisar 10 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, quienes desarrollaron una enfermedad rápidamente progresiva. A partir del reconocimiento de esta entidad como HIVAN, se ha incrementado la incidencia y es ahora la causa más común de enfermedad renal crónica en pacientes VIH seropositivos. Su incidencia es mayor en individuos de raza negra, de acuerdo en el reporte According to the United States Renal Data System (USRDS). El HIVAN es la cuarta causa de enfermedad renal crónica (ESDR) en personas de raza negra con edades que fluctúan entre 20 y 64 años,(3). El estudio de US Veterans Affairs encontraron que la prevalencia de CKD avanzada (estadios 4 y 5) fue mayor en aquellos con VIH que en aquellos portadores de diabetes (18% Vs 13%) (4). Este mismo estudio confirma que la tasa de filtrado glomerular calculada disminuye más rápido en Afroamericanos con VIH, que en americanos blancos, por lo que estos hallazgos sugieren que existe una importante interacción entre la raza y la infección por VIH para desarrollar una mayor incidencia de enfermedad renal crónica en personas infectadas por VIH que en la población en general. En un estudio realizado recientemente por Lucas et al (5) examina la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) y de insuficiencia renal crónica terminal (ESRD) en personas infectadas por VIH. El estudio analiza datos de 4259 individuos con infección por VIH del Hospital Johns Hopkins VIH que recibieron tratamiento antirretroviral desde 1990. Los resultados corroboraron las diferencias raciales ya mencionadas. Otros factores considerablemente asociados con progresión a ESRD entre individuos infectados por CKD VIH son la edad ≤ 40 años, el aumentado grado de la proteinuria, y el no uso de IECAs y ARAs.

El daño renal se presenta de manera temprana en la historia natural de la enfermedad por VIH, se caracteriza por proteinuria en rangos nefróticos, elevación de productos nitrogenados, presión arterial normal, aunque la ausencia de hipertensión puede ser el resultado de un defecto tubular, traducido en trastorno de transporte de electrolitos. En la ultrasonografía podemos encontrar riñones grandes y ecogénicos.

La asociación fue primeramente descrita en serie de casos de pacientes infectados por VIH en 1984 (7), sin embargo en un estudio realizado por Schwartz en el 2005 aproximadamente un 40% de pacientes con VIH y enfermedad renal no tienen estos hallazgos característicos asociados a HIVAN (8).

Un grupo español describe los patrones de presentación de daño renal, encontrando la GN membranoproliferativa como la más frecuente en pacientes de raza blanca, en particular con coinfección por VHC; GN focal y segmentaria no colapsante como segunda forma más frecuente con presentación clínica de síndrome nefrótico. GN mesangial por IgA se observó en el 20% de pacientes, con mayor predominio en varones e individuos de raza blanca. Se observó relación con coinfección por VHC en todos los pacientes y con el VHB en más de la mitad de los casos (66,6%). La presentación clínica en el 60% fue de HTA maligna y en la mitad se asoció a datos de microangiopatía trombótica. La Glomerulopatía colapsante (HIVAN) afectó al 15% con predominio en la raza negra, la forma de presentación clínica fue muy agresiva, todos presentaron proteinuria, con síndrome nefrótico en el 75% de los casos. El fracaso renal agudo también se observó en el 75%, y evolucionó a IR crónica en todos los casos (100%), precisando diálisis sólo tres de ellos (75%). La GN membranosa se presentó en menos del 2% de pacientes con coinfección con VHC, VHB (6).

En el 2010, Nicolau Laparra publicó los hallazgos en la morfología renal agrupada en 3 categorías: 1) en primer término lesiones tubulares, 2) seguida de lesiones intersticiales, y finalmente 3) lesiones glomerulares. La principal lesión intersticial se debe a infiltración

mononuclear, seguido de la nefritis séptica, y de la presencia de calcificaciones, predominando este hallazgo en población infantil (11, 12). A nivel glomerular, el resultado fue muy heterogéneo; destacando la afectación mesangial (proliferación celular mesangial) aún en pacientes con creatinina sérica normal (9), así como la microangiopatía trombótica. Estos últimos datos ya se describían en la serie española de Martínez et al. (10).

El grado de azoemia varia, en los casos de HIVAN siempre se caracteriza por un rápido deterioro en la función renal, la mayoría de los pacientes fallecen en promedio al año. Además de lo ya mencionado, existen otros múltiples factores que pueden favorecer alteraciones renales, entre ellos las infecciones oportunistas y el tratamiento médico (10).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en el archivo de patología del Hospital General de México O.D. Fueron incluidos en el estudio los registros de autopsias de pacientes con VIH que no recibieron tratamiento antirretroviral, realizadas entre el 1° de enero de 1986 y el 31 de diciembre de 1993. Se excluyó material de autopsias de pacientes que además de la infección por VIH tuvieran diagnóstico de otras enfermedades que pudieran favorecer alteraciones en la histología renal (diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, lupus eritematoso sistémico, glomerulopatías primarias, etc.). Se eliminaron del estudio los casos con material incompleto (pérdida de laminillas y bloques de parafina).

Se localizaron y revisaron las laminillas con material renal de los pacientes incluidos y se buscó de forma intencionada mediante microscopía de luz los patrones morfológicos más frecuentemente asociados a infección por VIH. Se revisaron cortes con las tinciones habituales (hematoxilina-eosina, ácido periódico de Schiff, tricrómico de Masson y metenamina de plata) para analizar el tejido renal. Adicionalmente, se realizaron nuevos cortes y tinciones especiales de los bloques de parafina en los casos en que a criterio de la nefropatóloga fueran necesarios para el diagnóstico.

Para el análisis estadístico se empleó estadística descriptiva. Los resultados se presentan como media \pm desviación estándar para variables escalares y frecuencias simples y proporciones para variables categóricas. Se emplearon gráficas de barras para la presentación de los hallazgos histológicos renales más frecuentes.

RESULTADOS

Entre enero de 1986 y diciembre de 1993 se realizaron en el Hospital General de México un total 127 autopsias a pacientes con infección por VIH confirmada mediante serología y sin tratamiento antirretroviral previo. Entre ellas, sólo se localizó material renal en 23 autopsias, el resto se excluyó debido a falta de laminillas y bloques de parafina. Se analizaron los datos de 23 casos con un edad media de 33.91 ± 8.40 años, todos en los grupos de edad entre 20 y 59 años, el 91.3% del género masculino (tabla 1). La última creatinina sérica promedio fue de 0.29 mg/dL y la albúmina sérica de 2.0 g/dL previo a la defunción (tabla 1). En el momento del fallecimiento, todos los pacientes se encontraban con lesión renal aguda de origen prerrenal resultante de hipovolemia por pérdidas. El 40.4% tenía alguna comorbilidad al momento de la defunción, las más frecuentes fueron la tuberculosis sistémica y sarcoma de Kaposi (8.7% en ambos casos). Otras comorbilidades encontradas fueron la esteatosis hepática, tuberculosis meníngea, y el síndrome diarreico (tabla 2). Los hallazgos histológicos observados con mayor frecuencia en material renal de pacientes con infección por VIH fueron la glomerulopatía membranoproliferativa en el 17.4%, seguida de la nefrocalcinosis en el 26.1% y la esclerosis focal y segmentaria en 13%. La nefropatía colapsante fue observada sólo en el 4.3% de los casos. Otros hallazgos histológicos menos frecuentes fueron la nefropatía crioglobulinémica, microangiopatía trombótica, tuberculosis renal, criptococcosis renal y el cáncer renal (tabla 3 y Gráficas 1-11).

DISCUSIÓN

Los hallazgos más relevantes de nuestro estudio se pueden resumir de la siguiente forma:

1) la glomerulopatía membranoproliferativa fue el patrón morfológico más frecuente observado en nuestra serie, 2) la glomerulopatía colapsante fue menos frecuente que lo reportado por otros grupos, y 3) el hallazgo de nefrocalcinosis fue observado con una frecuencia mayor a la esperada.

- 1) La glomerulopatía membranoproliferativa fue el patrón morfológico más frecuente observado en nuestra serie. Lo que contrasta en los primeros estudios realizados por el grupo Gardenswartz et al.(7); sin embargo se correlaciona con lo reportado por E. Gutiérrez et al.(6), como hallazgo predominante en pacientes de raza blanca.
- 2) La glomerulopatía colapsante fue menos frecuente que lo reportado por otros grupos como son Pardo et al.(2) y Rao et al.(1) En donde los hallazgos histológicos más frecuentes corresponden a esta lesión. Probablemente nuestro hallazgo se debe a la glomerulopatía colapsante se observa con mayor frecuencia en individuos de raza negra. El tamaño de nuestra muestra es reducido, por lo que es esperable que al incrementar el tamaño de la muestra, también se incrementen el número de casos de glomerulopatía colapsante.
- 3) La nefrocalcinosis fue observada con una frecuencia mayor a la esperada en un porcentaje considerable de muestras. Poco se ha descrito este hallazgo en adultos, sólo los grupos de Corina G et al.(11) y Ray PE et al.(12) en los que se analizaron población pediátrica se ha reportado este hallazgo, por lo que habrá que hacer más estudios al respecto ya que no se ha esclarecido la etiopatogenia.

CONCLUSIÓN

La glomerulopatía membranoproliferativa, la nefrocalcinosis, son los hallazgos más frecuentes seguido de esclerosis focal y segmentaria, menos frecuente tenemos la lesión colapsante en material histológico renal de autopsias de pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana sin tratamiento antirretroviral.

REFERENCIAS

1. Rao TKS, Filippone EJ, Nicastri AD, et al: Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency. N Engl J Med 310:669–673, 1984.
2. Pardo V, Aldana M, Colton RM, et al: Glomerular lesions: The acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 101:429–434, 1984.
3. Bethesda, MD. Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End- Stage Renal Disease in the United States.: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. US Renal Data System (2007) USRDS 2007.
- 4 Choi AI et al. (2007) The impact of HIV on chronic kidney disease outcomes. Kidney Int **72**: 1380–1387.
- 5 Lucas GM et al. (2008) Chronic kidney disease incidence, and progression to end-stage renal disease, in HIV-infected individuals: a tale of two races. J Infect Dis **197**: 1548–1557.
- 6 E Gutierrez y cols Glomeurlopatias asociadas a la infección por VIH una perspectiva española. Nefrología col 27, numero 4. 2007.
7. Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, et al. Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. Clin Nephrol. 1984;21(4):197–204.
8. Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, et al. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV? end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol. 2005;16(8):2412–20.

9. M.C. Nicolau Laparra, F. Martínez, V. Giner, Monteagudo, M.J. Galindo, F. Alcácer, V. Oliver, J. Guix, J. Redón. Temporal progression of kidney disease in the autopsies of patients with HIV in pre- and HAART periods. Internal Medicine Department. Anatomical Pathology Services. Infectious Diseases Unit. Clinical University Hospital of Valencia. Spain *Nefrologia* 2010;30(4):420-6.

10. Martínez PM, Pena JM, Arnalich F, García M, Adridano O, González J, et al. Spectrum of the renal pathology in HIV infection: description of 85 autopsies and clinico-pathologic correlation. *Rev Clin Esp* 1996;196(9):577-83.

11. Corina Gonzalez & G. Ariceta & C. B. Langman & P. Zibaoui & L. Escalona & L. F. Dominguez & M. A. Rosas. Hypercalciuria is the main renal abnormality finding in Human Immunodeficiency Virus-infected children in Venezuela. *Eur J Pediatr* (2008) 167:509–515.

12. Ray PE, Xu L, Rakusan T, Liu X-HA 20-year history of childhood HIV-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol*, 2004; 19:1075–1092.

ANEXOS

Tablas y Figuras

Tabla 1. Características clínicas de pacientes incluidos

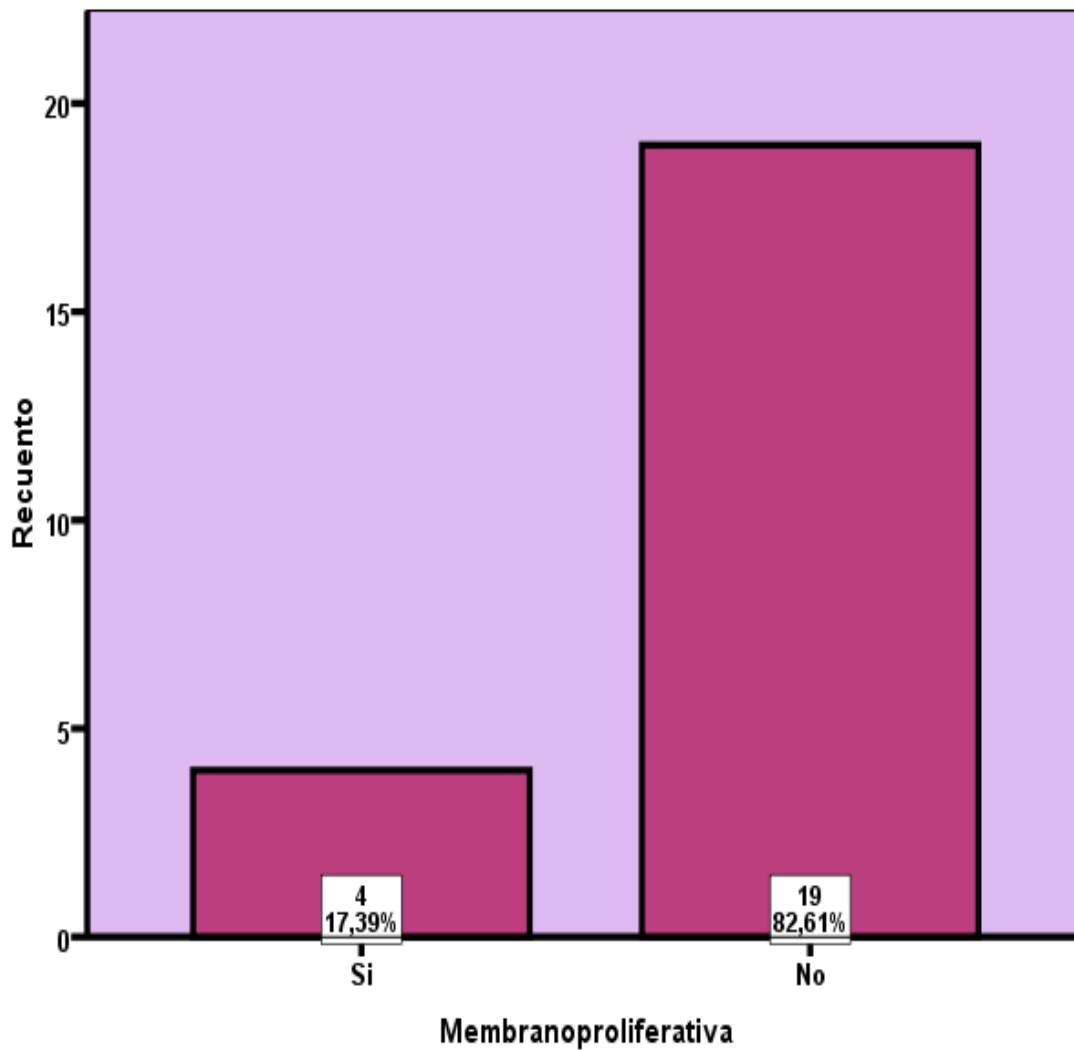
	Media ± DE
Edad (años)	33.91 ± 8.40
Creatinina sérica (mg/dL)	0.29 ± 0.49
Albúmina sérica (g/dL)	2.00 ± 1.00
	No. casos (%)
Género	
Femenino	02 (8.7)
Masculino	21 (91.3)
Grupo de edad	
20-29	8 (34.8)
30-39	8 (34.8)
40-49	6 (26.1)
50-59	1 (04.3)

DE: desviación estándar

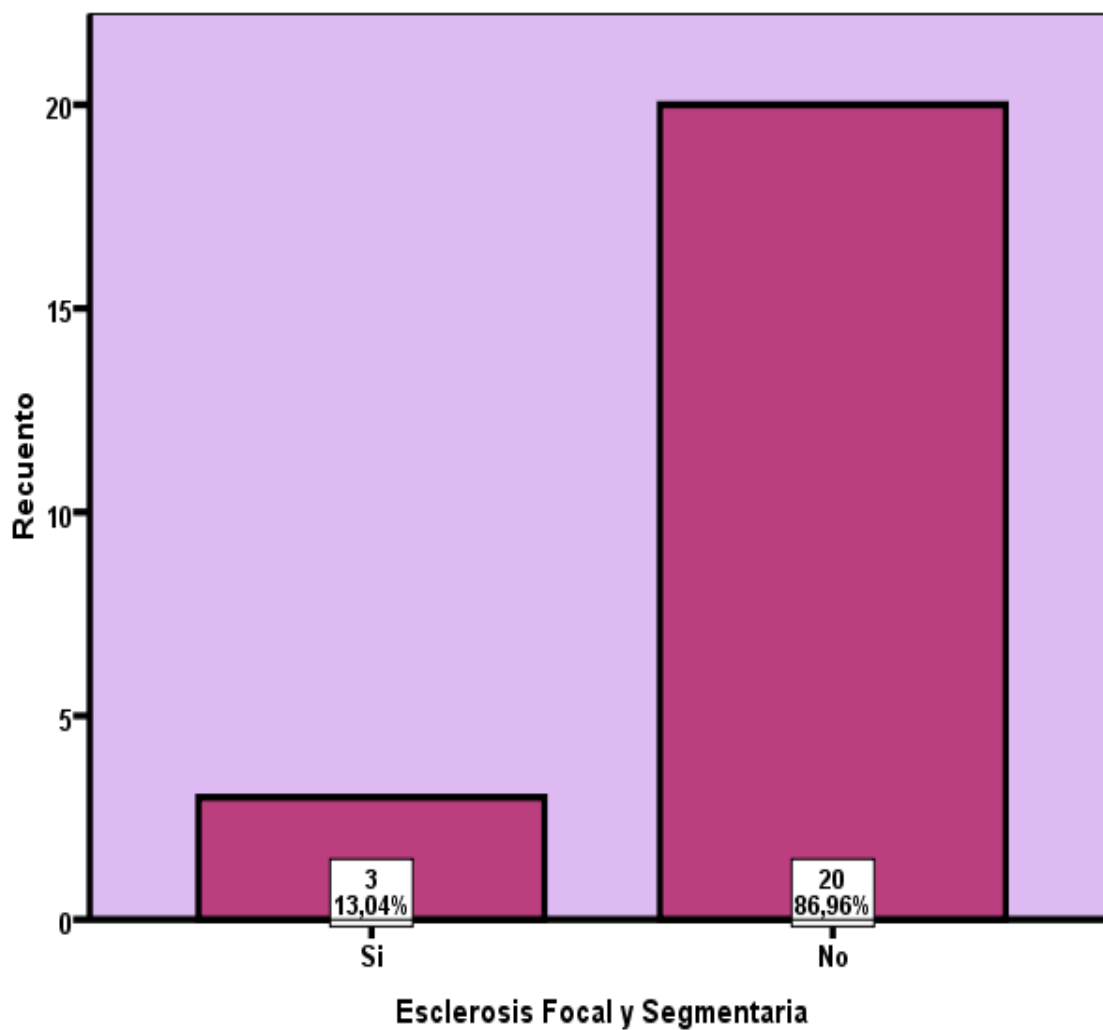
Tabla 2. Comorbilidad	
	No. casos (%)
Insuficiencia Renal Aguda	23 (100)
Tuberculosis sistémica	2 (8.7)
Sarcoma de Kaposi	2 (8.7)
Esteatosis hepática	1 (4.3)
Tuberculosis meníngea	1 (4.3)
Síndrome diarreico	1 (4.3)
Ninguna	16 (69.6)

Tabla 3. Lesiones histológicas en material de autopsias de pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana

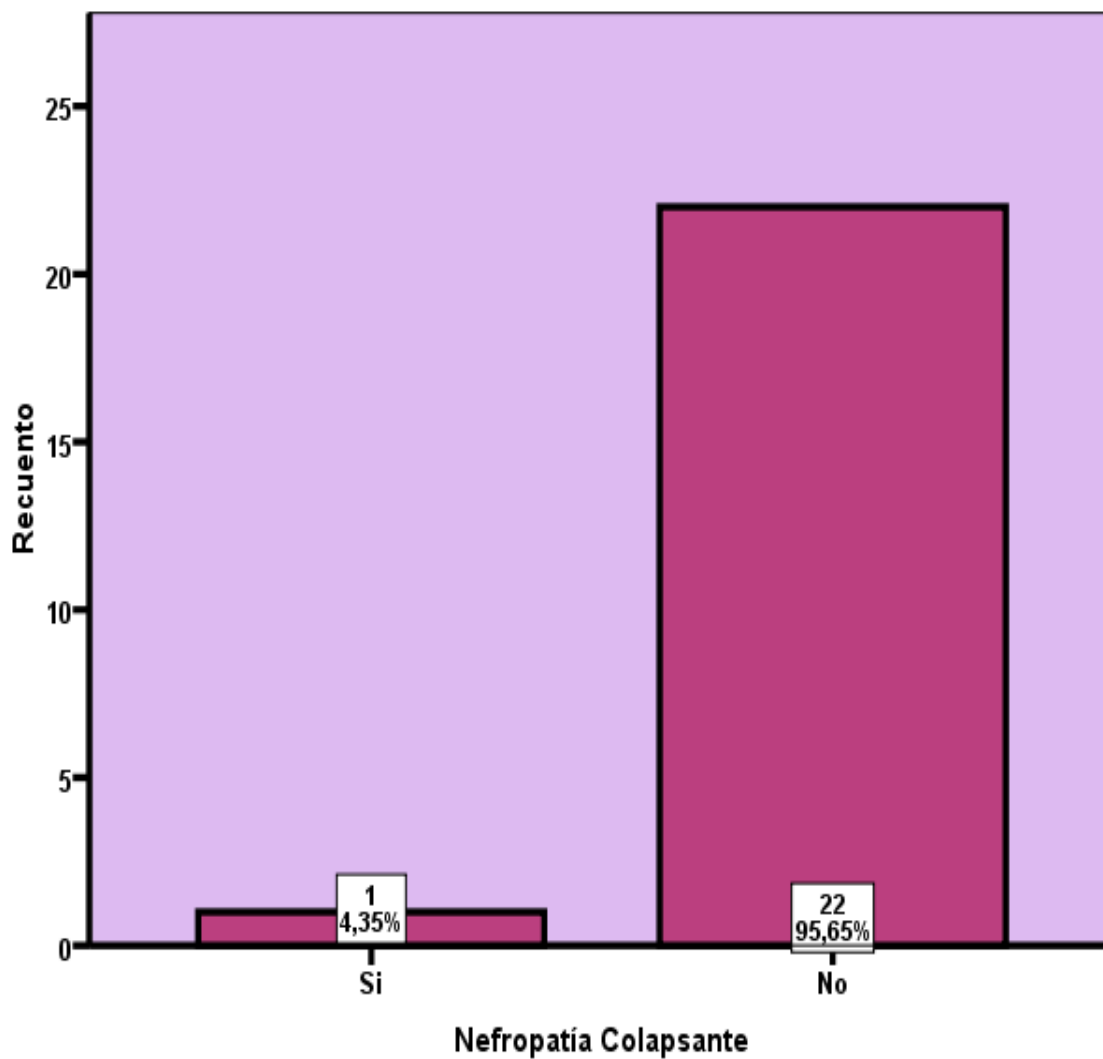
	No. casos (%)
Glomerulopatía Membranoproliferativa	4 (17.4)
Esclerosis Focal y Segmentaria	3 (13.0)
Glomerulopatía colapsante	1 (04.3)
Lesión tubular	0 (00.0)
Nefrocalcinosis	6 (26.1)
Nefropatía crioglobulinémica	2 (08.7)
Cáncer renal	1 (04.3)
Microangiopatía trombótica	2 (08.7)
Criptococcosis renal	3 (13.0)
Tuberculosis renal	1 (04.3)



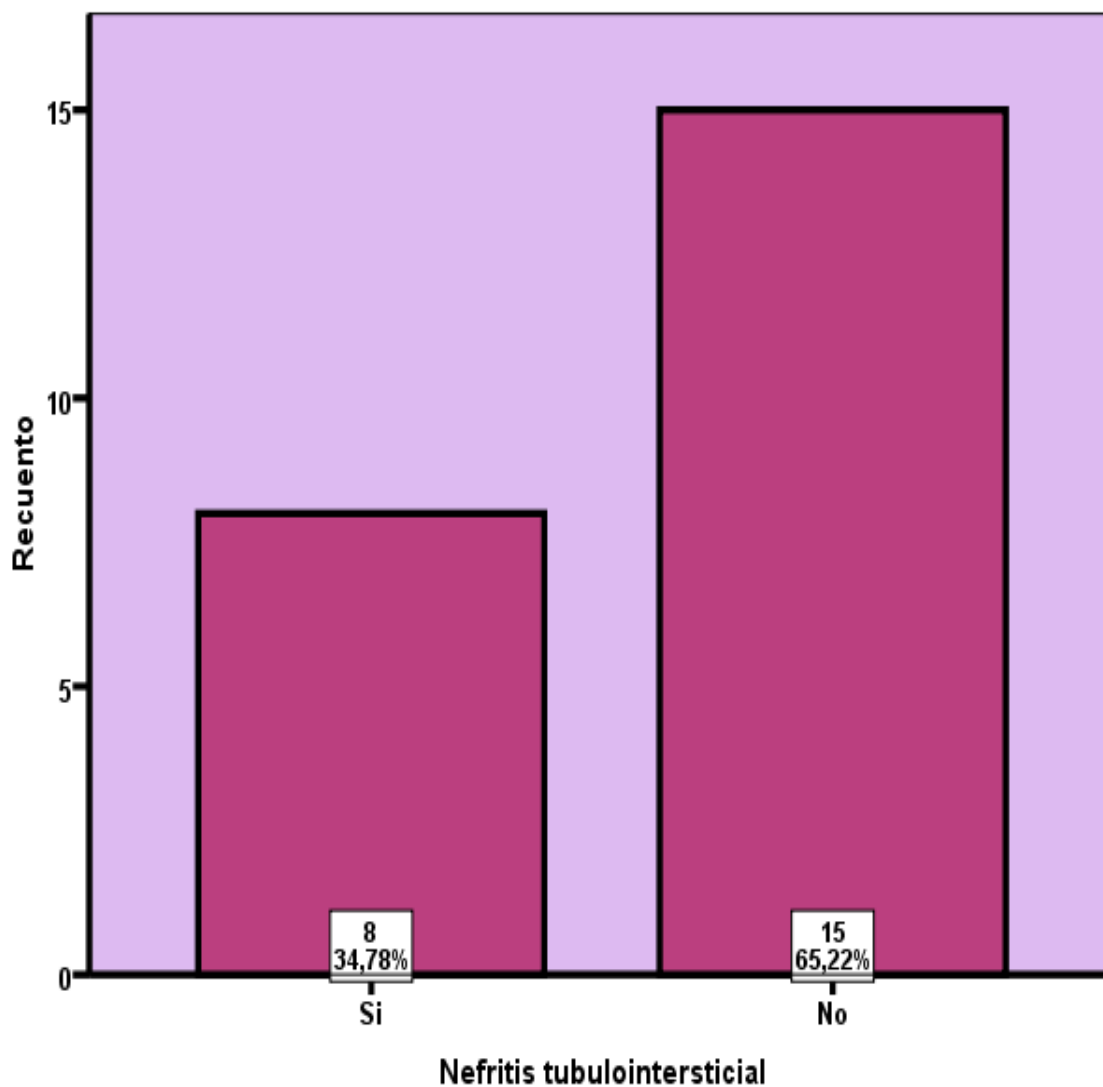
Gráfica 1. Frecuencia de lesión membranoproliferativa en material de autopsias de pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral.



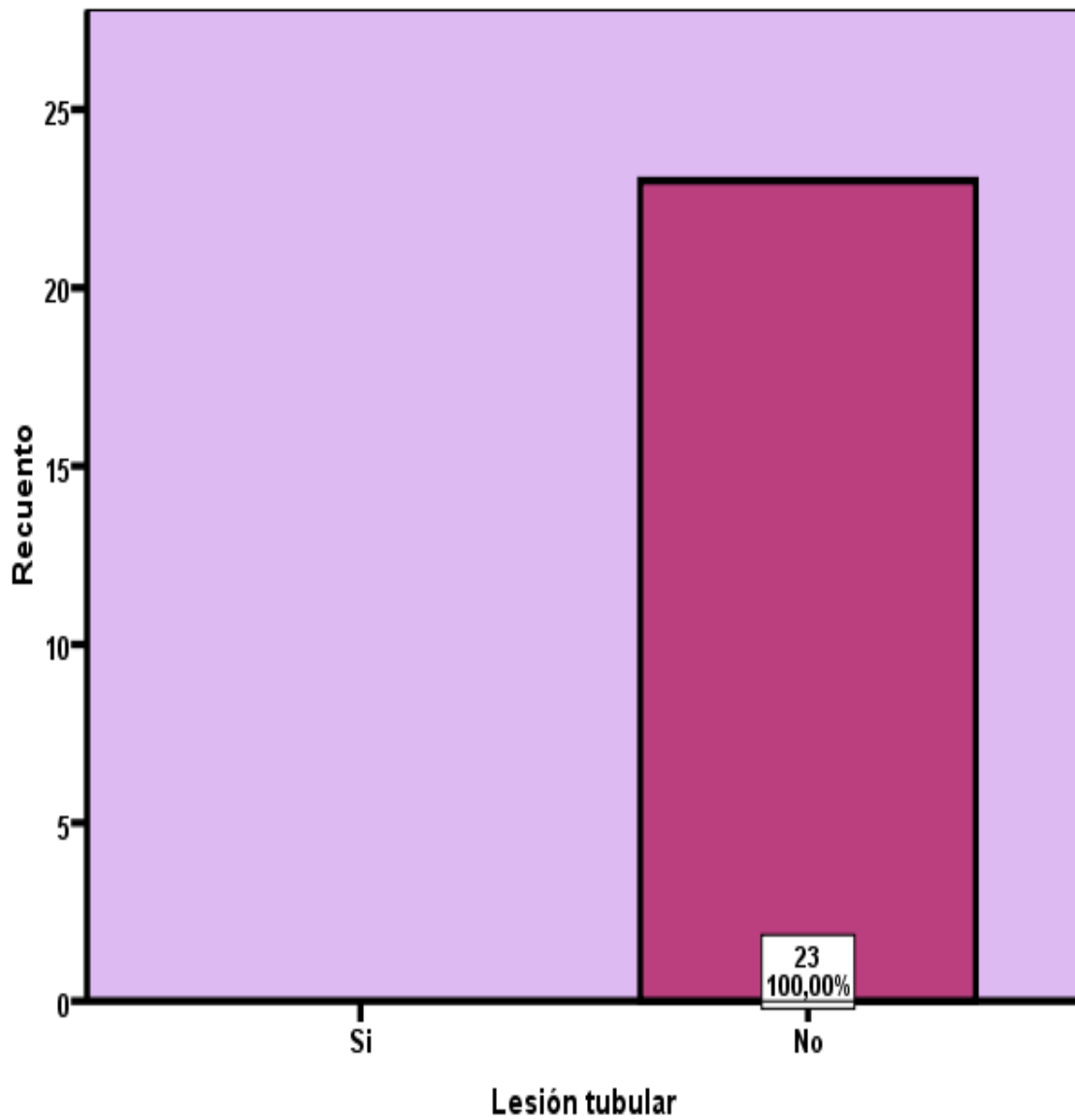
Gráfica 2. Frecuencia de lesión Esclerosis Focal y segmentaria en material de autopsias de pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral.



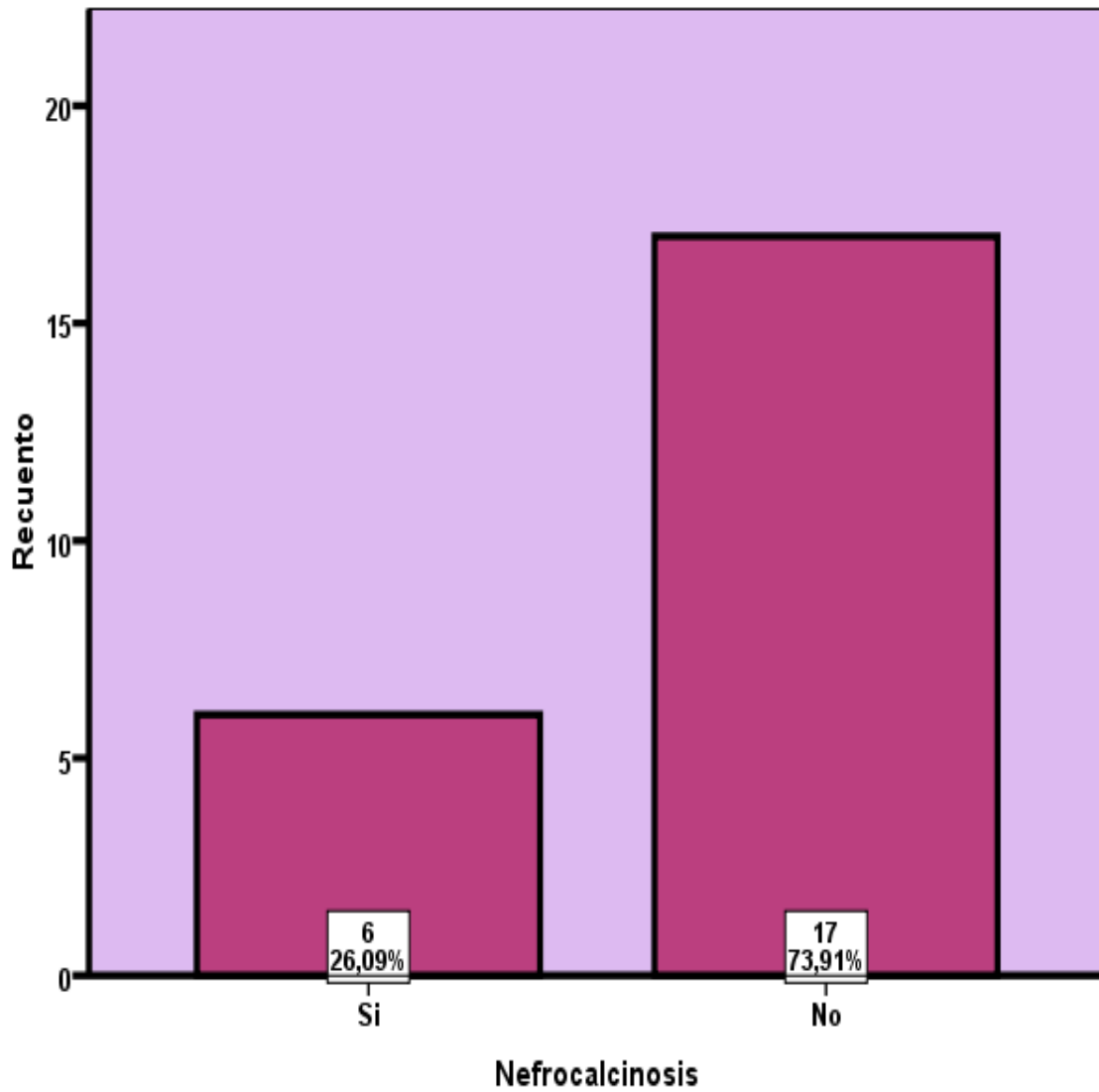
Gráfica 3. Frecuencia de lesión Nefropatía colapsante en material de autopsias de pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral.



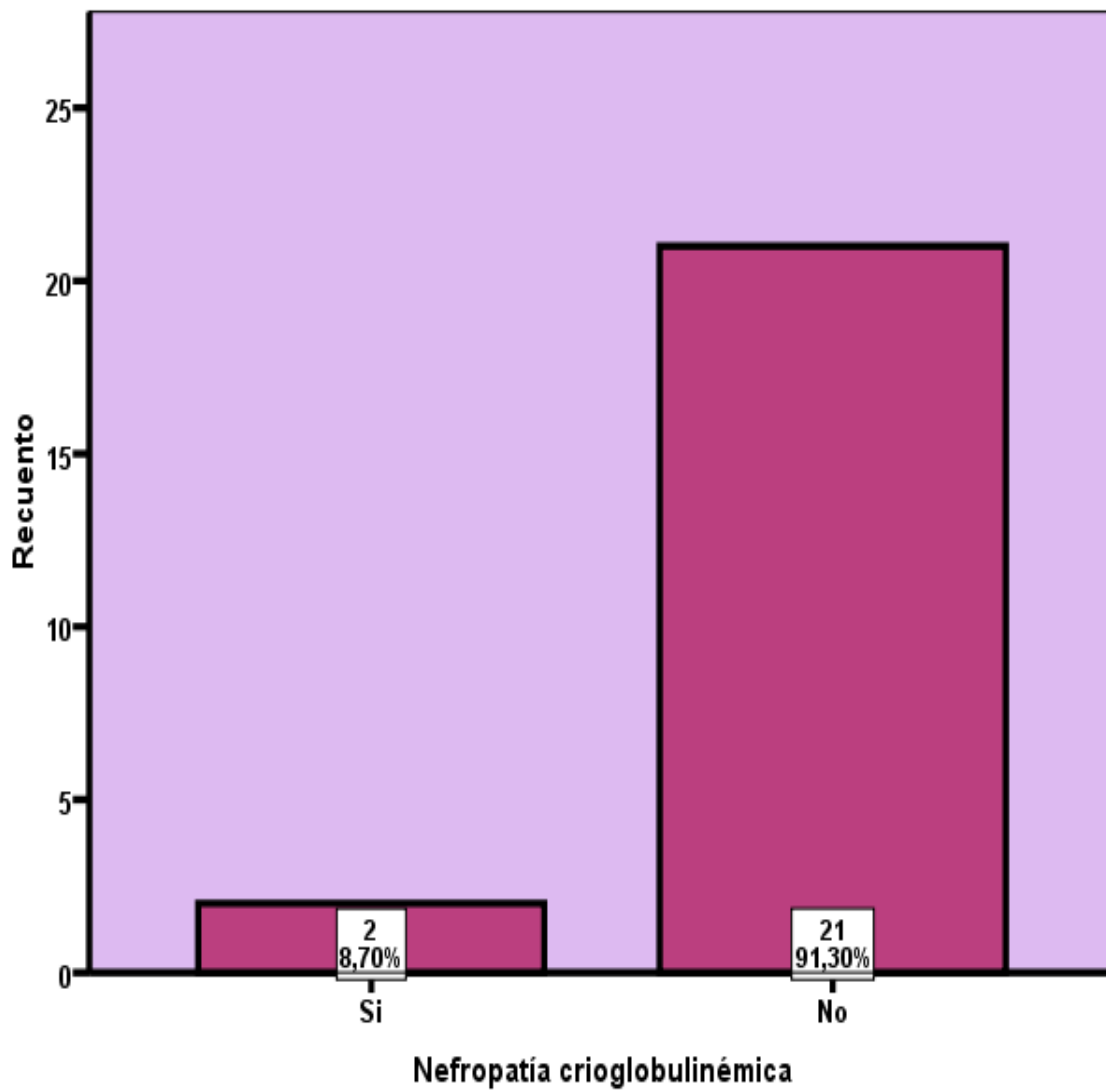
Gráfica 4. Frecuencia de lesión Nefritis tubulointersticial en material de autopsias de pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral.



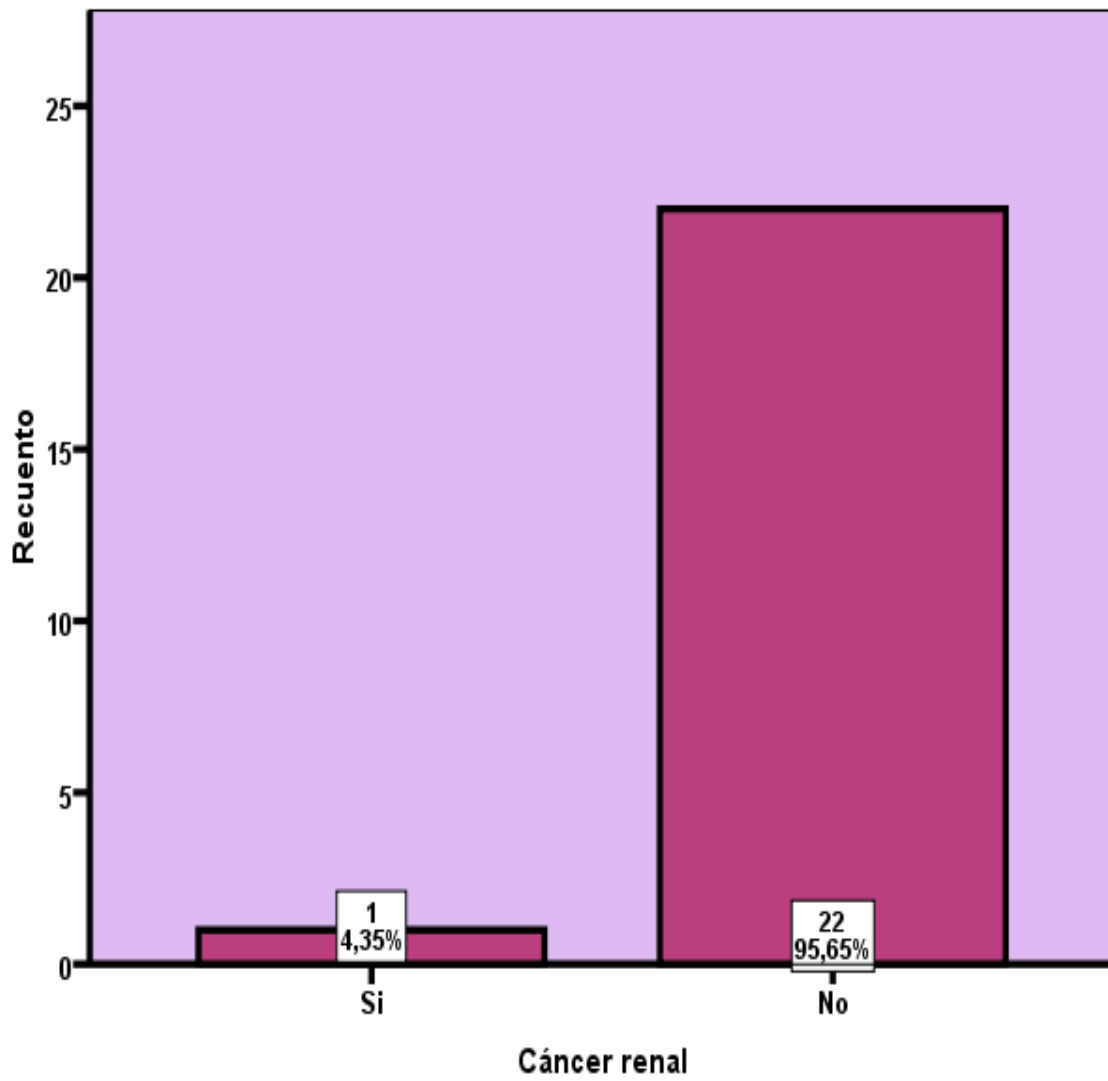
Gráfica 5. Frecuencia de lesión tubular en material de autopsias de pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral.



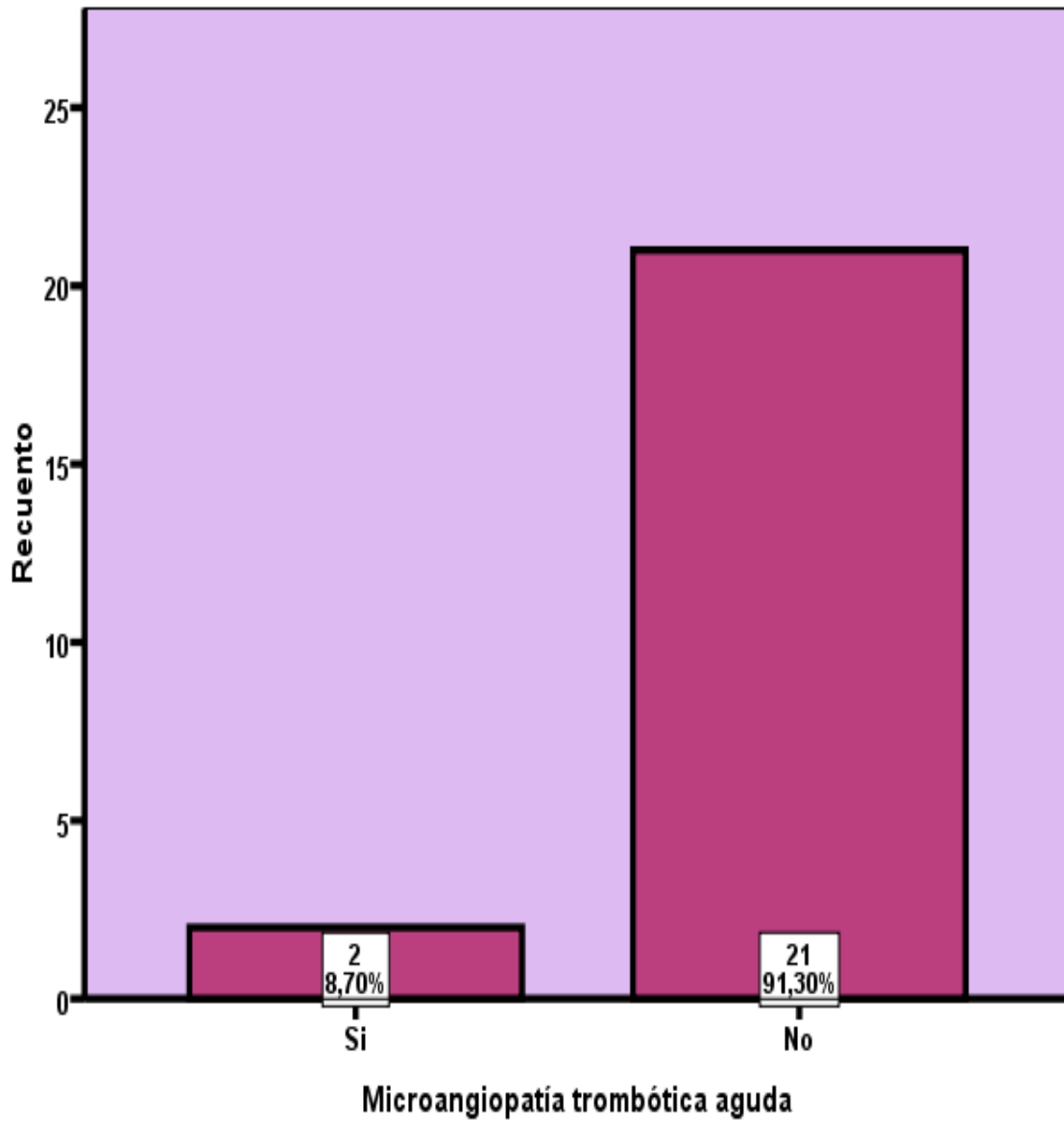
Gráfica 6. Frecuencia de nefrocalcinosis en material de autopsias de pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral.



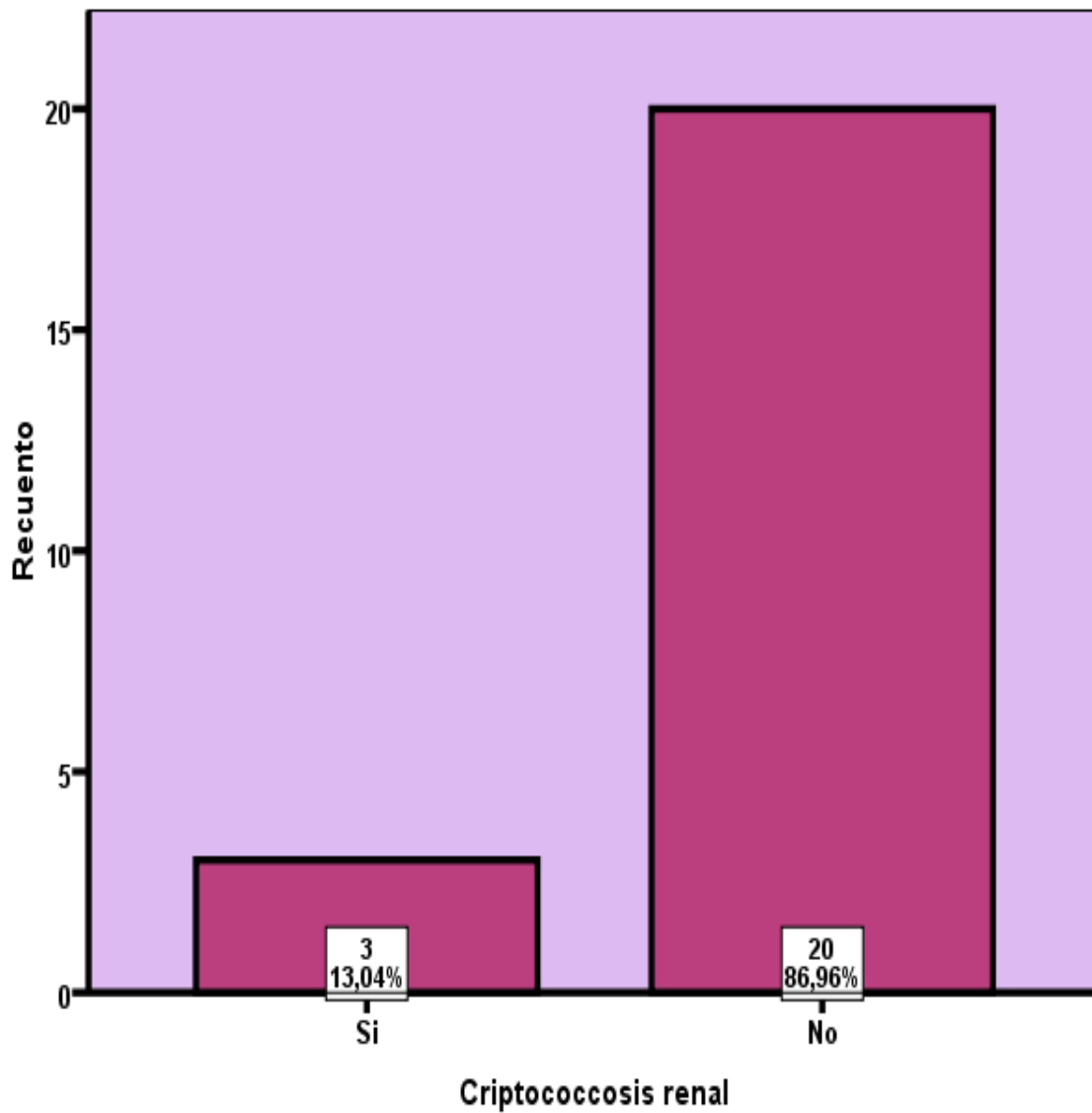
Gráfica 7. Frecuencia de nefropatía crioglobulinémica en material de autopsias de pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral.



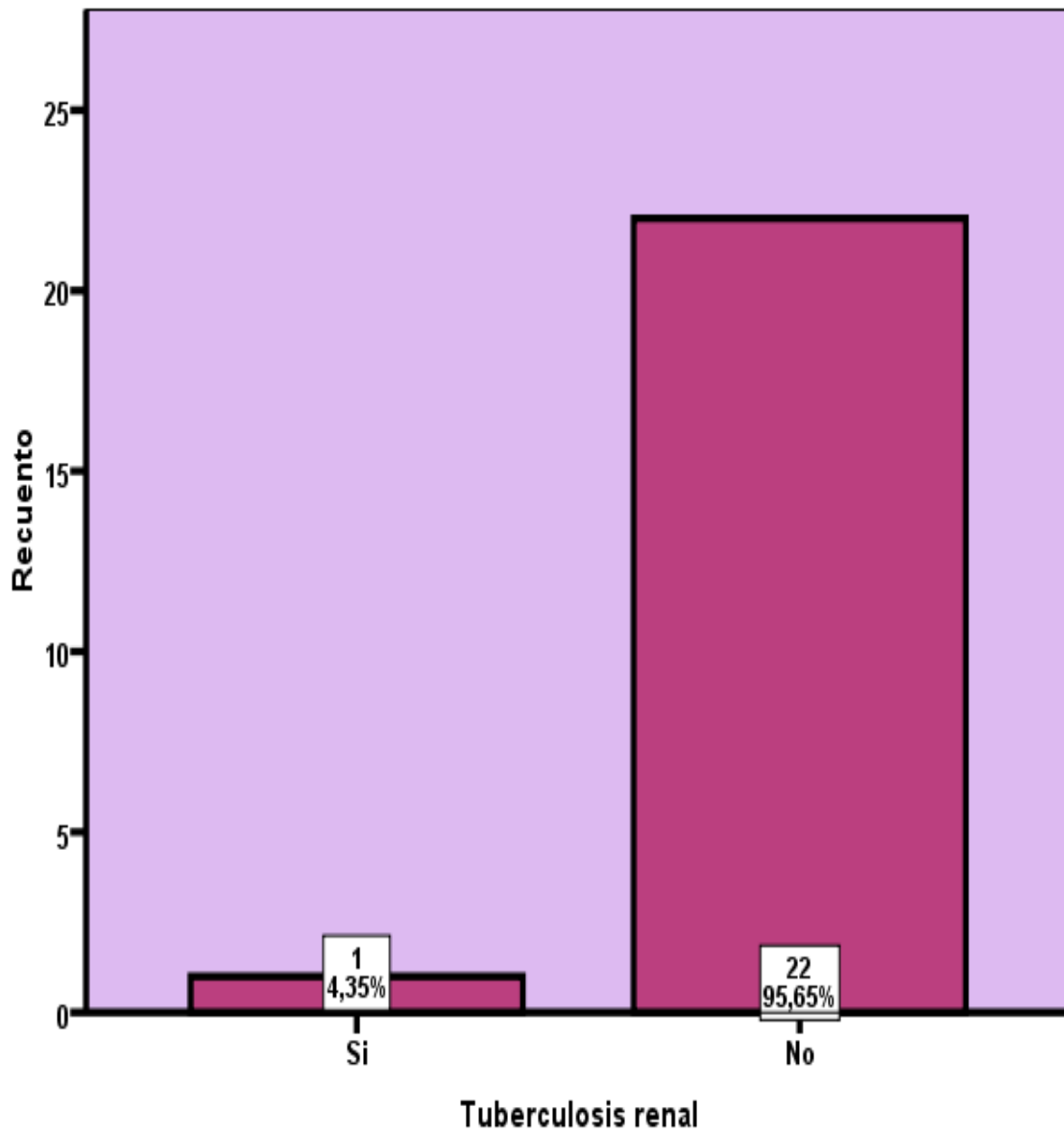
Gráfica 8. Frecuencia de cáncer renal en material de autopsias de pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral.



Gráfica 9. Frecuencia de microangiopatía trombótica aguda en material de autopsias de pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral.



Gráfica 10. Frecuencia de criptococcosis renal en material de autopsias de pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral.



Gráfica 11. Frecuencia de tuberculosis renal en material de autopsias de pacientes con VIH, sin tratamiento antirretroviral.