

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



## **TESIS**

**“Linfocitos CD4 y nefropatía por VIH en pacientes del CAPASITS del Hospital General de Tlalnepantla del año 2013.”**

**HOSPITAL GENERAL TLALNEPANTLA “VALLE CEYLAN”**

**Para obtener el Diploma de Posgrado de la Especialidad en Medicina Interna**

**Presenta:**

**M.C. Isabel Méndez Castañeda**

**Director de Tesis:**

**M. en Ciencias y E. en Medicina Interna Miguel Ángel Soberanes  
López**

Revisores de Tesis: E. en M I Ligia del Socorro García Cáceres  
Dr. En C. Alberto E. Hardy Pérez  
E. en M.I. Alfredo Valenzuela Plata  
E en M.I. Cesar Rodrigo Quezada Burgos

Toluca, Estado de México, 2014

# TÍTULO DE TESIS

**“LINFOCITOS CD4 Y NEFROPATÍA POR VIH EN PACIENTES DEL  
CAPASITS DEL HOSPITAL GENERAL DE TLALNEPANTLA DEL AÑO 2013.”**

## INDICE

1.- RESUMEN.....	3
2.- MARCO TEÓRICO.....	5
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
4.- JUSTIFICACIÓN.....	22
5.- OBJETIVOS	
Objetivo General:.....	23
Objetivos Específicos:.....	23
6.- METODOLOGÍA.....	24
7.- TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	25
8.- IMPLICACIONES ÉTICAS.....	28
9.- RESULTADOS.....	29
10.- DISCUSIÓN.....	37
11.- CONCLUSIONES.....	39
12.- RECOMENDACIONES.....	40
13.- BIBLIOGRAFÍA.....	41
14.- ANEXOS	
ANEXO 1.....	44
ANEXO 2.....	45
ANEXO 3.....	46
ANEXO 4.....	47

## RESUMEN

Objetivo. Determinar la relación entre la función renal (tasa de filtrado glomerular) y la cuenta de linfocitos CD4 en pacientes con VIH en el CAPASITS del Hospital General “Valle Ceylán” de Tlalnepantla del año 2013

Pacientes y método. Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. De 76 expedientes de pacientes con infección por VIH que acudieron a la consulta del CAPASITS del hospital General de Tlalnepantla “Valle Ceylán”. A los 76 pacientes se les determinó TFG mediante la fórmula de Crockcroft Gault:  $140 - \text{edad} \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sérica}$  en mujeres y obesos al resultado se le multiplicó 0.84. de los expedientes se tomó los niveles de linfocitos CD4 y se realizó una correlación entre la tasa de Filtrado glomerular mediante la correlación de Pearson. Se buscó la frecuencia de uso de Tenofovir y Atazanavir en los pacientes con nefropatía. Se examinó si existía relación de otros factores de riesgo DM2, HAS, infección por VHC, VHB, asociados a nefropatía en pacientes con VIH.

Resultados. De los 76 pacientes 69%(n=52) presentaron nefropatía en algunos de sus estadios, y el 31%(n=24) tuvieron una tasa de filtrado glomerular normal. La relación entre los niveles de CD4 y la TFG según la correlación de Pearson tuvo una moderada significancia obteniendo un resultado de .060. Se encontró una asociación de uso de fármacos antirretrovirales nefrotóxicos 58% (n=44) tienen Tenofovir; 15% (n=11) Atazanavir y el 7% (n=5) se encuentran con terapia combinada con Atazanavir/Tenofovir.

Conclusiones. Existe una relación entre el nivel bajo de linfocitos CD4 y la presencia de lesión renal en pacientes con VIH, en este estudio con una correlación moderada pero estadísticamente significativa; que se atribuye al tamaño de la muestra.

Palabras claves: Nefropatía en pacientes con VIH, Tasa de filtrado glomerular, Linfocitos CD4, Antirretrovirales, Tenofovir, Atazanavir.

## ABSTRACT

**Objective.** To determine the relationship between renal function (glomerular filtration rate) and CD4 account lymphocytes in patients with HIV in the "CAPASITS del Hospital General Tlalnepantla Valle Ceylán" from 2013

**Patients and method.** Observational, descriptive, cross sectional study. Records of 76 patients with HIV infection who attended the consultation of "CAPASITS Hospital General de Tlalnepantla Valle Ceylán". For the 76 patients were determined by the GFR of Crockcroft Gault formula:  $140 - \text{age} \times \text{weight} / 72 \times \text{serum creatinine}$  in obese women and the result is multiplied 0.84. of records CD4 lymphocyte levels was taken and a correlation between glomerular filtration rate is ratio by Pearson correlation. Frequency of use of Tenofovir and Atazanavir in patients with nephropathy was sought. We examined whether there was a relationship of other risk factors for type 2 diabetes, hypertension, HCV, HBV associated nephropathy in patients with HIV.

**Results.** Of the 76 patients 69% (n = 52) had nephropathy in some of its stages, and 31% (n = 24) had a normal glomerular filtration rate. The relationship between CD4 levels and GFR according to the Pearson correlation was moderate significance obtaining a result of .060. 15% (n = 11) Atazanavir and 7% (n = 5) are combined therapy with atazanavir / Tenofovir, an association of use of nephrotoxic antiretroviral drugs 58% (n = 44) have found Tenofovir.

**Conclusions.** There is a relationship between low levels of CD4 lymphocytes and the presence of kidney damage in HIV patients in this study with a moderate but statistically significant correlation, which is attributed to sample size

**Keywords:** Nephropathy in patients with HIV, glomerular filtration rate, CD4 lymphocytes, Antiretrovirals, Tenofovir, Atazanavir.

## MARCO TEÓRICO

El Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es una pandemia que fue identificada en Estados Unidos en 1981, en varones y mujeres adictos a drogas por vía parenteral, receptores de transfusiones sanguíneas y hemofílicos. El agente etiológico es transmisible por contacto sexual, por la sangre y hemoderivados, y por contagio de la madre infectada a su hijo durante el parto, el periodo perinatal o a través de la leche materna.<sup>(1)</sup>

En 1983 se aisló el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y en 1984 se demostró que era el agente causal del SIDA. En 1985 se desarrolló una prueba de inmunoabsorbente ligado a enzimas.<sup>(2)</sup>

El VIH es una epidemia mundial, que involucra factores económicos, sociales, éticos, culturales, políticos, religiosos, En los últimos años, el número de nuevas infecciones por VIH en el mundo ha tenido tendencia a la baja, atribuida a los esfuerzos globales de prevención.<sup>(2)</sup>

En América Latina la epidemia de VIH continúa con tendencias de estabilización en niveles comparativamente bajos, cerca de 100,000 personas adquieren la infección por VIH en nuestra región; y en la mayor parte de los países de Latinoamérica, la epidemia se esparce primordialmente dentro y alrededor de las redes de personas que forman parte del grupo de hombres que tienen sexo con hombres (HSH).<sup>(2)</sup>

Se han reportado en estudios regionales la prevalencias de 10% en el grupo de HSH en nueve países, llegan a ser tan altas como 19% en algunas ciudades, las personas que usan drogas inyectables también representan un grupo de concentración de la epidemia en América latina, especialmente en países del Sur de Sudamérica y en México, además de las personas que se dedican al trabajo sexual; durante los últimos diez años, la prevalencia de infección por VIH en México y países Latinoamericanos se ha mantenido estable que corresponde a 0.4% y casi el 65% de las personas con VIH son hombres.<sup>(2)</sup>

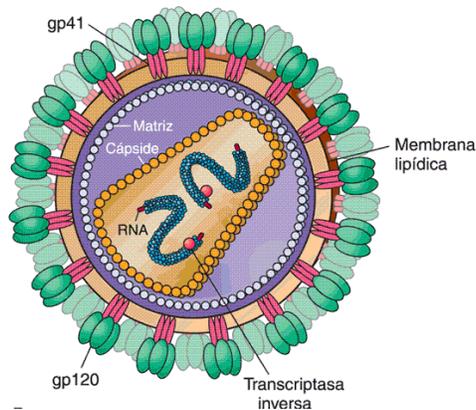
Las estimaciones más recientes realizadas por el ONUSIDA y el CENSIDA, señalan tendencias buenas para nuestro país, ya que en los últimos años se muestra un comportamiento estable de la prevalencia de VIH, fue estimado que para el año 2011, la prevalencia de infección por VIH en población adulta del país de 15 a 49 años, sería de 0.24%, y para finales del 2011 en México habrían cerca de 147,137 personas con VIH de este rango de edad. Con un total de pacientes infectados de todas las edades de 179,478. Sin embargo en ese año 2011, se observó una tendencia sostenida hacia la disminución de nuevas infecciones por VIH, y se registró a 9,903 pacientes que correspondió al 0.0161%<sup>(2)</sup>

Las muertes asociadas al SIDA han disminuido significativamente en los últimos años en gran medida debido al incremento en el acceso al tratamiento antirretroviral lo que condiciona nuevos conocimientos sobre la evolución de la enfermedad y la presencia de nuevas complicaciones a las que nos hemos de enfrentar dentro de ellas lo que atañe a esta investigación la nefropatía asociada a los pacientes con VIH.<sup>(3)</sup>

El agente etiológico del SIDA es el VIH, pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae) subfamilia lentivirus, son 2 los virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2, La causa más frecuente de enfermedad por el VIH en todo el mundo es el VIH-1, este comprende varios subtipos y con variación de distribución geográfica. El VIH-2 se identificó en 1986 en pacientes de África pero después se describieron casos en todo el mundo que se originaron a partir de contactos sexuales con personas de África. Tanto el VIH-1 como el VIH-2 son infecciones zoonóticas.<sup>(1)</sup>

El VIH es una estructura icosaédrica con proyecciones externas en gran número, formadas por dos proteínas de cubierta, la gp120 externa y la gp41 transmembrana. Produce yemas a partir de la superficie de la célula infectada y se incorpora a distintas proteínas del hospedador, entre las que se encuentran los antígenos del complejo de histocompatibilidad mayor de clases I y II existentes en la bicapa lipídica figura 1.<sup>(1)</sup>

Figura 1. Estructura del virus de inmunodeficiencia Humana, agente etiológico del Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.<sup>(1)</sup>



Tomado y modificado del Harrison Principios de Medicina Interna

El ciclo vital del VIH empieza con la unión de la proteína gp120, a través de una porción de su región V1 cerca del N terminal, a su receptor en la superficie de la célula hospedadora, la molécula CD4, experimenta un cambio de configuración que facilita su fijación a uno de un grupo de correceptores. Los correceptores principales para el VIH-1 son CCR5 y CXCR4. Después de la unión ocurre la fusión con la membrana de las células del hospedador a través de una exposición de la molécula gp41, penetra la membrana plasmática de la célula afectada y se enrolla sobre sí misma para mantener unidos el virión y la célula afectada. Después se libera el complejo de pre-integración, compuesto por RNA vírico y las enzimas víricas que rodean la cubierta proteínica de la cápside en el citoplasma de la célula afectada. El complejo de pre-integración atraviesa el citoplasma hacia el núcleo, la enzima transcriptasa inversa cataliza la transcripción inversa del RNA genómico en DNA y la cubierta proteínica se abre para liberar el DNA de VIH de doble hebra.<sup>(1)</sup>

VIH condiciona una profunda inmunodeficiencia, derivada de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo, de la subpoblación de linfocitos T tiene en su superficie la molécula CD4 que funciona como el principal receptor celular del VIH<sup>(1)</sup>

En relación a las manifestaciones clínicas de la enfermedad el sistema de clasificación actual de los CDC para adolescentes y adultos infectados con VIH ubica a las personas con base en las enfermedades asociadas con la infección con VIH y los recuentos de linfocitos T CD4+ (TABLA 1).<sup>(1)</sup>

Tabla 1. Clasificación del SIDA, por estadios, tomando como referencia la cuenta de CD4 y datos clínicos.

TABLA SISTEMA DE CLASIFICACIÓN REVISADO EN 1993 PARA LA DEFINICIÓN DE CASOS DE ADOLESCENTES Y ADULTOS CON INFECCIÓN POR EL VIH Y VIGILANCIA EXTENDIDA DEL SIDA <sup>(1)</sup>			
	Categorías clínicas		
Célula T CD4+ Categorías	A Asintomática, aguda (primaria) VIH o PGL*	B Sintomática, cuadros no A ni C	C Cuadros definidores de SIDA
>500/ul	A1	B1	C1
200–499/ul	A2	B2	C2
<200/ul	A3	B3	C3

Tomado y modificado del Harrison Principios de Medicina Interna \* PGL, linfadenopatía generalizada persistente

Categoría A: Infección asintomática por el VIH, Linfadenopatía generalizada persistente, Infección aguda (primaria) por el VIH con enfermedad acompañante o antecedentes de infección aguda por el VIH. Categoría B: 1) cuadros atribuidos a la infección por el VIH o que indican un defecto de la inmunidad celular, 2) evolución clínica o sus necesidades terapéuticas están complicadas por la infección por VIH: angiomatosis Bacilar, Candidosis bucofaríngea (muguet), Candidosis vulvovaginal persistente, frecuente o que responde mal al tratamiento, displasia Cervical moderada o intensa/carcinoma in situ. Síntomas consuntivos, fiebre (38.5°C) o diarrea de más de un mes de duración, Herpes zoster con dos episodios

distintos, o más de un dermatoma, púrpura trombocitopénica Idiopática, listeriosis, enfermedad Pélvica inflamatoria: complicada con abscesos tuboováricos, neuropatía periférica, leucoplasia Velloso bucal, Categoría C: Candidosis de bronquios, tráquea y pulmones, Candidosis esofágica, cáncer cervical invasor, enfermedad por Citomegalovirus (no hepática, esplénica o ganglionar) retinitis por citomegalovirus con pérdida de la visión, Coccidioidomicosis diseminada o extrapulmonar, Criptococosis extrapulmonar, Criptosporidiosis intestinal crónica de más de un mes de duración, síndrome de Emaciación, Encefalopatía debido al VIH, Herpes simple relacionada con el VIH: úlceras crónicas de más de un mes de duración o bronquitis, neumonía o esofagitis, Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, Isosporosis intestinal crónica de un mes de duración, sarcoma de Kaposi, Linfoma de Burkitt o equivalente: Linfoma cerebral primitivo, Complejo *Mycobacterium avium*, *M. kansasii* sistémico o extrapulmonar, *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar o extrapulmonar, otras especies de *Mycobacterium*, Neumonía de repetición, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, leucoencefalopatía multifocal progresiva, *Salmonella*, septicemia recidivante por *Toxoplasmosis* cerebral.<sup>(1)</sup>

La enfermedad renal por VIH fue poco reconocida en los primeros años de la epidemia, y en las autopsias. Posteriormente muy posiblemente en relación a una mayor supervivencia de los enfermos, se han reconocido y caracterizado las diversas patologías causantes de enfermedad renal crónica en el paciente con infección por VIH.<sup>(3)</sup>

El uso del tratamiento antirretroviral que ha proporcionado una mejor supervivencia del paciente con infección por VIH, ha tenido como consecuencia el aumento de la prevalencia de enfermedad renal crónica.<sup>(3)</sup> La nefropatía crónica contribuye de forma significativa a la morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por VIH. Se ha calculado que el riesgo de la enfermedad renal crónica en pacientes con infección por VIH es cuatro veces mayor que en la población general.

Diversos estudios han reportado una prevalencia de alrededor del 10% de daño renal crónico en personas con VIH. <sup>(3)</sup>

La presencia de la enfermedad renal crónica en este grupo de pacientes puede ser parte de las complicaciones derivadas de la infección por VIH, o puede ser resultado de factores diversos como patologías concomitantes, uso de fármacos nefrotóxicos, o algunos retrovirales. <sup>(3)</sup>

Las causas de enfermedad renal crónica son múltiples y hasta hace pocos años la causa más frecuente era la nefropatía asociada a VIH, actualmente las enfermedades como de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2, así como el tratamiento antirretroviral son los principales factores atribuibles a esta patología.

Nefropatía asociada a VIH. Reportada en 1984 Por Rao y colaboradores, como un deterioro crónico de la función renal, asociado a proteinuria en rangos nefróticos en una serie de pacientes con SIDA, se le dio el nombre de Nefropatía asociada a VIH, fue la causa más común de deterioro crónico en la función renal en pacientes con infección por VIH, afectando especialmente a poblaciones de raza negra. Actualmente es la causa más común del deterioro de la función renal en pacientes con infección por VIH no tratados con antirretrovirales. La descripción histopatológica incluía colapso glomerular, edema en células epiteliales, dilatación tubular micro-quística con características semejantes pero distintivas de la Glomérulo-esclerosis focal y segmentaria, la patogénesis de la Nefropatía asociada al VIH (NAV), está asociada directamente a la infección renal por VIH y en personas no tratadas, conduciendo a Enfermedad renal crónica terminal. Los ultrasonidos de los pacientes con VIH tienen evidencia de riñones grandes y ecogénicos. <sup>(4)</sup>

Existen diversas hipótesis para explicar los mecanismos por los que la infección por VIH induce enfermedad renal: el incremento en la síntesis de factor transformante de crecimiento beta en las células renales infectadas, otros agentes infecciosos y lesión por niveles elevados de otras citosinas. <sup>(5)</sup>

Los mecanismos que llevan a enfermedad renal en pacientes con infección por VIH no han sido descubiertos; se piensa que el VIH-1 puede infectar a las células renales humanas, pero el genoma viral está presente, tanto en el tejido renal de

pacientes con VIH, y en pacientes sin evidencia clínica o histológica de enfermedad renal. <sup>(5)</sup>

El uso de antirretrovirales, es el tratamiento para esta patología ya que en la mayoría revierte el daño y se recupera la función renal. Aconsejando el uso de esteroides en aquellos casos en los que la respuesta al tratamiento antirretroviral no sea efectiva. En las guías de tratamiento antirretroviral, la presencia de nefropatía asociada a VIH ha sido un indicador de inicio de tratamiento antirretroviral, independientemente de los niveles de CD4. <sup>(5)</sup>

Recientemente se han reconocido otras causas de enfermedad renal crónica, que difieren de la etiología por NAV, estas se han clasificado en tres grupos; grupo 1: con enfermedad renal crónica y asociación causal con VIH, relacionados a autoinmunidad, grupo 2 en donde la asociación causal se ha hecho en casos individuales, asociada a procesos infecciosos, farmacológicos, etc. Grupo3 enfermedad renal crónica sin asociación con VIH. (VER TABLA 2) <sup>(4)</sup>

**TABLA 2** Enfermedad Renal Crónica en pacientes con VIH y etiología diferente a NAV <sup>(4)</sup>

GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO3
ENFERMEDAD RENAL CON ASOCIACIÓN CAUSAL CON VIH	ENFERMEDAD RENAL EN DONDE LA ASOCIACIÓN CAUSAL SE HA HECHO EN CASOS INDIVIDUALES	ENFERMEDAD RENAL EN ASOCIACIÓN CON VIH QUE SE HA REPORTADO EN SERIES
1) GLOMERULONEFRITIS POR COMPLEJOS INMUNES ASOCIADA A VIH  2) NEFROPATIA POR IgA ASOCIADA A VIH  3) MICROANGIOPATIA TROMBÓTICA	1) GLOMERULONEFRITIS POST INFECCIOSA  2) GLOMERULONEFRITIS LUPUS-LIKE  3) GLOMERULONEFRITIS MEMBRANO PROLIFERATIVA  4) GLOMERULONEFRITIS CRIOGLOBULINEMICA  5) GLOMERULONEFRITIS FIBRILAR	1) NEFRITIS INTERSTICIAL  2) ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS  3) NEFROPATIA MEMBRANOSA  4) AMILOIDOSIS

Tomado y modificado de CKD in HIV-Infected patients other than HIV Associated nephropathy,

La microangiopatía trombótica comprende diferentes enfermedades que se caracteriza por lesiones histopatológicas típicas; estas incluyen acumulación de fibrina en el lumen y paredes de arterias, arteriolas y capilares glomerulares que llevan a trombosis en los pequeños vasos de los tejidos, incluyendo riñones. Entre las que se encuentran púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico urémico y síndrome antifosfolípido. Los pacientes con estas patologías los siguientes hallazgos bioquímicos, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y elevación de la deshidrogenasa láctica. Las entidades que comprenden microangiopatía trombótica son causa frecuente de enfermedad renal en los pacientes con infección por VIH en las células renales. Más recientemente se ha reportado una menor incidencia de esta patología por el uso de tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA).<sup>(4)</sup>

La nefropatía crónica en el paciente con infección por VIH se puede manifestar como una disminución en la tasa de filtración glomerular, excreción anormal de proteínas en orina y alteración en el examen general de orina. La asociación de medicina de VIH de la sociedad Americana de Infectología ha propuesto 5 etapas de nefropatía crónica en el paciente con VIH, que se basa en la tasa de filtrado glomerular estimada <sup>(3)</sup>. Y la KDIGO lo clasifica como 6 etapas en la nueva guía clínica terapéutica 2012,<sup>(6)</sup>(ver tabla 3).

Calculo de la tasa de filtrado glomerular:

Para calcular la tasa de filtrado glomerular en base la creatinina sérica usando la fórmula de Cockcroft Gault:  $140 - \text{edad} \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sérica}$  en mujeres y obesos al resultado se le multiplicara 0.84 o la ecuación de dieta modificada en enfermedad renal (MDRD)  $\text{GFR (ml/min por } 1.73 \text{ m}^2) = 186.3 \times P_{Cr} (e^{-1.154}) \times \text{edad} (e^{-0.203}) \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.21 \text{ si es de raza negra})$ .<sup>(1)</sup> Estas formulas se usan en pacientes con infección por VIH, su uso se realiza en personas sin infección por VIH con enfermedad aguda o enfermedad renal crónica. Ninguna de estas ecuaciones ha sido validada en pacientes con infección por VIH por lo tanto se deberá de tener mesura para el uso de estas en este grupo de pacientes <sup>(7)</sup>

La presencia de proteinuria en el paciente con infección por VIH puede ser un marcador importante de enfermedad renal crónica en el paciente con infección por VIH. La prevalencia de proteinuria en pacientes en esta población en diferentes estudios ha sido variable con un rango de entre 6-50% <sup>(7)</sup>

**TABLA 3. Etapas de la Enfermedad Renal Crónica según KDIGO 2012**

ETAPA	DESCRIPCIÓN	TFG (ML/MIN/1.73M <sup>2</sup> )
1	DAÑO RENAL CON TFG NORMAL O AUMENTADA	➤ 90
2	DAÑO RENAL CON TFG REDUCIDA LEVE	60-89
3 <sup>a</sup>	DAÑO RENAL CON TFG LEVE A MODERADAMENTE REDUCIDA	45-59
3 <sup>b</sup>	DAÑO RENAL CON TFG LEVE MODERADA A SEVERAMENTE REDUCIDA	30-44
4	TFG CON REDUCCION SEVERA	15-29
5	INSUFICIENCIA RENAL	<15 O DIALISIS

Tomado y modificado de Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients; recommendations of the HIV Medicine Association of the infectious Diseases Society of America TFG: Tasa de filtrado glomerular. <sup>(6)</sup>

Se realizó un estudio en México del 01 de noviembre del 2001 al 15 de Agosto del 2002, en un análisis prospectivo, donde se estudiaron 498 pacientes con infección por VIH en tratamiento con diferentes esquemas de TARAA que fueron atendidos en el área de consulta externa del Servicio de Infectología de diferentes centros de atención del IMSS cuyo objetivo fue determinar la relación entre niveles altos de RNA VIH-1 y la presencia de alteraciones en el rango de filtración glomerular, en pacientes con infección por VIH. Los datos de este estudio sugieren que los niveles elevados de RNA- VIH -1 son marcadores de glomerulopatía temprana asociada a VIH y que aunados a factores de riesgo tales como antecedente de cuenta de CD4 menor a 200/mm<sup>3</sup>, antecedente de infección oportunista, proteinuria y/o cilindruria, y esquema antirretroviral deficiente, deben hacer evidente la necesidad de una completa evaluación de la función renal <sup>(5)</sup>

En un estudio de cohorte en la clínica John Hopkins con 4259 pacientes, evaluó la incidencia de enfermedad renal crónica y progresión a insuficiencia renal terminal a lo largo del tiempo en individuos afroamericanos y caucásicos incluyendo pacientes de origen hispano.<sup>(8)</sup> Encontrando que en sujetos sin enfermedad renal al inicio del seguimiento la incidencia de enfermedad renal crónica fue de 11.2/100 personas/año. Se definió enfermedad renal crónica como una tasa de filtrado glomerular < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> en dos determinaciones consecutivas separadas al menos por un periodo de 3 meses. Los factores de riesgo asociado a mayor riesgo de enfermedad renal crónica fueron: raza negra, edad mayor y enfermedad por VIH avanzada al inicio del seguimiento. En el análisis de incidencia temporal se encontró que en la época más reciente, la incidencia fue menor, lo cual sugiere un efecto protector del uso de antirretrovirales. En aquellos individuos con enfermedad renal crónica, la progresión a insuficiencia renal crónica, la progresión a enfermedad renal terminal fue significativamente mayor en individuos de raza negra con un HR 17.7, (95%IC2.5-127).<sup>(8)</sup>

Estudios previos, con fines de investigación epidemiológica, han encontrado que los pacientes con nefropatía asociada a VIH tienen cargas virales muy elevadas<sup>(5)</sup> En 73 pacientes con enfermedad renal crónica se realizaron biopsias encontrándose como lesión más frecuente la nefropatía asociada a VIH, y solamente en afroamericanos, la segunda lesión más común encontrada en africanos como en caucásicos fue la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Los hallazgos histopatológicos fueron: en 73 pacientes de los cuales 5 eran caucásicos y 68 afroamericanos: nefropatía asociada a VIH en caucásicos 0, afroamericanos 27(37%), glomeruloesclerosis focal y segmentaria caucásicos 3(60%), afroamericanos 15(24%), glomeruloesclerosis diabética caucásicos 0, afroamericanos 4(6%), nefrosclerosis hipertensiva caucásicos 1(20%), afroamericanos 3(4%), nefritis similar a Lupus caucásicos 0, afroamericanos 3(4%), nefritis intersticial aguda caucásicos 0, afroamericanos 3(4%), glomerulonefritis caucásicos 0, afroamericanos 4(6%), amiloidosis caucásicos 0, afroamericanos 1(1%), otros o no diagnosticados caucásicos 1(20%), afroamericanos 7(10%).<sup>(8)</sup>

En otro estudio de cohorte de 3360 personas con VIH en seguimiento sin enfermedad renal basal, los principales factores asociados al desarrollo de enfermedad renal crónica fueron edad mayor, recuento de CD4 bajos al momento del diagnóstico y estar en seguimiento en la época previa al uso de TARAA.<sup>(9)</sup>

Como ya fue mencionado, la patogénesis de las diferentes patologías asociadas a VIH, el efecto del virus sobre tejido renal es importante, y por lo tanto la supresión de la replicación viral va a mejorar estas alteraciones. Y además el manejo con TARAA en estudios de cohorte se asocia con mejoría en la función renal. Siendo observado especialmente en pacientes con enfermedad avanzada y en aquellos que tienen Nefropatía asociada a VIH. Algunos antirretrovirales pueden tener toxicidad renal como efecto adverso, sin embargo el beneficio es mayor, y se deberá de ajustar el tratamiento o se deberá de hacer el cambio de este por otros fármacos menos nefrotóxicos. El uso de antirretrovirales se ha asociado a una reducción del 50% en el riesgo de daño renal crónico.<sup>(9)</sup>

El estudio SMART comparó la estrategia de supresión virológica sostenida contra una estrategia de conservación de droga en la cual el tratamiento antirretroviral era suspendido cuando el nivel de CD4 era mayor a 350 células/mm<sup>3</sup>. En este estudio, el riesgo de presentar enfermedad renal fue significativamente mayor en el grupo de suspensión de antirretrovirales (HR 4.5(1.0-20.9) p0.05).<sup>(10)</sup>

En un análisis de 130 pacientes con infección por VIH que participaron en ensayos clínicos del ACTG se encontró una asociación entre supresión virológica y mejoría de la tasa de filtrado glomerular.<sup>(11)</sup> En el grupo de pacientes con enfermedad renal previo al inicio de antirretrovirales y un conteo de CD4 menor de 200 células/mm<sup>3</sup>, se observó un incremento promedio en la tasa de filtración glomerular de 14ml/min/1.73m<sup>2</sup> en general y de 9.2 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en relación a supresión virológica.<sup>(11)</sup> Podríamos concluir entonces que la presencia de disfunción renal no es contraindicación para el inicio del manejo antirretroviral y en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada la supresión virológica es un objetivo prioritario sobre las consideraciones de una posible toxicidad renal del tratamiento.<sup>(12)</sup>

Algunos fármacos antirretrovirales se han asociado con efectos tóxicos a nivel renal por diferentes mecanismos. De estos el más estudiado es tenofovir cuyo efecto en los túbulos proximales produce deterioro de la función renal. Atazanavir e Indinavir se han asociado a daño renal precipitación de cristales y nefritis tubulointersticial.<sup>(13)</sup>

En un estudio poblacional de seguimiento a 15 años en pacientes con infección por VIH tratados, la incidencia de enfermedad renal crónica fue de 11.1 eventos por persona/año. Los factores asociados a mayor riesgo fueron la edad, género femenino, diabetes, hipertensión arterial, Hepatitis C y CD4 menores de 200 células/mm<sup>3</sup> (14). En este estudio, la contribución de fármacos antirretrovirales en forma general e individual al daño renal fue evaluada en un análisis multivariado. La asociación a tenofovir se asoció a una TFG promedio de 2ml/min/1.73m<sup>2</sup> tanto en pacientes con tasas de filtrado glomerular basal bajas como altas. La tasa de incidencia de enfermedad renal crónica fue mayor en los pacientes expuestos a tenofovir en especial cuando se usaba en combinación con Atazanavir /ritonavir y en forma significativa solo en aquellos que tenían enfermedad renal al momento de ingresar al seguimiento, definida como una tasa de filtrado glomerular menor de 90ml/min/1.73m<sup>2</sup>.<sup>(14)</sup>

En un estudio tipo cohorte de Euro-sida, se analizó la exposición acumulada a antirretrovirales en 6,843 pacientes a partir del año 2004 y el riesgo de enfermedad renal crónica por tipo de antirretroviral, usando diferentes fórmulas de cálculo de filtrado glomerular. Un 3.3% de personas desarrollaron enfermedad renal crónica durante el seguimiento, para una incidencia de 1.05 por 100 personas/año de seguimiento. La exposición a tenofovir, Indinavir, Atazanavir y lopinavir con ritonavir tuvieron una asociación significativa con enfermedad renal crónica, nuevamente en forma marcada cuando había combinación de inhibidores de proteasa con tenofovir.<sup>(15)</sup>

En un ensayo clínico que comparo la eficacia virológica de dos inhibidores de proteasa en el estudio CASTLE con Atazanavir /ritonavir contra lopinavir/ritonavir, ambos en combinación con tenofovir/emtricitabina, la incidencia de eventos adversos renales de cualquier grado, de suspensión de tratamiento por eventos

adversos a cualquier nivel renal y cambios en el nivel de creatinina sérica a las 96 semanas del estudio no fue diferente entre ambos brazos del estudio.<sup>(16)</sup>

En el estudio ACTG 5202 un ensayo clínico controlado para comparar la eficacia y seguridad de dos combinaciones de nucleosidos abacavir/lamivudina contra tenofovir/emtricitabina en combinación con Atazanavir/ritonavir o efavirenz, se observó una reducción significativa de la tasa de filtrado glomerular estimada en el grupo de tenofovir/emtricitabina comparada con abacavir/lamivudina solo en aquellos que estaban en el grupo de Atazanavir /ritonavir y no en el grupo de efavirenz.<sup>(17)</sup>

La aplicación para la mayor toxicidad renal de tenofovir cuando se combina con inhibidores de proteasa es debido a las interacciones farmacológicas que existen cuando se administran ambos grupos de fármacos. Las concentraciones plasmáticas de tenofovir se ven incrementadas hasta 37% en el área bajo la curva cuando se combina con cualquiera de los inhibidores de proteasa potenciados con ritonavir.<sup>(18)</sup>

La toxicidad renal por tenofovir se caracteriza principalmente por una tubulopatía proximal con deterioro progresivo de la función renal, y pérdida renal de fosfatos. El mecanismo es la acumulación excesiva de tenofovir en las células tubulares proximales que lleva a toxicidad mitocondrial, (síndrome de Fanconi) y alteración en la tasa de filtrado glomerular. Esta acumulación se ve facilitada por el efecto inhibidor de ritonavir sobre los transportadores MRP4 y MRP2.<sup>(19)</sup>

La frecuencia con la que tenofovir causa enfermedad renal crónica ha sido baja tanto en estudios de cohorte como en ensayos clínicos.<sup>(19)</sup> En otro estudio de cohorte, se reportó una reducción mayor del 50% en la tasa de filtrado glomerular estimada en un 4.4% de los pacientes que recibieron tenofovir en comparación con 1.9% en los que recibieron otros nucleosidos, en este estudio no hubo diferencias en efectos de menor magnitud.<sup>(20)</sup> En África, de 3,316 pacientes que iniciaron tratamiento antirretroviral, cuyo nivel de creatinina basal era normal, y en quienes se hicieron mediciones periódicas de creatinina sérica, se encontró una incidencia de falla renal grave con una tasa de filtrado glomerular calculada en

menos de 30ml/min/1.73m<sup>2</sup>, de 1.6%, sin diferencia entre los que recibieron tenofovir y quienes no lo recibieron.<sup>(20)</sup>

En relación a que exista remisión del daño renal por tenofovir hay pocos datos. En pacientes australianos donde se realizó un estudio retrospectivo se estudiaron 24 pacientes que habían presentado enfermedad renal atribuible a tenofovir. Tenían una tasa de filtrado glomerular promedio de 74 ml/min/m<sup>2</sup> a 51ml/min/m<sup>2</sup> al momento de la suspensión del fármaco. Después de un seguimiento de 13 meses posterior a la suspensión hubo un aumento promedio de 19ml/min/m<sup>2</sup>, en la tasa de filtrado glomerular. Sin embargo, solo el 42% de los pacientes alcanzaron un nivel igual o superior de filtrado glomerular. Los factores que se asociaron a la recuperación de la función renal íntegramente fueron un tiempo de exposición menor al fármaco, si el daño renal se desarrolló durante el tratamiento con tenofovir en combinación con un inhibidor de proteasa potenciado con ritonavir, y si la elevación de la creatinina sérica fue rápida previa a la suspensión.<sup>(21)</sup>

En pacientes con infección por VIH han mostrado un mayor riesgo de presentar daño renal agudo. Lo factores de riesgo son, enfermedad por VIH avanzada, coinfección con virus de Hepatitis C, y enfermedad renal subyacente. La presencia de lesión renal aguda es un predictor independiente de mayor mortalidad, así como enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.<sup>(22)</sup>

En un estudio de 750 pacientes con infección por VIH seguidos de forma prospectiva el 10% presentó al menos un episodio de insuficiencia renal aguda. En el 52% la causa fue atribuida a algún tipo de infección sistémica, 32% a fármacos, antibióticos, anfotericina B, clotrimoxazol, amino-glucósidos, vancomicina, medios de contraste, antiinflamatorios no esteroideos y antirretrovirales. De los antirretrovirales asociados en este estudio referente a lesión renal aguda fueron: Indinavir 6 pacientes, tenofovir 2 pacientes, nevirapina 1 paciente.<sup>(22)</sup>

La presentación clínica de la falla renal fue variable; daño pre-renal por deshidratación, nefritis intersticial aguda, necrosis tubular aguda y cristaliuria son los más comunes.<sup>(22)</sup>

La evaluación del paciente con daño renal y VIH, según las guías de la Asociación de medicina de VIH de la sociedad Americana de enfermedades Infecciosas, recomiendan que en todo paciente se debe evaluar la presencia de daño renal al momento del diagnóstico de infección por VIH, mediante la realización de un examen general de orina para determinar si hay proteinuria y una determinación de creatinina sérica para estimar la tasa de filtración glomerular; son las pruebas recomendadas. Se debe de realizar un monitoreo anual con las mismas mediciones con énfasis especial en aquellos con mayor riesgo, es decir; pacientes con Diabetes, Hipertensión Arterial, coinfeccion con Virus de Hepatitis C, conteo de CD4 menor de 200 células / mm<sup>3</sup>, raza afroamericana. En aquellos pacientes con proteinuria y evidencia de reducción de la tasa de filtrado glomerular a menos de 60ml/min, se deben de hacer evaluaciones adicionales con cuantificación de proteínas en orina de 24 horas, USG renal, y referencia al nefrólogo. <sup>(3)</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Nefropatía asociada a VIH ha sido reportada a múltiples estudios, inicialmente en 1984 en una serie de pacientes con SIDA, como un deterioro crónico de la función renal en pacientes con infección por VIH no tratados con antirretrovirales.

Esta patología tiene un complejo etiológico fisiopatológico, de donde se ha formulado la hipótesis de que el virus del VIH tiene diferentes mecanismos que llevan a enfermedad renal pero estos aún no se han identificado; sin embargo se han identificado diferentes factores de riesgo de los que destacan los niveles bajos de linfocitos CD4 con una relación importante para la presencia de nefropatía.

El CAPASITS de nuestro hospital es una institución con una alta demanda de pacientes con VIH/SIDA en quienes se desconoce la prevalencia de nefropatía asociada a VIH/SIDA, por lo que determinar la función renal y conocer los factores de riesgo de estos pacientes nos ofrece la oportunidad de desarrollar una intervención preventiva y diagnóstica que condicionara implementar programas de intervención temprana optimizando los recursos de la institución, ofrecer un manejo integral a los pacientes de manera oportuna para evitar complicaciones y de esta manera mejorar la calidad de vida de estos pacientes, retrasando el manejo sustitutivo de la función renal que genere una alteración económica al paciente, la sociedad y al sistema de salud.

Lo que nos permitirá diseñar un modelo de intervención en estos pacientes tomando en cuenta los siguientes puntos:

Evaluar la presencia de daño renal al momento del diagnóstico de infección por VIH para implementar medidas de tratamiento para evitar la progresión de la enfermedad mediante el inicio temprano de tratamiento antirretroviral.

Fomentar la realización de depuración de creatinina, EGO, y proteínas en orina de 24 horas a todo paciente de primera vez y con un seguimiento cada año, con énfasis en pacientes con mayor riesgo; pacientes con Diabetes, Hipertensión

Arterial, coinfección con Virus de Hepatitis C, conteo de CD4 menor de 200 células / mm<sup>3</sup>.

Disminuir en lo posible los factores que puedan perpetuar la lesión renal, iniciar el tratamiento específico de acuerdo a la causa de enfermedad renal crónica si es que existe.

Se han asociado algunos fármacos antirretrovirales como nefrotóxicos, condición que propicia el desarrollo de nefropatía en este grupo de pacientes una vez iniciado el tratamiento para la infección por VIH, lo que permitirá identificar el fármaco e indicar el retiro del que se sospeche pueda contribuir al daño renal si no existe otra causa identificada. Principalmente tenofovir y Atazanavir.

Al identificar los casos de nefropatía asociada a VIH podemos iniciar tratamiento de sus manifestaciones mediante el control de la tensión arterial y en caso de proteinuria se pueden usar Inhibidores de la Enzima convertidora de Angiotensina y realizar la referencia oportuna con el nefrólogo en caso de requerir tratamiento de remplazo renal, iniciar la diálisis e incluso ubicar un espacio físico para manejo de pacientes infectados por VIH en diálisis o hemodiálisis.

De lo cual formulamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la relación entre la cuenta de linfocitos CD4 y la función renal en pacientes con VIH del CAPASITS del Hospital General de Tlalnepantla del año 2013?

## JUSTIFICACIÓN

El VIH es una epidemia que ha alcanzado grandes magnitudes de prevalencia a nivel mundial, en México ocupa una prevalencia de 0.4% cerca de 100mil personas <sup>(2)</sup> sin embargo gracias a los avances terapéuticos y los programas que han ampliado el acceso a tratamiento antirretroviral para estos pacientes la esperanza de vida se ha incrementado pero se han visto la presencia de nuevas complicaciones, tardías, asociada al propio virus o como consecuencia de factores de riesgo asociados. Siendo el caso de la nefropatía en paciente con infección por VIH esta enfermedad es una complicación común, que se ha incrementado en los últimos años condicionando que los servicios de salud se enfrentan a nuevos retos diagnósticos y terapéuticos. En México se desconoce en si la prevalencia de esta complicación pero en diferentes estudios se ha estimado que la prevalencia de la nefropatía asociada a VIH/ SIDA ocupa el 10% lo que ofrece un campo de investigación fructífero y de intervención diversa ya que hay factores de riesgo que se asocian a esta enfermedad y características clínicas que se presentan al inicio de la misma condicionando un apoyo diagnóstico temprano, estrategias preventivas y una intervención terapéutica oportuna.

# OBJETIVOS

## Objetivo General

Determinar la relación entre la función renal (tasa de filtrado glomerular) y la cuenta de linfocitos DC4 en pacientes con VIH en el CAPASITS del Hospital General de Tlalnepantla del año 2013

## Objetivos particulares

- 1) Calcular el promedio de tasa de filtrado glomerular en los pacientes con VIH
- 2) Estadificar la nefropatía a través del promedio de tasa de filtrado glomerular en los pacientes con VIH del CAPASITS
- 3) Determinar los niveles de CD4 en los pacientes con enfermedad renal crónica en pacientes infectados por VIH
- 4) Correlacionar estadísticamente la tasa de filtrado glomerular con los niveles de linfocitos CD4
- 5) Identificar las comorbilidades asociadas en los pacientes con presencia de nefropatía e infección por VIH
- 6) Identificar el manejo antirretroviral en pacientes con enfermedad renal crónica e infección por VIH

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio es de tipo observacional, correlacional, transversal y retrospectivo. Con los datos anteriores se trata de una encuesta descriptiva. En el cual se revisaron 82 expedientes de pacientes con infección por VIH que acudieron a la consulta del CAPASITS del hospital General de Tlalnepantla "Valle Ceylán" de enero a diciembre del 2013. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, de ambos géneros, que contaban con Niveles de Linfocitos CD4, EGO, depuración de creatinina, QS de tres elementos, Peso y talla, con y sin tratamiento antirretroviral. Se eliminaron 5 pacientes que no contaron con expedientes completos debido a que no acudieron a sus consultas subsecuentes por cambio de domicilio.

Para conocer el tamaño de la muestra se utilizó una fórmula de tamaño de muestra para dos promedios, teniendo como antecedentes que los pacientes con VIH al momento de su diagnóstico cuentan con una cantidad de CD4 promedio de 200cél. /mm<sup>3</sup> (45.3%), y el promedio de filtrado glomerular es de 52.49ml/min /1.73 m<sup>2</sup>SC (38.8%).<sup>(5)</sup>

$$n = \left\{ \frac{(Z\alpha - Z\beta)\delta}{P1 - P2} \right\}^2$$

Sustituyendo:

$$Z\alpha = 1.96$$

$$Z\beta = 0.842$$

$$\delta = \text{Desviación estándar} = 40$$

$$\text{Promedio 1} = 45.3$$

$$\text{Promedio 2} = 38.8$$

$$n = \left\{ \frac{(1.92 - 0.842) 40}{45.3 - 38.8} \right\}^2$$

$$n = \left\{ \frac{(1.078) 40}{6.5} \right\}^2 = \left\{ (0.1658)(40) \right\}^2 = (6.6338)^2 = 44 \text{ pacientes.}$$

Obteniendo como resultado 44 pacientes

## TABLA DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

En este caso no se manipulan variables que se toman de datos contenidos de expedientes, se da definición a las siguientes variables según sus conceptos operacionales y conceptuales.

### Variables de Investigación:

#### Variable Predictora

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL/OPERACIONAL		TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
LINFOCITOS T CD4	Son un subgrupo de linfocitos; un tipo de leucocito tiene un papel muy importante en establecer y maximizar las capacidades de defensa del sistema inmune. En la infección por VIH, el número de células TCD4 <sup>+</sup> funcionales cae, lo que lleva al estado sintomático de la infección conocida como síndrome de inmunodeficiencia adquirida	<i>Determinación de la cuenta de CD4 mediante citometría de flujo ya existentes en expedientes clínicos</i>	Cuantitativa	células/mm 3

#### Variable Predictible

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL/OPERACIONAL		TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
TASA DE FILTRADO GLOMERULAR	Medición del Filtrado de líquido y de solutos en la forma de líquido tubular a través de cada nefrona por medio de la arteriola aferente que conduce al capilar glomerular, mediante el aclaramiento de diferentes sustancias medibles por la orina	Calculo en base la creatinina sérica usando la fórmula de cockcroft Gault: $140 - \text{edad} \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sérica}$ en mujeres y obesos al resultado se le multiplicara 0.84 o la ecuación de dieta modificada en enfermedad renal (MDRD) $\text{GFR (ml/min por } 1.73 \text{ m}^2) = 186.3 \times P_{Cr} (e^{-1.154}) \times \text{edad} (e^{-0.203}) \times (0.742 \text{ si es mujer}) \times (1.21 \text{ si es de raza negra})$	Cuantitativa	ml/min por 1.73 m <sup>2</sup>

### Variables de nivel de identificación diagnóstica de VIH

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
INFECCIÓN POR VIH	Es una enfermedad causada por el virus de la inmunodeficiencia humana. La infección destruye el sistema inmunitario en forma gradual, lo cual hace más difícil combatir infecciones.	Exámenes ELISA e inmunotransferencia para VIH positivos	Cualitativa	Positivo

### Variables demográficas

NOMBRE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL/OPERACIONAL		TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDICIÓN
EDAD	Cantidad de años que un ser ha vivido desde su nacimiento	15 A 100	CUANTITATIVA	AÑOS
SEXO	conjunto de características genotípicas y fenotípicas presentes en los sistemas, funciones y procesos de los cuerpos humanos.	MASCULINO FEMENINO	CUALITATIVA	MASCULINO FEMENINO

Se desarrolló durante los meses de diciembre del 2013 y enero del 2014, en el CAPASITS del hospital General de Tlalnepantla “Valle Ceylán”, se solicitó la autorización de la Dirección de dicho nosocomio. Se obtuvieron 81 expedientes del archivo del CAPASITS, tomados al azar.

Se utilizó como instrumento de investigación una hoja de recolección de datos (Anexo 1), la cual incluyó género, edad, peso, talla, IMC, Cr, BUN, glucosa, Triglicéridos, Colesterol, niveles de linfocitos CD4, carga viral, DM2, Hipertensión arterial, toxicomanías, tratamiento antirretroviral, otros tratamientos nefrotóxicos, presencia de virus de hepatitis C o B, hallazgos ultrasonográficos en caso de contar con ellos, preferencia sexual, ciudad de origen, escolaridad, mortalidad y Tasa de filtrado glomerular; la cual fue evaluada por el comité de Ética en investigación quienes validaron su aplicación, ya que se elaboró de tal forma que pudiera ser entendible e incluyera todos los elementos necesarios para recabar la información.

La TFG fue calculada mediante la fórmula de Crockcroft Gault:  $140 - \text{edad} \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sérica}$  en mujeres y obesos al resultado se le multiplicó 0.84; debido a que no todos los expedientes contaron con albumina para la realización de otro calculo mediante la fórmula MDRD.

## IMPLICACIONES ÉTICAS

Se contó con la aprobación del comité de ética e investigación del Hospital de Tlalnepantla “valle Ceylán”

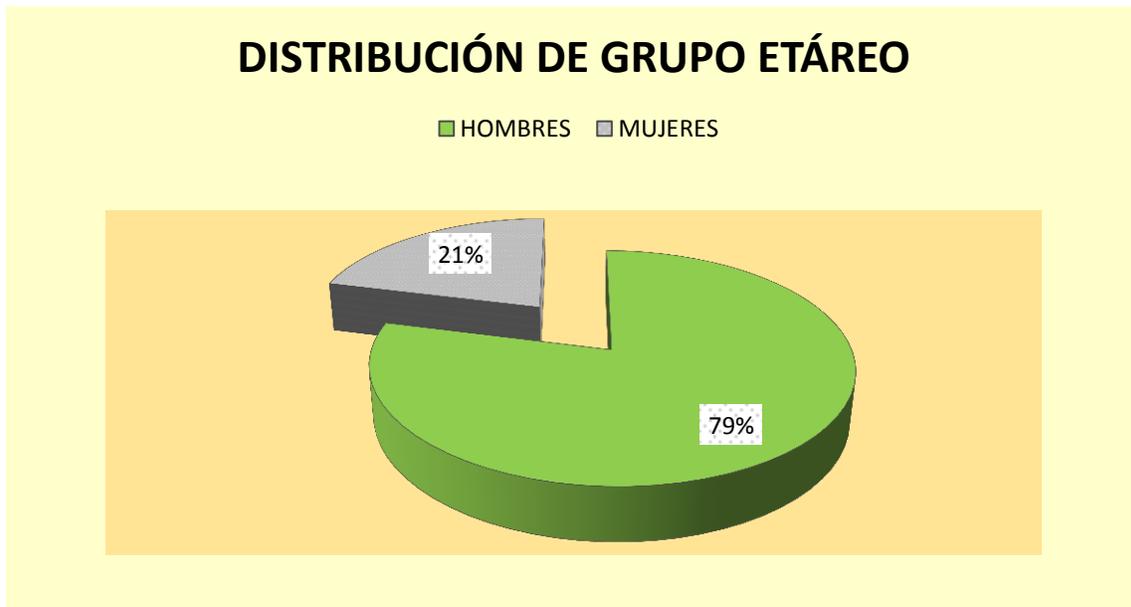
De acuerdo con el artículos 96 de la Ley General de Salud, este estudio se cataloga como de riesgo nulo para los participantes, ya que no involucra procedimientos que pongan en peligro la salud de los mismos, además de que podrá contribuir a la solución de problemas de salud de acuerdo a reglamento de la ley general de salud en materia de investigación con seres humanos en sus artículos 14 y 17, el presente proyecto, NO PRESENTA RIESGO, los datos serán tratados de forma confidencial sin hacer mención del nombre o códigos en particular tanto para identificación de pacientes como de médicos que hayan tratado a los pacientes.

El presente estudio tiene un riesgo mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud y está basado en la declaración de Helsinki, de la asociación médica mundial, refiriéndose a la propuesta de los principios éticos que sirven para orientar a los médicos realizar investigación en seres humanos con el propósito de mejorar los procedimientos preventivos, diagnósticos y terapéuticos, así como la comprensión de la etiología y la patogenia de las enfermedades que serán eficaces, efectivos y ante todo del deber de proteger la vida, la salud, la intimidad y dignidad del paciente, apoyados en el profundo conocimiento de la bibliografía científica, o de la investigación clínica que tenga la capacitación y vigilancia médica y suspenderla en el caso en el que los sujetos la rechazan o que perjudiquen su salud.

## RESULTADOS

De Diciembre del 2013 a Enero del 2014 se revisaron 81 expedientes de pacientes infectados por VIH que acudieron a la consulta externa del CAPASITS del Hospital de Tlalnepantla “valle Ceylán”. De estos 81 pacientes se aceptaron 76 (93.82%) que cumplieron con los expedientes completos para el análisis de la Tasa de filtrado glomerular requerida.

La distribución por grupo etáreo de pacientes fue 79% (n=60) hombre y 21%(n=16) mujeres.



Gráfica 1. Datos obtenidos de la hoja de recolección de datos

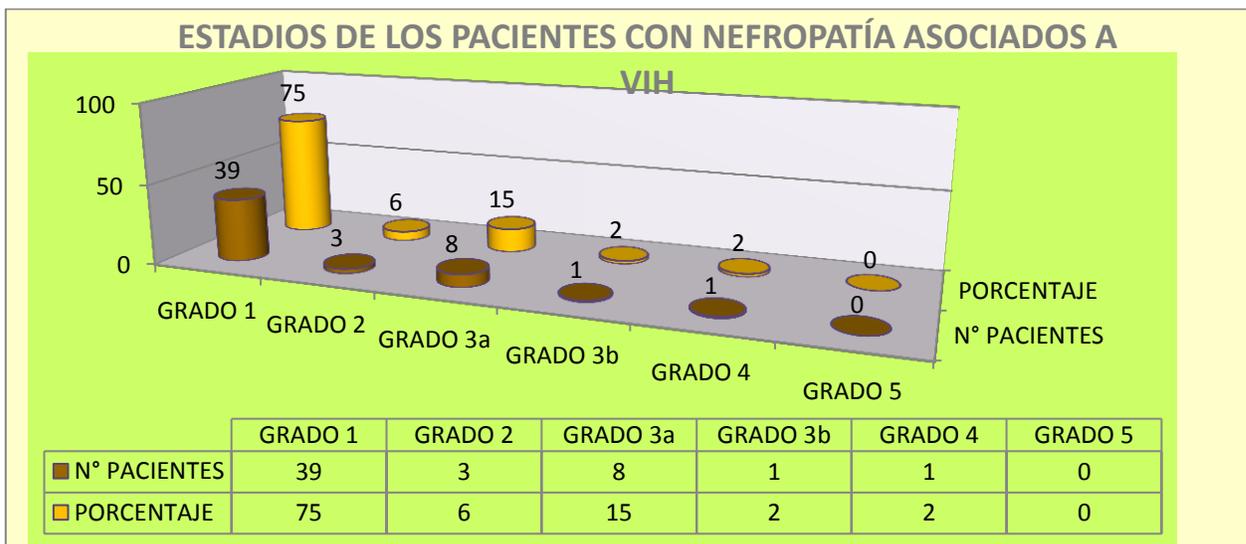
Para los rangos de edad se obtuvo una media de 38.24, mediana de 37 y moda de 33 años

De los 76 pacientes 69%(n=52) presentaron nefropatía en algunos de sus estadios, y el 31%(n=24) tuvieron una tasa de filtrado glomerular normal.



Gráfica 2. Datos obtenidos de la hoja de recolección de datos

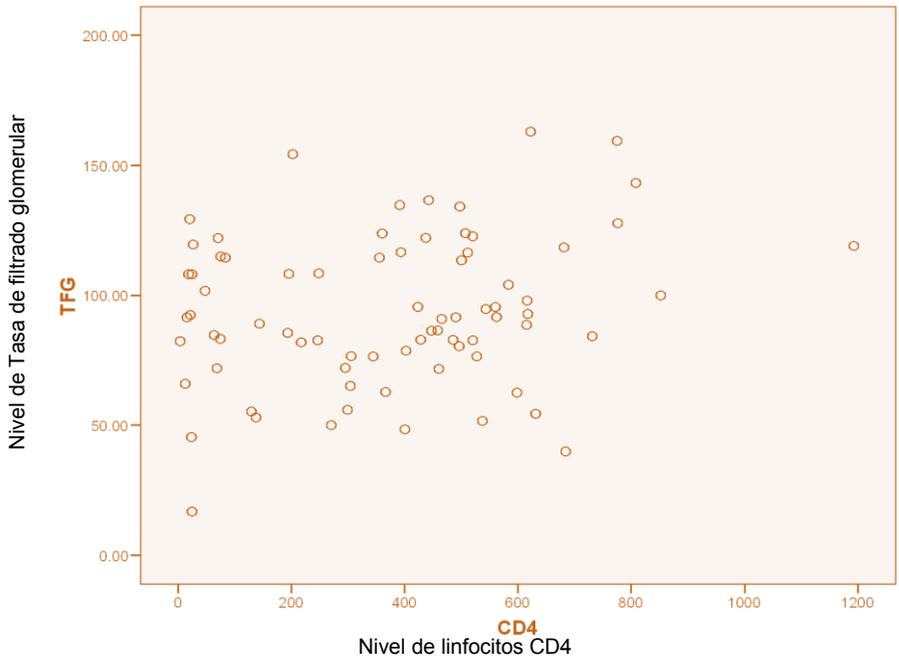
De los 52 pacientes con nefropatía se clasificaron por estadios de acuerdo a la tasa de filtrado obteniendo 75% (n=39) en grado 1; 6%(n=3) en grado 2; 15%(n=8) en grado 3a; 2%(n=1) en grado 3b; 2% (n=1) en grado 4 y 0%(n=0) en grado 5.



Gráfica 3. Datos obtenidos de la hoja de recolección de datos

La correlación realizada entre los niveles de CD4 y la TFG según la correlación de Pearson tuvo una moderada correlación obteniendo como resultado .060.

## CORRELACIÓN DE PEARSON ENTRE LA TFG Y LINFOCITOS CD4



Gráfica 4. Datos obtenidos de la hoja de recolección de datos

De los niveles de creatinina se obtuvo una Media de 0.99, Mediana 0.91 y moda 0.90. De los niveles de BUN se obtuvieron Media de 17.25, Mediana de 12 y moda 12. De los niveles de glucosa la Media fue de 91.73, Mediana 89 y moda 89.

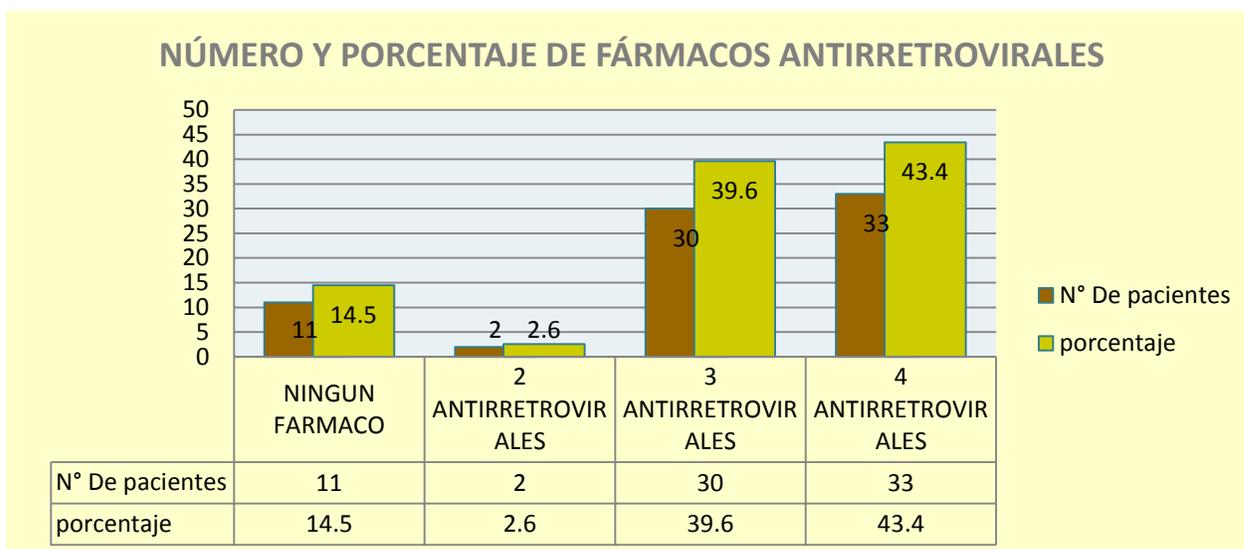
El índice de masa corporal se obtuvo una media de 23.54, mediana de 22.9, moda 16.61.

La tasa de filtrado glomerular obtenida se encontró una media de 93.87, mediana de 91.52 y una moda de 82.68.

De los niveles de linfocitos CD4 se obtuvo una Media de 374.43, Mediana de 401 y una Moda de 24.

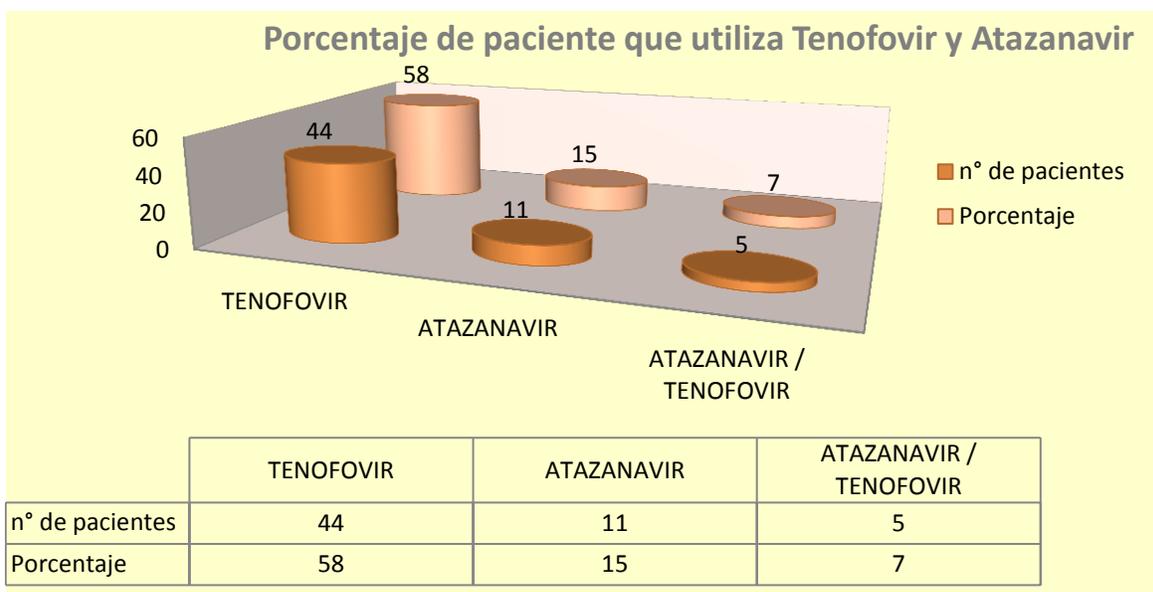
De la carga viral se encontró una media de 121, 009.52 copias, con una Mediana de 40 y una Moda de 40 copias.

En relación al tratamiento se encontraron 14.5% (n=11) sin tratamiento antirretroviral, 2.6% (=2) con dos fármacos antirretrovirales, 39.5% (n=33) con tres fármacos antirretrovirales y 43.4% (n=33) con cuatro fármacos antirretrovirales.



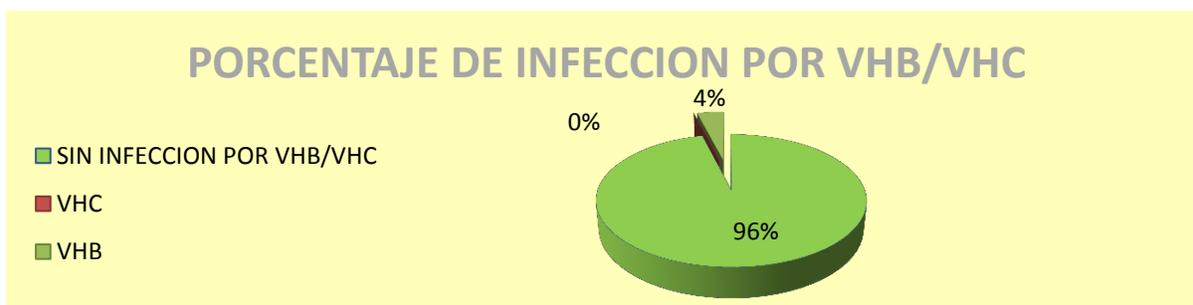
Gráfica 5. Datos obtenidos de la hoja de recolección de datos

Se encontró que de los pacientes que utilizaban Tratamiento antirretroviral 58% (n=44) tienen Tenofovir; 15% (n=11) Atazanavir y el 7% (n=5) se encuentran con terapia combinada con Atazanavir/Tenofovir.



Gráfica 6. Datos obtenidos de la hoja de recolección de datos

En relación a las comorbilidades asociadas se encontró 0% de pacientes infectados con VHC, 4% (n=3) padecen infección por VHB.

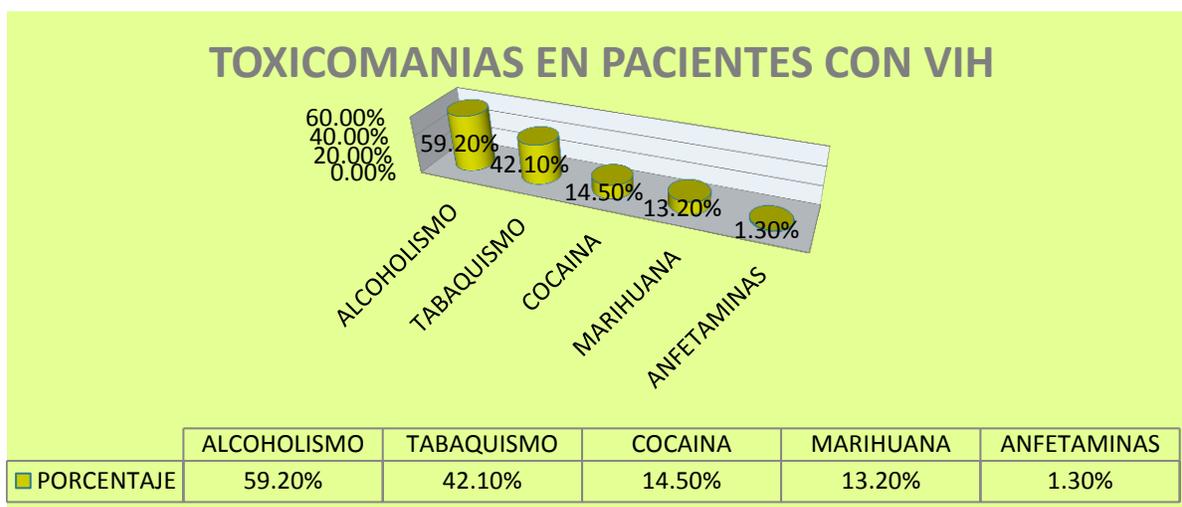


Gráfica 7. Datos obtenidos de la hoja de recolección de datos

Ningún paciente presentó comorbilidad con Hipertensión arterial sistémica, y solo el 1.3%(n=1) correspondió a la presencia de DM2.

Los niveles de colesterol encontrados tienen una Media de 176.26, Mediana 154 y una moda de 120, los niveles de triglicéridos tienen una media 190.55, mediana de 154.50, y una moda de 132.

Se encontró una frecuencia de 59.2% (n=45) con alcoholismo, 42.1%(n=32) con tabaquismo, 14.5% (n=11) con adicción a la cocaína, 13.2% (n=10) con adicción a la marihuana y 1.3% (n=1) con adicción a las anfetaminas.



Gráfica 8. Datos obtenidos de la hoja de recolección de datos

Encontramos una mortalidad del 8% (n=6) aquellos pacientes que fallecieron todos presentaban lesión renal.



Gráfica 9. Datos obtenidos de la hoja de recolección de datos

## ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se revisaron 76 expedientes de pacientes infectados por VIH que acudieron a la consulta externa del CAPASITS del Hospital de Tlalnepantla “Valle Ceylán”, a los cuales se les determinó TFG mediante la fórmula de Crockcroft Gault:  $140 - \text{edad} \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina sérica}$  en mujeres y obesos al resultado se le multiplicó 0.84. De los pacientes estudiados el 79% (n=60) fueron del género masculino y 21%(n=16) del género femenino. Del rango de edad se obtuvo una media de 38.24, mediana de 37 y moda de 33 años.

Del cálculo de la TFG se encontró que el 69%(n=52) presentaban alteraciones de la misma; clasificándose en 75% (n=39) en grado 1; 6%(n=3) en grado 2; 15%(n=8) en grado 3a; 2%(n=1) en grado 3b; 2% (n=1) en grado 4 según la clasificación KDIGO 2012.

De los expedientes revisados se observó los siguientes resultados en relación a Media, Mediana y Moda, los niveles de creatinina tuvieron una Media de 0.99, Mediana 0.91 y Moda 0.90. BUN se obtuvieron Media de 17.25, Mediana de 12 y moda 12. La tasa de filtrado glomerular Media de 93.87, Mediana de 91.52 y una Moda de 82.68. Los niveles de linfocitos CD4 se obtuvo una Media de 374.43, Mediana de 401 y una Moda de 24. Carga viral se encontró con Media de 121,009.52 copias, Mediana de 40 y Moda de 40.

Glucosa se obtuvieron Media 91.73, Mediana 89 y Moda 89 Índice de masa corporal Media de 23.54, Mediana de 22.9, Moda 16.61. Los niveles de colesterol encontrados tienen una Media de 176.26, Mediana 154 y una moda de 120, los niveles de triglicéridos tienen una media 190.55, mediana de 154.50, y una moda de 132.

Se realizó correlación entre TFG y los niveles de linfocitos CD4 utilizando la prueba de correlación de Pearson, obteniendo un resultado de 0.060, que corresponde a una correlación moderada; debido al tamaño de la muestra.

Del total de los pacientes se encontró que el 85.5% (n=65) se encuentran bajo manejo con TARA, de los cuales el 2.6% (n=2) tiene dos fármacos antirretrovirales, 39.5% (n=33) tienen tres fármacos antirretrovirales y 43.4% (n=33) tienen cuatro fármacos antirretrovirales.

Los pacientes con TARA el 58% (n=44) se encuentran con Tenofovir; 15% (n=11) Atazanavir y el 7% (n=5) se encuentran con terapia combinada con Atazanavir/Tenofovir, fármacos que se han relacionado con el desarrollo de nefropatía asociada a infección por VIH.

En relación a las comorbilidades asociadas se encontró 0% de pacientes infectados con VHC, 4% (n=3) padecen infección por VHB.

Ningún paciente presento comorbilidad con Hipertensión arterial sistémica, y en relación a la presencia de DM2 como factor de riesgo para nefropatía correspondió a 1.3%(n=1).

Al analizar los antecedentes relacionados a adicción de tóxicos se encontró una frecuencia de alcoholismo de 59.2% (n=45), tabaquismo 42.1%(n=32), adicción a la cocaína 14.5% (n=11), adicción a la marihuana 13.2% (n=10) y adicción a las anfetaminas 1.3% (n=1).

En el estudio realizado se encontró una mortalidad del 8% (n=6).

## DISCUSIÓN.

En éste estudio se encontró que el 69% de pacientes con VIH tienen daño renal crónico, 75% en estadio 1, mayor a lo que refiere la literatura. En un estudio realizado por Gupta S, Eustace J, et al. en el 2005 estipula que el riesgo de la enfermedad renal crónica en pacientes con infección por VIH es cuatro veces mayor que en la población general, pues en su estudio y mediante la revisión de la literatura se encontró una prevalencia de alrededor del 10%. Situación que se explica porque en estos estudios se tomó como punto de corte una TFG menor de 60ml/min para clasificar a los pacientes con daño renal.

En otro estudio realizado por Madrigal, H.M, Flores, L, et al. en el 2003, se buscó la relación entre alteraciones del rango de filtración glomerular y factores de riesgo tales como la relación entre niveles altos de RNA VIH-1, así como antecedente de cuenta de CD4 menor a 200/mm<sup>3</sup>, antecedente de infecciones oportunistas y algunos fármacos nefrotóxicos, encontrando una relación significativa entre ellos. Sin embargo en el nuestro la relación de la tasa de filtrado glomerular y los niveles de linfocitos CD4 tuvo una correlación moderada que se atribuye al tamaño de la muestra, siendo mayor en el estudio de Madrigal, H.M. donde se incluyeron 498 pacientes. En el estudio realizado por Ganesan A, Krantz E, et al. en el 2013 los principales factores asociados al desarrollo de enfermedad renal crónica fueron edad mayor, recuento de CD4 bajos en un estudio que incluyó 3360 pacientes.

Cooper R, Tonelli M. et al. en el 2011 refiere que los fármacos antirretrovirales más asociados con efectos tóxicos a nivel renal son el Tenofovir, Atazanavir e Indinavir, La tasa de incidencia de enfermedad renal crónica fue mayor en los pacientes expuestos a Tenofovir en especial cuando se usaba en combinación con Atazanavir /ritonavir; en nuestro estudio el 58% se encuentran bajo manejo con Tenofovir, 15% Atazanavir y una combinación de ambos el 7% que explica la alta incidencia de lesión renal crónica en este estudio.

Rasch M. G, Engsig F. N, et al. en el 2012 menciona que además de los niveles de CD4 menores de 200 células /mm<sup>3</sup> otros factores asociados a mayor riesgo fueron la edad, género femenino, diabetes, hipertensión arterial, Hepatitis C, en este estudio no hubo una asociación con estos factores de riesgo.

Gupta S, Eustace J, et al. en el 2005 también menciona que la nefropatía crónica contribuye de forma significativa a la morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por VIH, al igual que Franceschini N, Napravnik S, et al, en el 2005 concluye que la presencia de lesión renal aguda es un predictor independiente de mayor mortalidad, como lo es la enfermedad cardiovascular. En nuestro estudio se estimó una mortalidad del 8%.

En este estudio no se encontró asociación entre la presencia de alteración de la función renal y la presencia de infección sistémica, hospitalizaciones previas y recientes y el uso de otros fármacos nefrotóxicos.

## CONCLUSIONES

La relación de la tasa de filtrado glomerular y los niveles de linfocitos CD4 en pacientes con VIH en el CAPASITS del Hospital General de Tlalnepantla del año 2013 tuvo una correlación moderada.

El promedio de tasa de filtrado glomerular en los pacientes con VIH del CAPASITS del Hospital General de Tlalnepantla del año 2013 fue de 93.87 ml/min

La estadificación de la nefropatía en los pacientes con VIH del CAPASITS del Hospital General de Tlalnepantla del año 2013 se distribuyó de la siguiente manera GRADO 1: 75%, GRADO 2: 6%, GRADO 3a: 15%, GRADO 3b; 2% GRADO 4: 2% GRADO 5: 0%.

El promedio de los niveles de linfocitos CD4 en los pacientes con VIH del CAPASITS del Hospital General de Tlalnepantla del año 2013 fue de 374.43 células/mm<sup>3</sup>

No hubo una asociación entre la presencia de comorbilidades como DM2, HAS, infección por VHC/VHB, en los pacientes con presencia de nefropatía e infección por VIH

El 85.5% de los pacientes se encuentran bajo manejo con TARA, el 2.6% utilizan dos fármacos antirretrovirales, 39.5% tres fármacos, 43.4% cuatro fármacos antirretrovirales. Del total de los pacientes bajo manejo con TARA el 58% se encuentra bajo medicación con Tenofovir; 15% con Atazanavir y el 7% con terapia combinada con Atazanavir/Tenofovir, lo que explica alta prevalencia de lesión renal en este grupo de pacientes.

La nefropatía crónica contribuye de forma significativa a la mortalidad siendo un predictor de mal pronóstico para los pacientes con VIH. Ya que se registró una mortalidad de 8%.

## RECOMENDACIONES

Se deberá evaluar la presencia de daño renal al momento del diagnóstico de infección por VIH para implementar medidas de tratamiento para evitar la progresión de la enfermedad

Iniciar el tratamiento antirretroviral de forma temprana independientemente de los niveles de linfocitos CD4 con la finalidad de revertir el daño renal.

Una vez identificada la presencia de daño renal deberá de clasificarse y llevarse un seguimiento mediante la realización de pruebas de laboratorio y medición de la depuración de creatinina y proteínas en orina de 24 horas cada 6 meses; así como la realización de USG, para modificar el tratamiento y disminuir en lo posible los factores que contribuyan a la progresión de la enfermedad.

Fomentar entre los proveedores de la salud que atienden a pacientes con VIH la realización de depuración de creatinina, EGO, proteínas en orina de 24 horas a todo paciente de primera vez y con un seguimiento cada año, con énfasis en pacientes con mayor riesgo; pacientes de sexo femenino, con Diabetes, Hipertensión Arterial, coinfección con Virus de Hepatitis C, conteo de CD4 menor de 200 células / mm<sup>3</sup>.

Los pacientes que tienen nefropatía con tratamiento antirretroviral, deberá retirar el fármaco que se sospeche pueda contribuir al daño renal si no existe otra causa identificada; en este caso Tenofovir o Atazanavir.

Realizar referencia oportuna con equipo interdisciplinario médico internista, Infectólogo y nefrólogo.

Dar seguimiento a este grupo de pacientes para evaluar la progresión de la enfermedad así como la respuesta al tratamiento para estudios de investigación a futuro.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Harrison Principios de Medicina Interna, EUA; The McGraw-Hill; 18a. ed, Vol 2, 2012; capitulo 182
2. Izazola, JA; El VIH/SIDA en México 2012. MEXICO; CENSIDA/Secretaría de Salud 2012, El VIH/SIDA en México 2012., 1 ed, 2012
3. Gupta S, Eustace J, Winston J, Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients; recommendations of the HIV Medicine Association of the infectious Diseases Society of America. EUA. Clinical Infectious Diseases and Infectious Diseases Society of America, 2005; 40(1): 1559-1585
4. Rachakonda A, immel P, CKD in HIV-Infected patients other than HIV Associated nephropathy, Advances in chronic kidney disease, 2010; 17: 83-93
5. Madrigal, H.M, Flores, L, Carrillo, EF, Niveles altos de RNA VIH-1, asociados a glomerulopatía temprana, en pacientes con infección por VIH. GacMédMéx, 2003; 139(3): 227-233
6. Eknayan G, Lameire N, Eckardt, K, KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease Official Journal of the International Society of Nephrology; 2013; 3(1): 136-150
7. Macroft A. The difficulties of classifying renal disease in HIV-infected patients. HIV medicine, 2011; 12(11): 1-3
8. Lucas G, Lau B, Atta M. Chronic kidney disease incidence and progression to end-stage renal disease, in HIV-Infected individuals; a tale of two races. The journal of infectious diseases, 2008; 197(1): 1548-1557
9. Ganesan A, Krantz E, Huppler K, Determinants of incident chronic kidney disease and progression in a cohort of HIV-infected persons with unrestricted access to health care. HIV medicine. 2013; 14(2): 65-76
10. Siegel L, El-Sadr W. New Perspectives in HIV Treatment Interruption: The SMART Study New York City by the Physicians' Research Network. New York. 2006; 11(2): 8-9

11. Hogan C.M, DeGruttola V, Sun X. The Setpoint Study (ACTG A5217): Effect of Immediate Versus Deferred Antiretroviral Therapy on Virologic Set Point in Recently HIV-1–Infected Individuals. The Journal of Infectious Diseases. 2012;1(205): 86-97
12. Kalayjian R, Franceschini N, Gupta K. suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. London England. AIDS. 2008; 22(4): 481-487
13. Cooper R, Tonelli M. Renal disease associated with antiretroviral therapy in the treatment of HIV. Nephron Clinical practice,2011; 118(3): 262-268
14. Rasch M. G, Engsig F. N, Feldt-Rasmussen B, Renal function and incidence of chronic kidney disease in HIV patients: a Danish cohort Study. Scandinavian. Scandinavian journal of infectious diseases. 2012; 44(9): 689-696
15. Mocroft A, Kirk O, Reiss P. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. London England. AIDS. 2010; 24(1): 667-1678
16. Molina J. M, Andrade-Villanueva J, Echevarria J. Once-daily atazanavir/ritonavir comparade with twice-daily lopinavir/ritonavir, each in in combination with tenofovir and emtricitabine, for management of antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients: 96-week efficacy and safety results of the CASTLE study. Jornal of acquired immune deficiency syndromes. 2010; 53(3): 323-232
17. Daar E.S, Tierney C, Fischl M. Atazanavir plus ritonavir or Efavirenz as Part of a 3-Drug Regimen for initial Treatment of HIV-1: A randomized Trial. Annals of internal medicine. 2011; 54(7): 445-456
18. Tong L, Phan T.K, Robinson K.L. Effects of human immunodeficiency virus protease inhibitors on the intestinal absorption of tenofovir disoproxilfumarate in vitro. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2007; 51(10): 3498-3504

19. Gallant J.E, Parish M, Keruly J.C, Changes in renal function associated with tenofovir disoproxilfumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *EUA. Clinical infectious diseases: and IDSA.* 2005; 40(8): 1194-1198
20. Reid A, Stöhr W, Walker a S, Severe renal dysfunction and risk factors associated with renal impairment in HIV-infected adults in Africa initiating antiretroviral therapy. *EUA. Clinical infectious diseases: and IDSA.* 2008; 46(8): 1271-1281
21. Wever K, a van Agtmael M, Carr A, Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *Journal of acquired immune deficiency syndromes.* 2010; 55(1): 78-81
22. Franceschini N, Napravnik S, Eron J.J, Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney International.* 2005; 4: 1526-1531

# ANEXOS

## ANEXO 1.



### ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Linfocitos CD4 y nefropatía por VIH en pacientes del CAPASITS del Hospital  
General de Tlalnepantla del año 2013.”

1° DICIEMBRE 2013-31 ENERO 2014

ELABORA: DRA. ISABEL MÉNDEZ CASTAÑEDA

NÚMERO							
INICIALES							
EXPEDIENTE							
GÉNERO/ EDAD							
PESO/TALLA							
IMC							
FECHA DX VIH							
EGO PROTEINAS							
QS (GLUCOSA UREA CR) CHOL TGL TFG							
ANTECEDENTES							
TRATAMIENTOS							
CD4							
ANTIRRETROVIRALES							
PREFERENCIA SEXUAL							
HOSPITALIZACIONES							
LESION RENAL AGUDA							
ASOCIACIÓN A INFECCIÓN DE VHC, VHB							
USG HALLAZGOS							

Villa Hermosa y Colima Sin Número, Valle de Ceylán, Tlalnepantla, Edo. Méx.

## ANEXO 2.

### Etapas de la Enfermedad Renal Crónica según KDIGO 2012

ETAPA	DESCRIPCIÓN	TFG (ML/MIN/1.73M <sup>2</sup> )
1	DAÑO RENAL CON TFG NORMAL O AUMENTADA	> 90
2	DAÑO RENAL CON TFG REDUCIDA LEVE	60-89
3 <sup>a</sup>	DAÑO RENAL CON TFG LEVE A MODERADAMENTE REDUCIDA	45-59
3b	DAÑO RENAL CON TFG LEVE MODERADA A SEVERAMENTE REDUCIDA	30-44
4	TFG CON REDUCCIÓN SEVERA	15-29
5	INSUFICIENCIA RENAL	<15 O DIALISIS

### ANEXO 3.

#### FÓRMULAS UTILIZADAS:

**Fórmula de Cockcroft Gault:**

**(140-edad x peso)**

---

**(72 x creatinina sérica) mujeres y obesos x 0.84**

**FÓRMULA PARA IMC:**

**PESO**

---

**TALLA<sup>2</sup>**

## ANEXO 4.



### Resultados:

No. De casos de VIH: \_\_\_\_\_

TFG promedio \_\_\_\_\_

Promedio de casos VIH Con nefropatía por mes: \_\_\_\_\_

Promedio de linfocitos CD4: \_\_\_\_\_

Promedio de carga viral: \_\_\_\_\_

Enfermedades crónico degenerativas: \_\_\_\_\_

Tratamiento antirretroviral \_\_\_\_\_

Hallazgos por USG \_\_\_\_\_

Asociación con factores de riesgo \_\_\_\_\_