



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

**NEFROPATIA EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH EN
TRATAMIENTO CON TENOFOVIR EN EL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA

Leopoldo Ivan Santacruz Torres

ASESOR DE TESIS

Dr. César Rivera Benitez

PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO EN
INFECTOLOGÍA

JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

CO ASESOR DE TESIS:

DR. T. Margarito Santos Gonzalez

Médico Adscrito al Hospital General de México

Servicio de Infectología

México D.F. julio 2013



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD
DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Dr. Leopoldo Ivan Santacruz Torres

ASESOR DE TESIS

Dr. César Rivera Benítez
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO DE POSGRADO
EN INFECTOLOGÍA
JEFE DE SERVICIO DE INFECTOLOGÍA HOSPITAL GENERAL
DE MÉXICO

CO ASESOR DE TESIS
Dr. T Margarito Santos González
Médico Servicio de Infectología
Hospital General de México.
Julio año 2013

AGRADECIMIENTOS

Gracias inicialmente a mis maestros el Dr Cesar Rivera Benitez por su perseverancia y alto nivel de exigencia que hizo de este grupo uno de muy alto nivel competitivo.

A la Dra Maria Luisa Hernandez Medel parte importante en la motivación para que haya logrado el sueño de ser Infectologo.

Al Dr Margarito Santos Gonzalez por sus valiosas enseñanzas y por su incondicional amistad.

Gracias al destino que puso frente a mi a los nuevos integrantes de mi Familia... Hernan, Oscar, Leonardo y Armando...mis hermanos.

A todos mis pacientes que me permitieron a traves de ellos el aprendizaje de la medicina.

A mis padres por darme la vida y los principios para seguir siempre adelante con amor y respeto a mi trabajo.

A Roberto, Luz, Diego y Emanuel por ser el motor de mi vida.

Y finalmente a ti que me enseñaste que no existen paredes que con amor no puedan romperse; que me mostraste que entre mas sean las piedras en el camino, mas grande construire mi castillo...

**ENFERMEDAD RENAL EN PACIENTES INFECTADOS CON VIH
EN TRATAMIENTO CON TENOFOVIR EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO.**

ÍNDICE

Resumen.....	6
Introducción.....	7
Marco Teórico.....	9
Planteamiento del problema.....	20
Justificación.....	22
Objetivos.....	23
Metodología.....	24
Diseño del estudio.....	24
Lugar.....	24
Población de estudio.....	24
Muestra.....	24
Criterios de inclusión.....	25
Criterios de exclusión	25
Variables.....	26

Procedimiento.....	30
Análisis estadístico.....	31
Aspectos éticos y de bioseguridad.....	31
Resultados.....	32
Discusión.....	43
Conclusiones.....	46
Recomendaciones.....	47
Referencias.....	49
Anexos.....	53

RESUMEN

El impacto de la terapia antirretroviral altamente efectiva sobre la morbimortalidad de los pacientes infectados por VIH SIDA fue manifiesta desde la década de los 90 principalmente en países industrializados. Sin embargo la implementación de estos regímenes de tratamiento aun representan un reto, ya que la carencia de infraestructura, de recursos humanos especializados, representan una barrera importante en la atención de estos pacientes. Desde el inicio del programa de acceso gratuito a fármacos antirretrovirales en México se han realizado múltiples estudios que evalúan el pronóstico de los pacientes. Así como diversas publicaciones han tratado de evaluar los riesgos asociados con el uso de estas sustancias. Tenofovir (TDF) es uno de los medicamentos más utilizados a nivel mundial, y ampliamente recomendado como sustancia de primera línea para manejo de pacientes NAIVE. Hasta el momento hay resultados contradictorios acerca del efecto del TDF en la disminución del filtrado glomerular.

Objetivos: Conocer la frecuencia de enfermedad renal en pacientes infectados por VIH que utilizan TDF como parte del esquema de tratamiento antirretroviral en el servicio de consulta externa de Infectología del Hospital General de México.

Análisis de Resultados: Se calculó la distribución de frecuencia para variables cualitativas y para variables cuantitativas se realizó análisis de tendencia central.

Resultados: 49 pacientes reclutados; 44 de sexo masculino, (89.8%), con media para de 37.35 años +/- 10 (19-57), el 89.8% es proveniente del DF y el 10% del Estado de México. El rango máximo de estudios fue licenciatura en el 4%. El 38.8% de la muestra expresó nivel básico de estudios, y la mayor parte manifestó nivel medio superior (57.7%). Al evaluar el deterioro de la filtración glomerular se observó disminución del 16% a los 12 meses de utilizar este fármaco. Y la proteinuria aumentó al doble en pacientes que utilizaron TDF, a los 12 meses de consumo. Ambas variables no mostraron relevancia estadística.

Conclusiones: Si bien no existió diferencia significativa entre usar o no usar TDF y el desarrollo de enfermedad renal, el estudio pudo observar que si existe un incremento en la proteinuria y disminución del filtrado glomerular de aquellos pacientes que consumen tenofovir, principalmente a los 12 meses de tratamiento.

Palabras Clave: Tenofovir. Enfermedad Renal. Proteinuria

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por VIH SIDA junto con la enfermedades crónico degenerativas representan un problema de salud pública importante en la actualidad.

Gracias a la amplia distribución y un mayor acceso a la terapia antirretroviral altamente activa se ha podido influir de manera positiva en el pronóstico y en la morbimortalidad de los pacientes portadores de esta enfermedad.

La mortalidad de estos pacientes actualmente ha sufrido un cambio radical, ya que actualmente las principales causas de muerte son “eventos no relacionados a SIDA”.

Sin embargo los múltiples fármacos antirretrovirales han demostrado no ser 100% inocuos, ya que se han registrado como principales eventos adversos asociados a desmineralización ósea, dislipidemias y enfermedad renal crónica.

El tenofovir es el principal fármaco utilizado en la mayoría de los países, en mas del 74% de los casos.

Los datos publicados hasta el momento no son claros acerca de si usar o no tenofovir representa un factor detonante en el desarrollo de enfermedad renal crónica, por lo tanto el objetivo de este estudio es establecer la frecuencia de lesión renal en pacientes que usan tenofovir en la consulta externa de Infectología en el Hospital General de México.

MARCO TEÓRICO

La infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y sus estadios finales (SIDA), aunado a las enfermedades crónico-degenerativas representan el principal reto de salud pública en la actualidad, con mas de 25 millones de muertes a causa de ésta y sus eventos relacionados, y con cerca de 40 a 50 millones de personas viviendo con la enfermedad, la mayoría de los cuales se encuentran sin acceso al tratamiento.¹

El SIDA fue reconocido por primera vez en los Estados Unidos en 1981, con reportes de infecciones oportunistas inexplicables, en Nueva York y San Francisco. En esos momentos los avances y conocimientos acerca de la etiología viral de esta enfermedad eran limitados. Conforme las décadas avanzaron surgieron conocimientos más certeros acerca de la patogenia así como las posibles terapéuticas farmacológicas. Este último fue el mayor descubrimiento, ya que representaron las bases de la terapia antirretroviral.^{1,2}

El impacto de la terapia antirretroviral altamente activa sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes infectados por VIH SIDA fue manifiesta inicialmente en 1990 principalmente en países industrializados, y desde entonces múltiples reportes han surgido incluso en países con recursos limitados.³

Sin embargo la implementación de estos regímenes de tratamiento aun representan un reto, ya que la carencia de infraestructura, de recursos humanos especializados, representan una barrera importante en la atención de estos pacientes.^{3,4}

Desde el inicio del programa de acceso gratuito a fármacos antirretrovirales en México se han realizado múltiples estudios que evalúan el pronóstico de los pacientes. Así como diversas publicaciones han tratado de evaluar los riesgos asociados con el uso de estas sustancias.

A pesar de la amplia distribución del tratamiento antirretroviral, la infección por VIH representa un riesgo por si misma para múltiples complicaciones entre ellas la enfermedad renal.⁵ Las causas y

factores de riesgo para desarrollarla en el contexto de infección por VIH sin consideración del tratamiento antirretroviral incluyen hipertensión, diabetes, hepatitis C, edad avanzada, cifras bajas de CD4 y carga viral en mas de 100,000 copias. La principal consecuencia de la enfermedad renal en pacientes infectados por VIH es el incremento del riesgo cardiovascular y por ende en la mortalidad.^{6,7}

TDF es un agente recomendado como primera línea para el tratamiento de infección por VIH en países de bajos recursos e industrializados, y que actualmente es usado en más de la mitad de los esquemas antirretrovirales (74.4%), además de ser parte de la combinación ideal de tratamiento postexposición.⁸

Gracias a la combinación de estas sustancias, como se ha mencionado, la morbimortalidad en este grupo de pacientes se ha modificado, de infecciones oportunistas y neoplasias, hacia las llamadas eventos no relacionados a SIDA.^{9,10}

La mayoría de los estudios que tratan con la epidemiología de las

enfermedades no asociadas a SIDA, se han enfocado en eventos severos de estas entidades, tales como neoplasias o enfermedades cardiovasculares, muy pocos se han enfocado en otras causas relacionadas al tratamiento antirretroviral, como dislipidemia, desmineralización ósea o enfermedad renal.¹¹

Tales estudios han mostrado un rango de incidencia de 28.9 casos por 1000 personas año, en relación a eventos no asociados a SIDA.¹³

Los eventos más comunes asociados a VIH fueron trastornos psiquiátricos, seguidos de trastornos hepáticos, renales, neoplasias, y por últimos eventos cardiovasculares. **Figura. 1**

La falla renal aguda fue la primera causa de eventos renales asociados (60.4%), seguido por enfermedad renal crónica (25.5%).^{2,3}

Sin embargo y a pesar de estos datos concluyentes el debate continua, principalmente sobre sí un mayor uso de TDF,

particularmente en aquellos países con recursos limitados, puede representar un riesgo de nefrotoxicidad significativamente suficiente como para limitar su uso o simplemente recomendar un monitoreo estricto de la función renal.^{14,15}

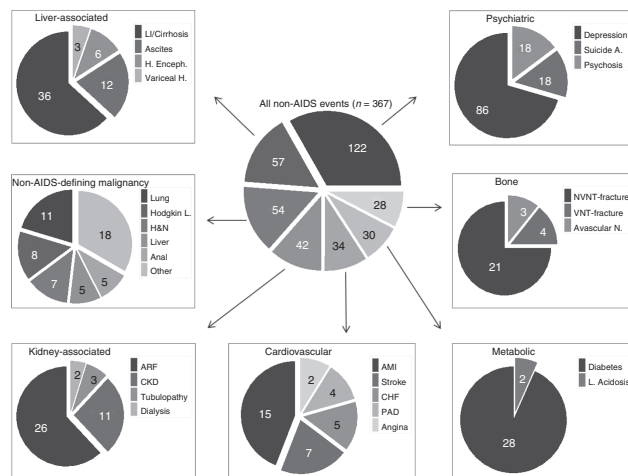


Figura 1. Porcentaje de los principales eventos no relacionados a VIH. Tomado de Mar Masia y cols. 2013.

El solo hecho de la infección por VIH, confiere un riesgo elevado de desarrollar enfermedad renal o nefropatía asociada a HIV (HIVAN).¹⁶ Siendo la mas frecuente en pacientes no tratados de origen Africano. En mas del 50% de la biopsias realizadas a pacientes con HIVAN se encontró como principal lesión

glomeruloesclerosis focal además de una dilatación microquística de los túbulos.^{5,16}

Además de una predisposición genética, existen otros factores del huésped que han demostrado asociación; el principal es la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Además la reciente identificación de MYH9 como el alelo que confiere susceptibilidad a daño renal en Afroamericanos.⁶

Diversos estudios han concluido que no es necesaria una replicación viral activa para que el paciente infectado por VIH desarrolle lesión renal, reforzando la teoría de predisposición genética.¹⁷

Por otro lado, hay estudios que establecen que la propia respuesta inmune a la infección es el detonante para el desarrollo de enfermedad renal asociada a complejo inmune, que representa otra variante de lesión renal en pacientes VIH. Por lo tanto es importante considerar para el desarrollo de HIVAN la interacción de múltiples factores genéticos, ambientales y propios del huésped.⁶ **Figura 2**

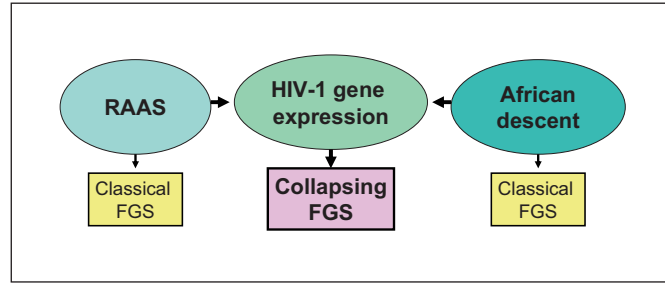


Figura 2. Confluencia de Factores que contribuyen en la patogenesis de HIVAN. Tomado de Mikulak Joanna y cols. 2010..

TDF es eliminado mediante una combinación de la filtración y secreción tubular activa, algunas proteínas transportadoras se encuentran también involucradas. Entra a las células tubulares renales a través de la membrana basolateral, involucrando transportadores iónicos (OAT).¹⁸

El mecanismo por el que TDF provoca daño no es claro. Dos posibles mecanismos han sido postulados. El primero es mediado por toxicidad mitocondrial. Este efecto podría ser similar al establecido por Adefovir o Cidofovir. Sin embargo, el potencial efecto de TDF al interferir con la función mitocondrial es bajo, debido a que es un inhibidor débil de DNA polimerasa en comparación con otros fármacos del mismo tipo.^{18,19}

El segundo mecanismo consiste en la interferencia con la función

normal de las células tubulares renales. A nivel molecular la interacción entre las células renales, VIH y TDF es muy complejo. Las propias proteínas de envoltura del VIH (gp120) inducen de manera directa apoptosis de las células tubulares, a través de la activación de factor de crecimiento transformante beta. Por otro lado los podocitos, también, desempeñan un rol importante al tener RNA viral y DNA proviral, lo cual sugiere que la disfunción de estos en pacientes con HIVAN es también producto de la interacción de los factores ambientales, genéticos y del huésped ya mencionados.

Las manifestaciones en el filtrado glomerular pueden ser variables dependiendo de cada individuo, sin embargo los tres rasgos de mayor relevancia utilizados en las diversas publicaciones son:

1. **Proteinuria:** considerando como punto de corte 30 mgs por decilitro, cuantificadas a través de examen general de orina.
2. **Enfermedad Renal:** se considera cuando el filtrado disminuye a menos de 60 ml/min, medida principalmente a través de las fórmulas de estimación. Ej. Modificación de la

dieta en enfermedad Renal (MDRD por sus siglas en ingles).

3. **Disminución Rápida de la función Renal:** definida como disminución del filtrado glomerular del 3% en relación al basal o disminución de 10 ml/min de forma anual.

Dependiendo el tipo de manifestación pueden encontrarse otros datos tales como hematuria, hipertensión y edema.

Es cierto que dentro del grupo de este tipo de pacientes el tratamiento antirretroviral, no es la única posible causa del deterioro de la función renal, ya que incluso el tratamiento para enfermedades oportunistas como anfotericina, Aciclovir, foscarnet, pentamidina, pueden producir este efecto en individuos susceptibles.

El daño renal secundario al uso de tratamiento antirretroviral es raro de acuerdo a algunas publicaciones, salvo en excepciones como el uso de indinavir, inhibidor de proteasa raramente utilizado en nuestros días.

En los estudios previos de seguridad de TDF no se encontraron datos sugerentes de nefrotoxicidad, sin embargo en estos estudios se excluyeron a pacientes que ya contaban con un daño renal preestablecido, o en riesgo de desarrollarlo lo cual pudo modificar los resultados encontrados.

Si el usar o no TDF incrementa el riesgo de enfermedad renal aun es controversial. Y los resultados hasta ahora publicados no son concluyentes ni emiten un nivel de recomendación acerca de su uso o monitoreo de los pacientes durante el mismo.

Por lo tanto el objetivo de este estudio es establecer la frecuencia de enfermedad renal en pacientes que usan TDF como parte de su tratamiento antirretroviral.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Hospital General de México es un hospital de tercer nivel que cuenta desde 1995 con 1008 camas censables y que otorga atención en mas de 40 especialidades incluyendo médicas y quirúrgicas, 8 unidades de terapia intensiva y atiende a población que proviene de todo el país. Una unidad de Hemato-Oncología y una unidad de trasplantes. Dentro de estas múltiples especialidades el servicio de Infectología representa uno de los pilares principales de esta red de atención teniendo a su cargo la regulación en la administración de antibióticos, así como una unidad hospitalaria con 26 camas de hospitalización general y 4 de terapia intensiva. Así mismo dentro del pabellón se encuentra una unidad de atención de consulta externa, la cual atiende en promedio 30 consultas por día divididas en turno matutino y vespertino, dentro de las principales motivos de consulta se encuentra la infección por VIH/SIDA, para lo cual se ha diseñado la Clínica de VIH; proporcionando atención médica a 325 pacientes mensualmente.

De los 325 pacientes atendidos dentro de la Clínica de VIH, 312

reciben tratamiento antirretroviral (96% de cobertura), y el 84% incluyen a TDF como parte del esquema, sustancia que en otros estudios se ha relacionado con deterioro en la función renal a los seis y doce meses de tratamiento, situación suficiente para considerar la suspensión de este tratamiento.

En el Hospital General de México no se cuentan con datos acerca de la frecuencia de la Enfermedad Renal Crónica asociada a TDF.

De esto surge la siguiente pregunta de investigación:

- ¿Cuál es la frecuencia de Enfermedad Renal Crónica asociada al uso de Tenofovir como parte del primer esquema antirretroviral de pacientes Infeccionados por VIH en la consulta externa de Infectología del Hospital General de México?

JUSTIFICACIÓN

La asociación de Enfermedad Renal Crónica al uso de TDF como parte del tratamiento antirretroviral altamente activo, utilizado a nivel mundial, representa un reto terapéutico para aquellos pacientes infectados por VIH SIDA.

En publicaciones recientes y en guías de manejo de VIH/SIDA se han reportado alteraciones metabólicas, desmineralización ósea, y deterioro de la función renal como principales efectos adversos asociados al tratamiento.

En el Hospital General de México es necesaria la realización de este estudio ya que hasta el momento no contamos con datos suficientes que orienten acerca de la frecuencia de estos factores adversos, principalmente el deterioro de la función renal. Por lo tanto no existe con un algoritmo diagnóstico o de vigilancia de aquellos pacientes bajo el potencial riesgo de este tratamiento.

Por lo anterior es necesario conocer la frecuencia de Enfermedad Renal Crónica y el uso de TDF, para que sea de utilidad en

estudios futuros de validación para abordajes diagnósticos y de vigilancia para pacientes con VIH SIDA y uso de tenofovir.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la frecuencia de enfermedad renal en pacientes infectados por VIH que utilizan TDF como parte del esquema de tratamiento antirretroviral en el servicio de consulta externa de Infectología del Hospital General de México.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Medir el filtrado glomerular y proteinuria en los pacientes con VIH en tratamiento con TDF como parte de su esquema de tratamiento antirretroviral en el servicio de consulta externa de Infectología del Hospital General de México.

Describir aspectos demográficos de los pacientes con VIH en tratamiento con TDF como parte de su esquema de tratamiento antirretroviral en el servicio de consulta externa de Infectología del

Hospital General de México.

MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio: Estudio transversal, descriptivo, retrospectivo y retrolectivo.

Lugar: Consulta Externa del Servicio de Infectología del Hospital General de México.

Población de estudio: paciente Infectados con VIH en tratamiento antirretroviral que incluya TDF como parte del primer esquema por lo menos durante 52 semanas.

Muestra: Paciente bajo esquema de tratamiento con TDF como primer esquema durante al menos 52 semanas en control y seguimiento en consulta externa de Infectología del Hospital General de México.

Con una muestra calculada en base a la formula para cálculo de muestra para una proporción:

$$N = \frac{4(Z^{\text{crit}})^2 p(1-p)}{D^2}$$

$$N = \frac{4(1.96)^2 0.06(1-0.06)}{0.20^2}$$

$$N = \frac{4(3.84) 0.06(0.94)}{0.04}$$

$$N = \frac{(15.36)(.0564)}{0.04}$$

$$N = \frac{0.866}{0.04}$$

$$N = 22$$

Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años, ambos géneros, con el diagnóstico de VIH/SIDA en control y seguimiento en el servicio de consulta externa de Infectología del HGM.
2. Pacientes que se encuentren bajo tratamiento antirretroviral al menos durante 52 semanas a base de TDF.
3. Pacientes que cuenten con determinación de creatinina sérica y examen general de orina al inicio de tratamiento, a los seis y doce meses de inicio de TDF.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con expediente incompleto o faltante.
2. Pacientes en segundo o tercer esquema antirretroviral.

3. Pacientes con filtrado glomerular menor a 90 ml/min al momento del inicio del tratamiento antirretroviral.
4. Pacientes con medición de proteínas en orina mayor o igual a 30mg/dl al inicio del tratamiento con TDF.

Variables

1. FILTRADO GLOMERULAR: Índice del volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la capsula de Bowman, la cual se medirá utilizando la formula MDRD modificada:

$$\text{GFR (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{Scr})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si es femenino}) \times 1.212 \text{ (en caso de ser afroamericano)}$$

2. PROTEINURIA: Presencia de 30 o más mg/dl de proteínas en examen general de orina.

VARIABLE	DEFINICIÓN	INTERVALO	VALOR
Edad	Tiempo de vida en años de una persona, desde el nacimiento hasta el	Años acentados en el expediente médico	Años (...)

	momento de realizado el estudio		
Fecha de diagnóstico	Indicación del tiempo en el que se confirma el diagnóstico de VIH	Año acentado en el expediente médico	Año
Fecha de tratamiento	Indicación del tiempo en el que se inicio el tratamiento antirretroviral	Año acentado en el expediente médico	Año
Comorbilidades	Trastornos crónico degenerativo que acompaña a la enfermedad primaria.	Hipertensión arterial sistémica. Dislipidemia Diabetes mellitus Obesidad	Si No
Carga viral	Cuantificación de la infección por el virus de VIH que se calcula por estimación de la cantidad de	Medición sérica realizada	Copias/ml

	partículas virales en sangre.		
Celulas CD4	Cantidad de células CD4 medidas en suero de los individuos en estudio	Medición serica realizada	Celulas/mm ³

VARIABLE	DEFINICIÓN	ESCALA DE MEDICION	VALOR
Sexo	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos dando como resultado la especialización de organismos en variedad femenina y masculina.	Nominal	Masculino Femenino

Escolaridad	Nivel de estudios máximos alcanzados en el Sistema Nacional de Educación	Ordinal	Ninguna Nivel básico Nivel medio superior Licenciatura
Origen	Lugar de procedencia de un individuo	Nominal	Distrito Federal Estado de México
Estadio Clínico	Clasificación del paciente en base a la presencia o no de enfermedades definitorias de SIDA y conteo de CD4	Ordinal	A1,A2,A3, B1,B2,B3, C1,C2,C3
Esquema de Tratamiento	Combinación de fármacos antirretrovirales utilizados por	nominal	Atazanavir/ritonavir Emtricitabina/tenofovir Lopinavir/ritonavir

	el paciente en estudio		Emtricitabina/tenofovir Emtricitabina/tenofovir/efavirenz
--	------------------------	--	--

Procedimiento: Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión para obtener las variables a estudiar y se registraron en base de datos digitalizada para posteriormente ser analizados.

Las mediciones realizadas fueron:

1. Filtrado Glomerular estimado o calculado al inicio, a los seis y doce meses de tratamiento antirretroviral con tenofovir.
2. Proteinuria cuantificada en examen general de orina al inicio, a seis y doce meses de iniciado el tratamiento.
3. Carga viral y CD4 al inicio, seis y doce meses de iniciado el tratamiento.
4. Estadio Clínico al inicio, seis y doce meses de tratamiento.
5. Aspectos demográficos como edad, sexo, escolaridad,

ciudad de origen, esquema de tratamiento, fecha de diagnóstico y fecha de inicio de tratamiento antirretroviral.

Los datos fueron obtenidos y registrados en el formato de recolección de datos. **Anexo 1**

Análisis estadístico: Los datos obtenidos se analizaron en el paquete estadístico SPSS v20 para Mac.

Se calculó la distribución de frecuencia para variables cualitativas y para variables cuantitativas se realizó análisis de tendencia central. Se efectuaron cruces de variables calculando la T de student para medir relación, asumiendo un valor de $p < 0.005$.

ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD

Se utilizaron datos provenientes del expediente clínico y no hubo manipulación de muestras biológicas ni exposición de los pacientes a procedimientos fuera del tratamiento habitual, no hay aspectos de bioseguridad para destacarse.

No existen conflictos de interés.

RESULTADOS

De 325 pacientes en activo, 312 (96%) se encuentran en tratamiento antirretroviral. De estos 274 (84%) utilizan TDF como parte de su esquema de tratamiento.

Al aplicar los criterios de inclusión y exclusión fueron elegibles para el estudio 49 (n) pacientes.

De los 49 pacientes reclutados 44 fueron del sexo masculino, correspondientes al 89.8% de la muestra, con una media para la edad de 37.35 años +/- 10 (intervalo 19-57), el 89.8% es proveniente y con residencia actual en el Distrito Federal y el 10% del Estado de México, no se registraron pacientes provenientes de otro lugar de la República Mexicana.

El rango máximo de estudios fue licenciatura en el 4.1%. El 38.8% de la muestra expresó nivel básico de estudios, y la mayor parte manifestó nivel medio superior (57.1%). Las características generales de la población se enlistan en la

tabla 1.

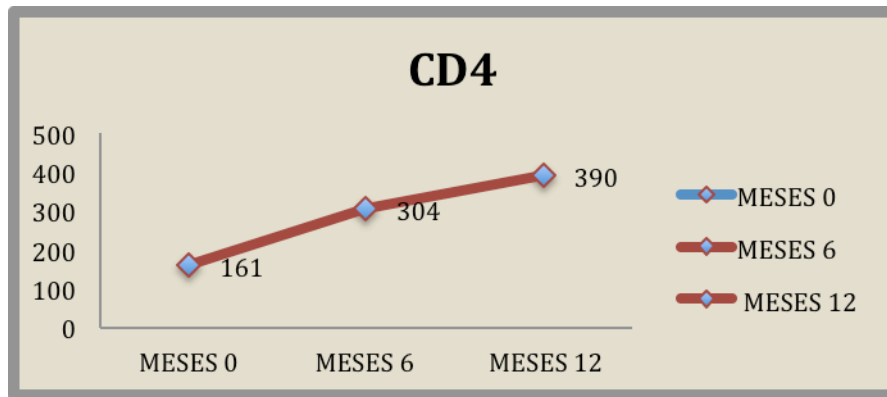
TABLA 1

Características		n=49
	n	%
Sexo Masculino	44	89.8
Escolaridad		
Básico	19	38.8
Medio Superior	28	57.1
Licenciatura	2	4.1
Origen		
Distrito Federal	44	89.8
Estado de México	5	10.2
	X ± DE	(Mínimo-máximo)
Años de Diagnóstico	4.49 ± 2.51	(1-12)
Años de Tratamiento	3.96 ± 1.89	(1-8)

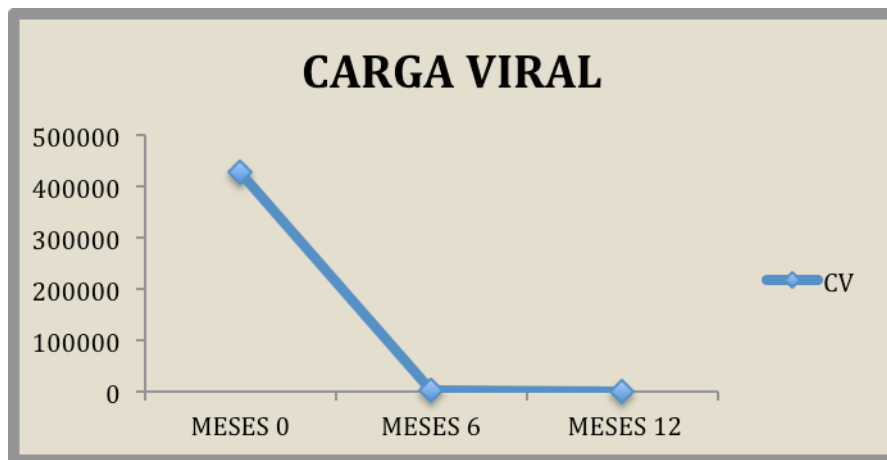
Fuente base de datos

Se analizó Carga Viral con media basal de 426,535±59,477 y CD4 con valores basales de 161.69± 199.6. A los seis y doce meses se observó un incremento en el conteo de CD4 y una disminución a rangos indetectables en cuanto a la carga viral;

practicamente en todos los pacientes en estudio. Grafica 1 y 2.



Grafica 1. Monitoreo de Células CD4 a los 0,6 y 12 meses de tratamiento. Fuente Base de Datos

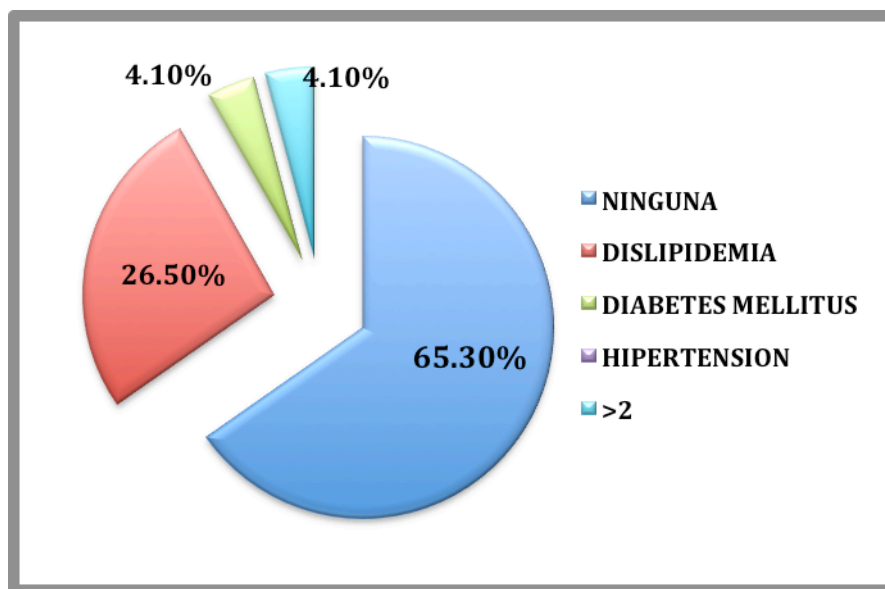


Grafica 2. Monitoreo de Carga Viral a los 0,6 y 12 meses de tratamiento. Fuente base de datos

Dentro de las características generales de la población se

determinó la presencia de enfermedades cronicodegenerativas acompañantes de la condición primaria. Encontrando que en el 65%(n=32/49) de los casos no existía ninguna comorbilidad, seguidas de dislipidemia con el 26.5% (n=13/49), y en tercer lugar Hipertensión Arterial Sistemica y Diabetes Mellitus ambas en el 4.1% (n=2/49). Grafica 3.

PORCENTAJE DE COMORBILIDADES

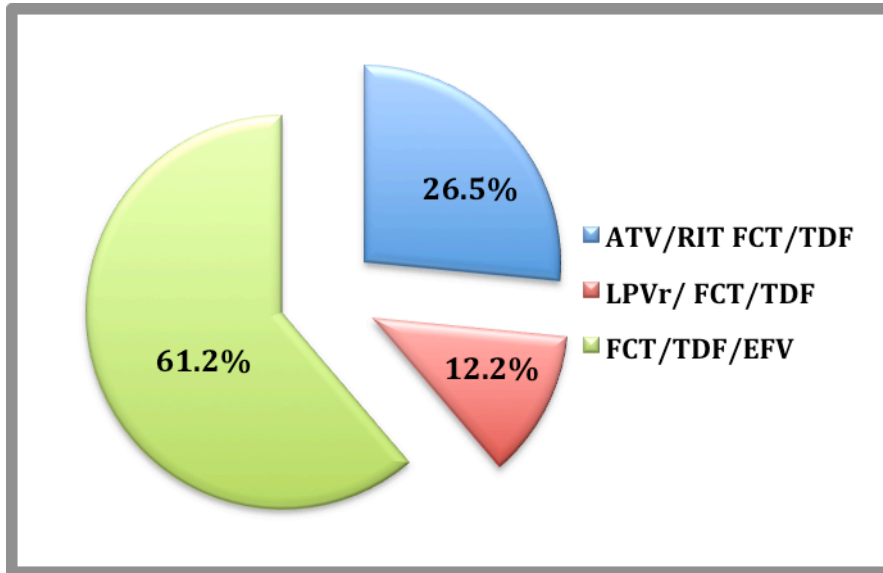


Grafica 3. Comorbilidades encontradas en la población en estudio. Fuente. Base de datos

Además se registraron los principales esquemas de

tratamiento antirretroviral. Grafica 4

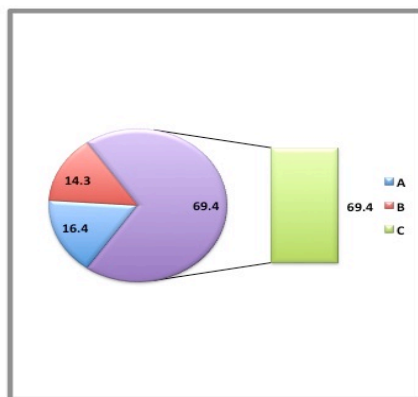
ESQUEMA DE ANTIRRETROVIRALES UTILIZADOS



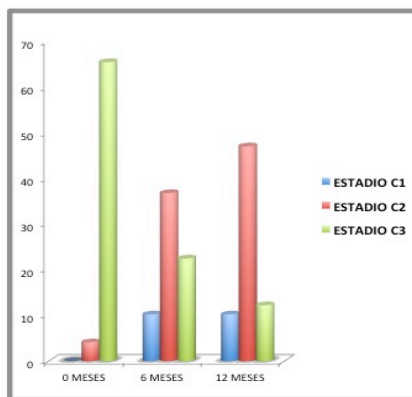
Grafica 4. Distribución por esquemas de tratamiento antirretroviral. ATV. Atazanavir, RIT ritonavir, FCT emtricitabina, TDF tenofovir. LPVr Lopinavir/ritonavir, EFV efavirenz. Fuente Base de Datos.

En relación al estadio clínico se pudo observar que el 69% de los pacientes inició en estadio Clínico C, modificando tras iniciar el tratamiento y en relación al conteo de CD4 el estadio inmunológico. Grafica 5 y 6.

ESTADIO CLÍNICO-INMUNOLÓGICO

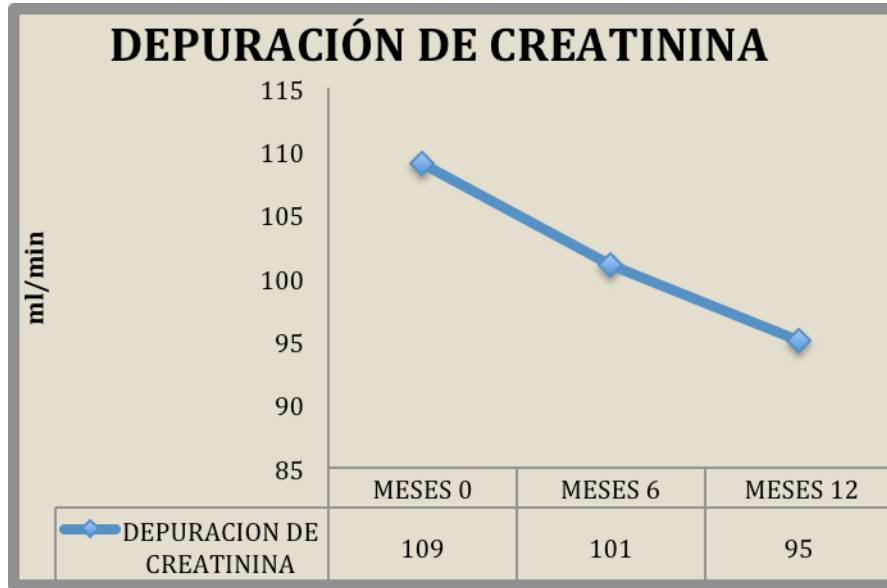


Gráfica 5. Distribución del estadio Clínico Inmunológico. En A, B, C. Fuente Bases de Datos



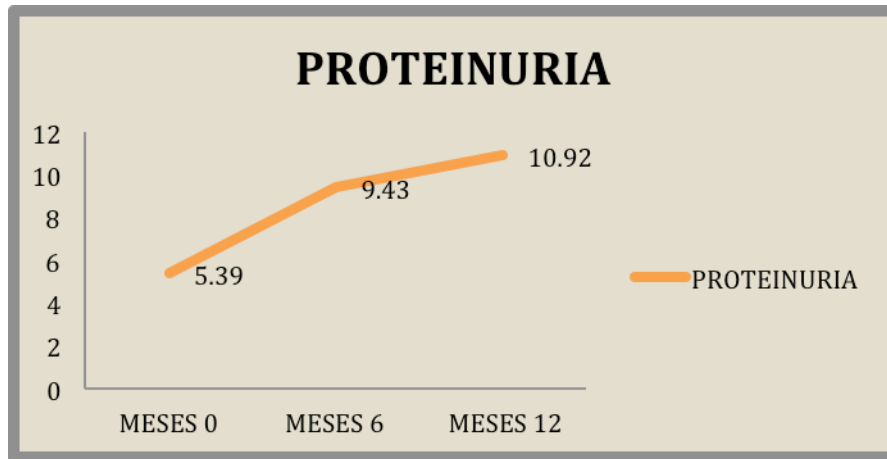
Gráfica 6. Distribución del estadio Clínico Inmunológico C a los cero, seis y doce meses de tratamiento. Fuente Base

En los 49 pacientes evaluados se registró la depuración de creatinina estimada a los 0, 6 y 12 meses observando de manera general una disminución paulatina de 8ml/min (109.6 \pm 26) en los primeros seis meses y de 13.77ml/min (95.9 \pm 24.5) al año de tratamiento; lo que corresponde al 13% de disminución del filtrado glomerular en 12 meses de tratamiento antirretroviral. Gráfica 7.



Grafica 7. Depuración de creatinina a los 0,6,12 meses de tratamiento. Fuente base de datos

Al respecto de la proteinuria se observó que en los 49 pacientes incrementó. Al inicio de TDF de 5.39mg/dl, a los seis meses de 9.43 mg/dl y a los 12 meses de 10.92 mg/dl, esto representa un aumento del 100% en relación al inicio y a los 12 meses de tratamiento. Grafica 8



Grafica 8. Cuantificación de proteinuria a los 0,6 y 12 meses de tratamiento. Fuente base de datos

Al realizar el ajuste y agrupar a los pacientes de acuerdo al punto de corte de proteinuria en $>$ de 30 mg/dl y $<$ 30 mgs/dl se observó que el 93.8% de los pacientes se encontraba con cuantificación de $<$ 30 mg/dl. Tras doce meses de uso de TDF se encontró 89.7% ($<$ 30mg/dl) y 10.3% ($>$ 30mg/dl). Grafica 9.

PROTEINURIA

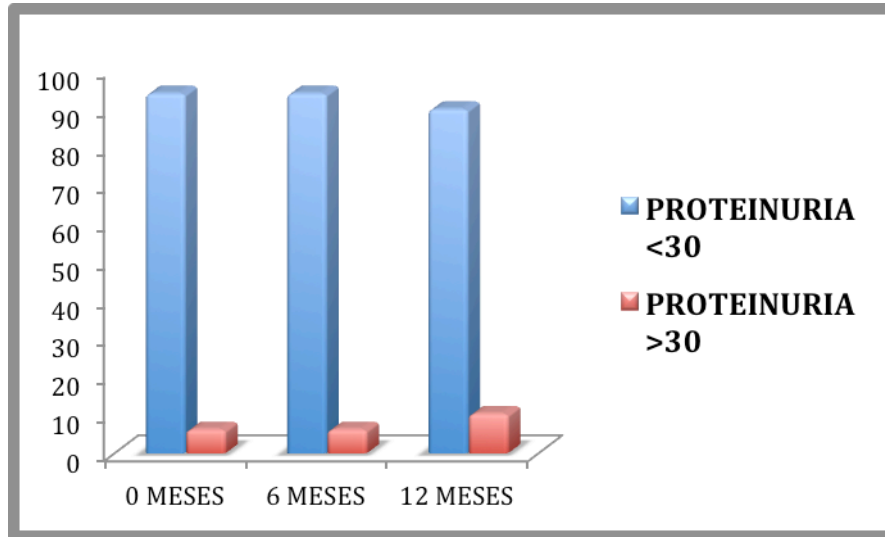


Grafico 9. Distribución de los pacientes en grupos de acuerdo a proteinuria >30 y <30 mg/dl. Fuente Base de Datos

Por último al cruzar la variables en relación a el tipo de tratamiento antirretroviral inhibidor de proteasa y no inhibidor de proteasa (IP y no IP) y el desarrollo de proteinuria así como disminución del filtrado glomerular, se pudo observar en los pacientes que consumen como tratamiento un no IP un ligero incremento del grado de proteinuria de 4.13 mgs/dl a 7.73 mgs/dl, en comparación con aquellos pacientes con un IP donde la disminución fue de 19 mgs/dl a 15.9 mg/dl, con

una prueba estadística no significativa (p0.51). Tabla 2

Al evaluar la misma relación ahora con el filtrado glomerular los resultados fueron similares ya que la disminución del FG en el grupo de no IP fue de 111.2 ml/min a 93.2 ml/min, lo que equivale al 16.1% en 12 meses.

En el grupo de IP la disminución observada fue de 107 ml/min a 100ml/min lo que equivale al 6.5% anual (p0.33). Tabla 2

Tabla 2

Variable	No IP	IP	p	IC
	X ± DE	X ± DE		
Proteinuria 0 meses	3.13 ± 10.43	19± 23.6	0.51	(13.09-6.62)
Proteinuria 6 meses	8.07 ± 13.1	11.58± 23.3	0.5	(13.99-6.97)
Proteinuria 12 meses	7.73 ± 16.48	15.95± 27.4	0.19	(20.8-4.38)
Depuración Cr 0 meses	111.2± 24.5	107.26± 28.6	0.61	(11.5-11.3)
Depuración Cr 6 meses	103.5 ± 28.9	99.32± 36.3	0.65	(14.59-23.09)
Depuración Cr 12 meses	93.2 ± 26.8	100.1± 20.3	0.33	(21.4-7.54)

Fuente base de datos

Los resultados muestran una disminución del filtrado glomerular en relación a la utilización o no de TDF, a los 6 meses pero principalmente a los 12. Si bien no demuestra una diferencia estadística significativa los resultados obtenidos acerca del incremento de la proteinuria y el deterioro de la función renal nos sugiere que los pacientes deben ser monitoreados a largo plazo para identificar el efecto real de nefrotoxicidad.

DISCUSIÓN

La Enfermedad Renal Crónica asociada al uso de terapia antirretroviral altamente activa, junto con dislipidemia, eventos cardiovasculares y desmineralización ósea representan las principales complicaciones o efectos adversos asociados al uso de tratamiento antirretroviral.

Dentro de estos el principalmente asociado a la enfermedad renal es el tenofovir. Francois y cols mostraron que si bien no es la única causa probable de desarrollo de enfermedad renal en estos pacientes, el consumir algún tipo de fármaco antirretroviral que tenga efecto a nivel mitocondrial aumenta el riesgo de desarrollarla hasta en un 10%.²³

Un metanálisis que reunió 597 pacientes observó una caída significativa del filtrado glomerular en pacientes que usaron tenofovir versus aquellos que no utilizaban esta sustancia con una diferencia entre ambos de 5.97ml/min a favor de aquellos que no lo utilizaron.²⁴ En nuestro estudio se registró una caída mayor del filtrado glomerular (13ml/min a los 12 meses de tratamiento), sin

embargo estos datos carecen de relevancia estadística ya que el diseño de este estudio no incluyó un grupo de pacientes que no consumieran tenofovir, lo cual pone en entredicho dicho estadístico los resultados.

Sin embargo en la literatura refiere que es suficiente la disminución anual del FG en 3% como para considerarlo como “caída rápida de la función renal” situación que se presentó en el 69% de los casos de nuestro estudio.²⁵

Prácticamente el 90% de los pacientes al final de los 12 meses conservó con un filtrado glomerular mayor a 90ml/min, situación que de manera estricta los deja fuera del rubro de enfermedad renal crónica, sin embargo, es importante resaltar que el 69.2% de éstos manifestó un deterioro de la función renal por lo menos de 10 ml/min por año, hecho que se ha considerado suficiente en otros países como para considerar el ajuste del esquema antirretroviral.

La cuantificación de proteínas en orina, reportado por algunos autores (>30 mgs/dl) representa los datos iniciales o incipientes del

deterioro de la función renal; en este estudio se observó proteinuria a los 12 meses de tratamiento en 10.2%.

Aunque no se encontró significancia estadística en las variables estudiadas, los datos observados, acerca de que prácticamente todos los pacientes experimentaron una caída del filtrado glomerular en mas del 3% y que prácticamente el 10% manifestó proteinuria a los 12 meses de iniciado de tratamiento antirretroviral, adquieren importancia clínica en la toma de decisiones al momento de continuar, modificar o mantener un esquema antirretroviral, sobre todo en grupos de riesgo como lo son los pacientes de Clínica VIH SIDA de nuestro hospital.

CONCLUSIONES

Si bien no existió diferencia significativa entre usar o no usar TDF y el desarrollo de enfermedad renal, el estudio pudo observar que si existe un incremento en la proteinuria y disminución del filtrado glomerular de aquellos pacientes que consumen TDF, principalmente a los 12 meses de tratamiento.

RECOMENDACIONES

La enfermedad renal crónica representa una importante complicación de los pacientes con VIH SIDA y tratamiento antirretroviral.

Tras los resultados obtenidos por este estudio se pudo observar que si bien es de origen multifactorial, la frecuencia de proteinuria y deterioro del filtrado glomerular es mayor en los pacientes que consumen tenofovir. Por esto el autor y sus colaboradores recomiendan:

1. Realizar un estudio futuro, a mayor escala; de diseño prospectivo ensayo clínico aleatorizado controlado, que permita de forma estadística comprobar si existe o no un mayor riesgo de desarrollar lesión renal tras el uso de Tenofovir.

2. Por otro lado es recomendable, continuar con la realización de un paquete básico de estudios paraclínicos periódicos, que permitan de manera más estricta la vigilancia y monitoreo de los pacientes bajo tratamiento antirretroviral. Estos estudios deberán incluir examen general de orina, estimación del filtrado glomerular, y química sanguínea por lo menos cada 3 a seis meses. Así como la participación multidisciplinaria de nutrición y nefrología, para brindar asesoría y atención especializada a los pacientes que desarrollen o estén en riesgo de desarrollar enfermedad renal.

BIBLIOGRAFIA

1. Crabtree-Ramirez B, Villasis-Keever A, Galindo-Fraga A, del Rio Carlos, Sierra_Madero J. Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) Among HIV-Infected Patients in Mexico. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2010; 26(4):373-378.
2. Masia Mar, et al. Risk, predictors, and mortality associated with non-AIDS events in newly diagnosed HIV-infected patients:role of antiretroviral therapy. *AIDS* 2013; 27: 181-189.
3. Scherzer Rebecca, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS* 2012; 26:867-875
4. Yahaya I, Uthman OA, Uthman MMB. Interventions for HIV-associated nephropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4
5. Gregory-Lucas M., Eustace A., Sozio S., Mentari E., Appiah-Kofi A., Moore R. Highly active antiretroviral therapy and the incidence of HIV-1-associated nephropathy: a 12-year cohort study. *AIDS* 2004; 18: 541-546
6. Kopp JB, et al: MYH9 is a major-effect risk gene for focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2008;40:1175–1184. Ressini Botev. Et al The Clinician and Estimation of Glomerular Filtration Rate by Creatinine-based Formulas: Current Limitations and Quo Vadis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011;6: 937-950
7. Mocroft A., et al. Estimated glomerular filtration rate,

chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010;24: 1667-1678.

8. Mikulak J., Shingahl P. HIV-1 and Kidney Cells: Better Understanding of Viral Interaction. *Nephron Experimental Nephrology* 2010; 115: 12-21
9. Flandre P. Et al. Risk Factors of Chronic Kidney Disease in HIV-infected Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6: 1700-1707.
10. Delanaye Perre., et al. Are the Creatinine-Based Equations Accurate to Estimate Glomerular Filtration Rate in African American Populations?. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011;6: 906-912.
11. Clarck W., et al. Evaluation of GFR Estimating Equations in the General community: Implications for Screening. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2006;1: 787-795.
12. Rodriguez-Novoa S., et al. Renal toxicity associated with tenofovir use. *Expert Opinion*. 2010;9 (4) 545-559.
13. Pickering J., Endre Z. Back-Calculating Baseline Creatinine with MDRD Misclassifies Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010: 5: 1165-1173.
14. Wieneke-Marleen M., et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, age, and Body Size. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2010;5: 1003-1009.
15. Jeffrey S., Kasbekar N. Highly Active Antiretroviral Therapy and the Kidney: An Update on Antiretroviral

Medications for Nephrologists. 2006;1: 117-129.

16. Roling j., Schmid H., Fischereeder M., Draenert R., Goebel F. HIV-Associated Renal Diseases and Highly Active Antiretroviral Therapy-Induce Nephropathy. *Clinical Infectious Diseases* 2006; 42: 1488-95
17. Bige N. Et al. Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1114-1121
18. Bonjoch A. Et al. High rate reversibility of renal damage in a cohorte of HIV infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antiviral Research* 2012; 96: 65-69.
19. Gopalakrishnan I. Et al. Coincident idiopathic FSGS collapsing variant and diabetic nephropathy in an African American homozygous for MYH9 risk variants. *Human Pathol.* 2011;42 (2) 291-294.
20. Amandine-Gagneux B. Mariat Christophe., Delanaye P. Cystatina C in HIV-infected patients: promising but not yet ready for prime time. *Nephrol dial Transplant* 2012;27: 1305-1313.
21. Kristal A., et al. Prevalence of proteinuria and Elevated Serum Cystatin Camong HIV-Infected Adolescents in the Reaching for Excellence in Adolescent Care and Health (reach) study. *Journal Acquired Immune Defic Syndrom* 2012;61 (4): 499-506.
22. Phair Jonh., Palella F., Renal disease in HIV-infected individuals. *Current opinión in HIV and AIDS* 2012: 6: 285-289.

23. Francois-Xavier L. Et al. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 2349-2355
24. Cooper-Ryan D. Et al. Systematic Review and Meta-analysis: Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in HIV-Infected Patients. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51 (5): 496-505
25. Young J., et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS* 2012; 26:575-567.

ANEXO 1

Instrumento recolección de datos							FOLIO 1	
Enfermedad Renal en pacientes Infeccionados con VIH en tratamiento con Tenofovir en el Hospital General de Mexico								
Fecha de inicio de tratamiento antirretroviral								
Identificación del paciente								
Edad	Folio			Sexo	F		M	
Grado de Estudios								
Expediente				L. de Origen				
VALORACION INICIAL								
Fecha de Diagnostico								
Modo de Transmision								
Clasificacion Clinica/inmunologica								
Comorbilidades								
Proteinuria								
Esquema de tratamiento								
Depuracion Calculada de Creatinina pretratamiento				Estadificacion de Funcion Renal (NFK)				
Carga Viral inicial				CD4 Inicial				
VALORACION A LOS 6 MESES								
Carga Viral				CD4				
Clasificacion Clinica/inmunologica								
Depuracion Calculada de Creatinina a los 6 meses de tratamiento								
Estadificacion de Funcion Renal (NFK)								
Proteinuria								
VALORACION A LOS 12 MESES								
Carga Viral				CD4				
Clasificacion Clinica/inmunologica								
Depuracion de Creatinina calculada a los 12 meses de tratamiento								
Estadificacion de funcion renal (NFK)								
Proteinuria								