



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**“PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN
POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN EL INCMNSZ”**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA
INTERNA**

**PRESENTA
DRA. SILVIA EUNICE RAMÍREZ ANDRADE**

TUTORES DE TESIS:

**DR. JUAN JOSÉ CALVA MERCADO
DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA**

MÉXICO, D.F. JULIO 2015





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.

Título de tesis:

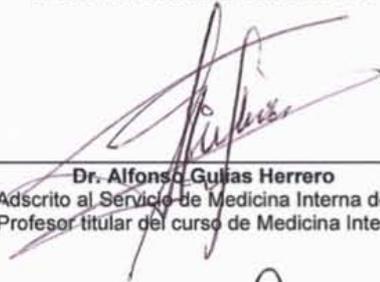
**“PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA EN EL INCMNSZ”**



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de enseñanza del INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
México, D.F.



Dr. Alfonso Guías Herrero
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Medicina Interna



Dr. Juan José Calva Mercado
Profesor adscrito al servicio de Infectología del INCMNSZ
Tutor de tesis



Dr. José Manuel Arreola Guerra
Profesor adscrito al servicio de Dirección Médica del INCMNSZ
Tutor de tesis



Dra. Silvia Eunice Ramírez Andrade
Residente de cuarto año de Medicina Interna del INCMNSZ

ÍNDICE

01.- RESUMEN.....	4
02.- MARCO TEÓRICO	6
03.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
04.- JUSTIFICACIÓN	12
05.- HIPOTESIS	12
06.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO	12
07.- METODOLOGÍA	13
08.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
09.-RESULTADOS	14
10.-DISCUSIÓN	21
11.-CONCLUSIONES	24
12.- BIBLIOGRAFÍA	25

1) RESUMEN

Título: Prevalencia y factores de riesgo asociados a enfermedad renal crónica en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana en el INCMNSZ.

Introducción: La prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con VIH/SIDA es variable, en Estados Unidos y Europa oscila entre el 4,7% y el 9,7%. En México aún no se determina este dato. Las causas son múltiples incluyendo la DM e HAS, así como causas relacionadas con la infección y su tratamiento. Los factores de riesgo asociados que se han descrito son edad avanzada, el sexo femenino, la presencia de diabetes, hipertensión, el uso de drogas intravenosas, menores cuentas de linfocitos CD4+, uso de tenofovir, antecedentes de lesión renal aguda, la coinfección por VHC y cargas virales altas.

Objetivo: Determinar la prevalencia y factores de riesgo asociados a enfermedad renal crónica en pacientes con infección por VIH atendidos en el INCMNSZ del 2009-2014.

Material y métodos: Se trata de estudio de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva de 2009 a 2014. Se obtuvieron los registros de los pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA de ese periodo y se estimó la tasa de filtrado glomerular (TFGe) mediante fórmula CKD-EPI en base a las 2 últimas creatininas con una separación de 3 meses entre ellas. Los pacientes con $TFGe \leq 60$ ml/min/1.73 m² fueron clasificados como ERC. Este grupo se comparó con pacientes de la misma cohorte de estudio pareados por sexo en una relación 1:4. En cada grupo se estudiaron variables clínicas y demográficas y se determinó mediante análisis por regresión logística condicionada los principales factores de riesgo relacionados al desarrollo de ERC. Por otro lado se describieron el número de biopsias realizadas y su resultado histopatológico en ambos grupos.

Resultados: Se determinó una prevalencia de ERC en pacientes con VIH/SIDA del 6.23 % (IC 95% 5.14 – 7.32) en una población de 1125 pacientes con VIH/SIDA atendidos en el INCMNSZ del periodo comprendido 2009-2014. Se obtuvieron un total de 43 casos con VIH/SIDA y ERC (uno de los casos, trasplantado renal con TFGe de 82.4 ml/min/ 1.73m²) y 172 controles con VIH/SIDA sin ERC. El tiempo de evolución de diagnóstico de VIH fue de 11.5 años (\pm 4.12) y el tiempo promedio de exposición a TARA fue de 8.85 años (5.1-14.84). En total se realizaron 15 biopsias renales en ambos grupos, correspondiendo al 6.9% de la población estudiada de la cohorte. El principal diagnóstico en el grupo de casos fue de HIVAN en un 36.3% (4 de 11 biopsias). El desarrollo de ERC posterior al diagnóstico de VIH fue de 8.6 años (con una mínima de 0.04 y una máxima de 24.3 años). Los principales factores de riesgo asociados a ERC en el análisis univariado fueron la edad (RM 1.048 IC 95% 1.02 a 1.07, p=0.001), hipertensión arterial (RM 4.88 IC 95% 2.18 a 10.89, p<0.001), el antecedente de eventos de LRA (RM 3.82 IC 95% 1.89 a 7.69, p<0.001), el número de episodios de LRA (RM 1.89 IC 95% 1.22 a 2.91, p=0.004) y el grado de lesión renal aguda (para grado II de AKIN RM 2.63 IC 95% 1.01 a 6.84, p<0.047 y para grado III de AKIN RM 5.82 IC 95% 1.99 a 17.06, p=0.001), el uso y tiempo de exposición a inhibidores de proteasa (uso de indinavir RM 3.41 IC 95% 1.65 a 7.01, p=0.001 y tiempo de exposición a indinavir RM 1.01 IC 95% 1.001 a 1.02, p=0.029) y el haber presentado glomerulopatía no diabética (RM 11.1 IC 95% 2.1 a 59.8, p=0.005). En el análisis multivariado la edad avanzada, la hipertensión y el

antecedente, número de eventos, grado de LRA y la glomerulopatía no diabética fueron también factores de riesgo significativos asociados a ERC.

Conclusiones: La prevalencia de ERC en pacientes con infección por VIH/SIDA en nuestro hospital es similar a otras series de pacientes infectados por VIH reportadas en el mundo. Se presenta después de los 50 años de edad y los principales factores asociados fueron: la edad avanzada, hipertensión arterial, glomerulopatía no diabética previa, eventos previos de lesión renal aguda y uso de inhibidores de proteasa.

2) MARCO TEÓRICO

a) Definición de enfermedad renal crónica (ERC) y su clasificación.

La ERC se define como una alteración en la función ó estructura renal, durante > 3 meses, con implicaciones a la salud. Su diagnóstico y clasificación depende de la estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFGe) mediante fórmulas. Adicionalmente, existen factores independientes de la tasa de filtrado que se relacionan a daño renal, como: albuminuria ó proteinuria, alteración en el examen general de orina, alteraciones electrolíticas ó marcadores de daño tubular, daño detectado mediante histopatología ó alteraciones estructurales detectadas por imagen e historia de trasplante renal. En la actualidad la clasificación más utilizada es en base al conceso KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) el cual se basa en la TFGe y albuminuria¹ (Ver tabla 1).

Clasificación y pronóstico de la ERC mediante albuminuria y TFG. KDIGO 2012.				Categorías de albuminuria persistente		
				Descripción y rango		
				A1	A2	A3
				Normal a aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g	30-300 mg/g	>300 mg/g
Categorías por TFG (ml/min/1.73 m ²) Descripción y rango	G1	Normal ó alto	≥90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Leve a moderadamente disminuido	45-59			
	G3b	Moderadamente a gravemente disminuido	30-44			
	G4	Disminución grave	15-29			
	G5	Falla renal	<15			

Tabla 1.

Verde: Bajo riesgo; Amarillo: Riesgo moderado; Naranja: Alto riesgo; Rojo, muy alto riesgo.

b) Evaluación de ERC y marcadores de daño renal en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

La estimación de la TFG es el método más utilizado para la valoración del funcionamiento renal. Las fórmulas más utilizadas para su estimación son las CKD-EPI (basada en creatinina sola ó en conjunto con cistatina) y MDRD. En pacientes con VIH, la TFGe con la fórmula CKD-EPI basada en creatinina parece ser más exacta que la fórmula de MDRD². Incluso la fórmula CKD-EPI basada en cistatina C no parece ser superior a la basada en creatinina en esta población³. Por su parte la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda realizar tamizaje de daño renal en pacientes con VIH de forma anual; mediante cálculo de tasa de filtrado glomerular utilizando el método de CKD-EPI basado en creatinina, medición de la presión arterial, toma de examen general de orina y determinación de albuminuria y/o proteinuria. Por otro lado también menciona que en pacientes con terapia a base de tenofovir se busque de forma intencionada marcadores de disfunción tubular proximal. Como lo son la relación disminuida de albuminuria/proteinuria, que se confirma mediante la medición de la relación β 2 microglobulina/creatinina ó la excreción urinaria aumentada de fosfato y urato⁴. Algo importante a mencionar es que comparado con pacientes no infectados por VIH, la prevalencia de albuminuria >30 mg/día es de 2 a 5 veces mayor en aquellos que si se encuentran infectados⁵.

c) Epidemiología de la infección por virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad renal crónica (ERC).

En el 2013, 35 millones de personas en todo el mundo, incluyendo 24.7 millones de personas en el África subsahariana, se encontraban viviendo con infección por VIH. Desde el comienzo de la epidemia del VIH, 78 millones de personas han sido infectadas y 39 millones han muerto debido a complicaciones relacionadas al SIDA⁶. En México desde 1983 a el 30 de septiembre del 2014, existe un registro acumulado de 223 mil 995 personas que se han infectado por el VIH ó han desarrollado SIDA. La prevalencia de VIH en México aumentó al doble de los años 80's a los 90's (de 0.1% a 0.2%) y desde entonces a la última década se ha mantenido estable con un cifra alrededor del 0.2 % en personas mayores de 15 años. Lo que significa que dos de cada mil personas mayores de 15 años se encuentra viviendo con VIH. El 80.2 % de los casos corresponden a hombres y el 19.8% a mujeres, (proporción 4:1). Por edades, la gran mayoría se concentra en adultos de 30 años y más (63.8%). En cuanto a la tasa de mortalidad por esta enfermedad, en el 2012 el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) reporto una tasa de 4.2 por 100 mil habitantes, que en comparación al 2008 (tasa de 4.6 fallecimientos por 100 mil habitantes) solo se ha logrado disminuir el 9% de la tasa, esto probablemente relacionado a que después del 2003 se logró un acceso universal a tratamiento antiretroviral, por lo que se deduce que actualmente los pacientes tienen una mayor sobrevivida⁷. Las enfermedades crónicas como la insuficiencia renal, cirrosis hepática y aterosclerosis se han convertido en importantes complicaciones en los pacientes tratados con terapia antiretroviral altamente activa (TARAA), superando a las infecciones oportunistas como principales causas de muerte⁸. En un estudio realizado en el 2002 en Estados Unidos; donde se reportaron las principales causas de mortalidad descritas en los certificados de defunción de los pacientes con VIH de 1987 a 1999, se menciona a las enfermedades renales como la 4ta causa reportada de

defunción (después de la neumonía, choque séptico y cirrosis hepática), con un aumento en la proporción de muertes de 6.3% a 9.1%⁹. Por otro lado en un estudio realizado en el 2005, mediante un modelo matemático de predicción a 2020 de prevalencia de enfermedad renal crónica en pacientes infectados por VIH, se reportó un aumento en la prevalencia de esta enfermedad principalmente en aquellos de raza negra. Esto explicado mediante este modelo, debido a que posterior a la introducción de TARAA en 1995, la mortalidad en estos pacientes disminuyó, por lo que consecuentemente el número de pacientes viviendo con ERC y VIH incrementará¹⁰.

En cuanto a la enfermedad renal crónica, su prevalencia en el mundo es del 8-16%¹¹. De acuerdo al reporte anual del 2002 de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e hipertensión (SLANH), en nuestro país la prevalencia de pacientes con ERC en diálisis fue de 305 pacientes por millón de habitantes¹² y se calcula que en la actualidad más de 60,000 pacientes se encuentran recibiendo tratamiento para ERC terminal, con una tasa cercana al 10% anual¹³. Las principales causas continúan siendo la Diabetes Mellitus (DM) e hipertensión arterial sistémica (HAS) en más de un 60% de los casos. Las causas infecciosas (donde se incluye al VIH) contribuyen en un 0.3% de los casos¹⁴. Por su parte, en los pacientes infectados por VIH, la prevalencia de enfermedad renal crónica es variable de acuerdo a la población estudiada, por ejemplo; en Estados Unidos y Europa oscila entre el 4,7% y el 9,7%^{4,18}. Sin embargo en lugares como África subsahariana, se reporta alteración renal (ya sea disminución de la tasa de filtrado glomerular ó presencia de proteinuria) de un 5 hasta un 85%, diferencia que se podría explicar debido a la presencia en esta población de alelos de alto riesgo (*MYH9* y *APOL1*) para el desarrollo de ERC¹⁰. Otros estudios epidemiológicos también han reportado prevalencias variables. Por ejemplo, en Hong Kong del 18%, en Brasil del 1.1–5.6%, del 18% en Suiza, 27% en India y 20% en Iran¹⁷. En México aún no se determina la prevalencia de ERC en pacientes infectados por VIH.

d) Principales causas de enfermedad renal crónica en pacientes con VIH.

Las causas son múltiples incluyendo enfermedades crónicas que afectan a la población sin infección por VIH como son DM e HAS, así como causas directamente relacionadas con la infección, como son la nefropatía asociada a VIH (HIVAN), enfermedad por complejos inmunes (HIVICK), uso de antiretrovirales y menos comunes como la asociada a microangiopatía trombótica. Por otro lado la coinfección con otros patógenos, en particular el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C, contribuyen al espectro diverso de enfermedad renal debido al riesgo de glomerulopatías secundarias¹⁵.

La nefropatía asociada a VIH, es la enfermedad renal clásica asociada a VIH descrita en 1984¹⁶. Se comporta histopatológicamente como una forma colapsante de glomerulosclerosis focal y segmentaria. Hasta 1995, esta se presentaba en un 2-10% de pacientes infectados con VIH y más del 90% de los casos eran raza negra. Se presenta con mas frecuencia en pacientes con cargas virales mayores de 10,000 copias/ml y conteos de CD4 < 200 cel/mm³, el 70% se presenta con proteinuria en rangos nefróticos y con importante deterioro de la función renal. Actualmente es una entidad rara, ya que su incidencia ha disminuido a partir al uso amplio de terapia antiretroviral combinada. En cuanto a la fisiopatogenia se han detectado polimorfismos en el gen *APOL1* (en el cromosoma 22, que codifica a la apolipoproteína L1) que se encuentran fuertemente asociados a esta nefropatía. Por otro lado, el virus

infecta de forma directa las células epiteliales glomerulares y tubulares; y la expresión de proteínas virales en estas células, inducen alteraciones en la diferenciación y proliferación de las células epiteliales glomerulares y disfunción de la generación de citocinas en células epiteliales tubulares. Algunas proteínas virales como lo son Vpr y Nef, pueden dañar a las células renales y provocar enfermedad de manera independiente a la infección directa. El diagnóstico de esta entidad es mediante biopsia renal. En el ultrasonido renal se observa aumento del tamaño y ecogenicidad de los riñones y lo que clásicamente se reporta en el estudio histopatológico es una forma colapsante de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con cambios tubulares como dilatación microquística de los túbulos, atrofia tubular y cilindros proteínicos. El intersticio también se altera mediante cambios por inflamación crónica por infiltración de linfocitos, células plasmáticas y monocitos así como fibrosis intersticial^{17, 19-20}.

En cuanto a la enfermedad renal por complejos inmunes asociada a VIH (HIVICK), es la enfermedad glomerular más frecuente en pacientes con VIH con ascendencia europea y asiática. Se presenta entre el 4-30% en series de biopsias renales²¹⁻²³. En cuanto a la fisiopatogenia los complejos inmunes incluyen antígenos del VIH como los son p24, gp41 y gp120, que se unen a anticuerpos tipo IgA ó IgG. Otros casos representan la expansión policlonal generalizada de células B que acompaña al VIH. Clínicamente se presentan con proteinuria en rangos nefróticos y hematuria. El diagnóstico se realiza mediante biopsia renal. Los hallazgos en la biopsia renal pueden variar desde glomerulonefritis mesangial proliferativa hasta una forma proliferativa focal ó difusa con proliferación endocapilar. Los depósitos inmunes suelen encontrarse en zona mesangial, subendotelial y en algunos casos en el área subepitelial; pueden incluir IgG e IgM ó IgG, IgM, e IgA, frecuentemente con C3. Muy similares a los encontrados en la nefritis lúpica, sin embargo las pruebas serológicas para esta enfermedad son negativas. Otros casos pueden manifestarse como depósitos mesangiales de IgA²⁴. A diferencia del HIVAN, de forma menos común progresa a estadios terminales de ERC, se asocia a una mayor exposición de TARAA e infección por VHC²⁵. Otras enfermedades renales reportadas en series de casos de biopsias en pacientes con VIH, incluyen la microangiopatía trombótica, la nefropatía membranosa ó membranoproliferativa (asociada a coinfección con VHC, VHB y sífilis, y que se incluyen en el espectro de HIVICK), nefropatía diabética, glomeruloesclerosis hipertensiva, necrosis tubular aguda, nefritis intersticial, glomerulonefritis postinfecciosa, pielonefritis y depósito de amiloide²¹⁻²³. (Ver tabla 2).

Tabla 2. Glomerulopatías en pacientes infectados por VIH.

HIVAN (Nefropatía asociada a VIH, glomerulopatía colapsante).
Glomeruloesclerosis focal y segmentaria no especificada.
Enfermedad por cambios mínimos.
Glomerulonefritis mediada por inmuno-complejos (HIVICK).
Nefritis similar a nefropatía lúpica.
Nefropatía por IgA.
Glomerulonefritis membranoproliferativa (asociada a VHC y VHB).
Glomerulonefritis aguda post-infecciosa.
Glomerulonefritis fibrilar inmunotactoide (asociado a VHC).
Nefropatía diabética.
Amiloidosis.
Microangiopatía trombótica.

e) Nefrotoxicidad por fármacos antiretrovirales.

Muchos efectos adversos de los antiretrovirales se han descrito, incluyendo alteraciones óseas, metabólicas y de los lípidos. Otro efecto importante también es la toxicidad renal. Entre los antiretrovirales que se asocian a nefrotoxicidad el prototipo es el tenofovir (TDF) que es un inhibidor nucleosido de la transcriptasa reversa (INTR), utilizado como fármaco de primera línea en los esquemas de tratamiento para el VIH. El espectro de nefrotoxicidad de este fármaco abarca desde disfunción tubular proximal hasta lesión renal aguda, ERC y diabetes insípida nefrogénica. La disfunción tubular proximal resulta debido a una acumulación del fármaco en esta parte de la nefrona que ocasiona toxicidad a nivel mitocondrial. Por otro lado los pacientes con variaciones en el gen *ABCC2*, que codifica para la proteína implicada en el flujo de salida del tenofovir de las células del túbulo contorneado proximal, los hace mas susceptibles a la toxicidad renal del fármaco²⁹. En comparación con esquemas libres de TDF, su uso se ha asociado a una disminución promedio de 3.9 ml/min en las tasas de filtrado glomerular²⁷. Como factores de riesgo asociados al desarrollo de falla renal secundario al uso de TDF, se encuentran la edad avanzada, un bajo índice de masa corporal, cuentas de CD4⁺ bajas y alteración en las cifras de creatinina previo a su uso²⁶. En una serie de casos de pacientes que desarrollaron lesión renal aguda por necrosis tubular aguda secundario al uso de tenofovir, se determinó una exposición promedio de 11 meses en un rango de 1-29 meses²⁸. Por otro lado en otro estudio de 10,841 pacientes infectados por VIH quienes iniciaron terapia antiretroviral entre 1997 a 2007, se determinó que por cada año de exposición a TDF hubo un incremento en la proteinuria del 34% ($\geq 30\text{mg/dL}$ en dos muestras de orina consecutivas), una disminución de la función renal en un 11% ($\geq 3\text{ml/min/1.73m}^2$) y un riesgo de enfermedad renal crónica en un 33% (TFG $< 60\text{ml/min/1.73m}^2$)²⁹. En otra cohorte (estudio D:A:D) de 22,603 pacientes infectados por VIH con función renal basal normal, se determinó con una mediana de seguimiento de 4.5 años, que el 0.6% desarrolló ERC. En esa misma cohorte se asoció a la combinación de tenofovir y atazanavir/ritonavir con disminuciones en la tasa de filtrado glomerular y a ritonavir/lopinavir con ERC³⁰. De forma independiente al

tenofovir, el atazanavir por otro lado se ha implicado con disminuciones en las tasas de depuración, nefrolitiasis, disfunción tubular proximal, nefritis túbulo intersticial y lesión renal aguda. Otros antiretrovirales asociados a nefrotoxicidad de forma individual, son el indinavir, debido a su asociación con el desarrollo de nefrolitiasis; y el cobicistat un potente inhibidor del citocromo P4503A, utilizado como un agente potenciador, que se ha relacionado a un aumento en la cifra de creatinina secundario a la reducción de la secreción tubular de creatinina mediante la inhibición de proteínas renales transportadoras⁵. Los inhibidores no nucleosidos de la transcriptasa reversa y los inhibidores de fusión no se han relacionado a nefrotoxicidad¹⁸.

f) Implicaciones de la ERC en pacientes infectados con VIH y principales factores de riesgo asociados.

La ERC en sus diferentes etapas está independientemente relacionada con un mayor riesgo de muerte, desarrollo de enfermedades cardiovasculares y mas altas tasas de hospitalizaciones. Por otro lado, también tiene varias consecuencias clínicas como lo son la hipertensión, anemia, acidosis metabólica y alteraciones en el metabolismo óseo y mineral. Por ejemplo, se ha determinado que la presencia de TFGe <60 mL/min/1.73 m² y albuminuria se asocian con un aumento en la mortalidad en estos pacientes de 2 a 6 veces mayor comparado con pacientes infectados por VIH sin estas alteraciones³¹⁻³². La ERC también predispone a los pacientes con VIH a sufrir de 3 a 4 veces más lesión renal aguda, comparado con otros tipos de pacientes, de igual manera se asocia a mayor mortalidad (OR, 5.83; 95% CI, 5.11-6.65)⁸. Por otro lado, la ocurrencia y gravedad de la lesión renal aguda, se asoció también a una mayor incidencia de ERC terminal; esto observado incluso en grados de lesión renal aguda leves (AKIN 1)³³.

Los factores asociados a un mayor riesgo de ERC en individuos infectados por VIH son diversos y se han descrito en numerosos estudios, e incluyen: edad avanzada (RR 1.2-5.5), el sexo femenino (RR 1.5-1.7), la presencia de diabetes (RR 1.5-2.6), hipertensión (RR 1.4-3.5), el uso de drogas intravenosas (RR 1.3-2.2), menores cuentas de CD4+ (RR 1.1-1.2 para cuentas menores de 100 cel/mcl), medicamentos antiretrovirales específicos (RR tenofovir 1.2-1.3 por año de exposición), antecedentes de lesión renal aguda y cargas virales altas (RR 1.3-2.2 en cargas virales altas ó detectables). Además, la coinfección con virus hepatitis C (RR 1.3-2.2) ha sido identificada también como un factor de riesgo para enfermedad renal. Por otro lado, en los pacientes con VIH que cuentan ya con ERC, se han identificado factores de riesgo para progresión a ERCT que incluyen: nefropatía asociada a VIH (HIVAN), raza afroamericana (RR 4.5-31), historia familiar de ERCT (RR 5.4-8), magnitud de la proteinuria e inmunosupresión avanzada⁵. Otros factores de riesgo asociados de forma independiente a ERC fueron lipodistrofia y presentar estadios sintomáticos y avanzados de la enfermedad (SIDA B/C). En cuanto al tiempo de exposición a TARAA principalmente con tenofovir (TDF), se asoció como factor de riesgo a exposiciones de entre 4-5 años³⁴.

3) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La enfermedad renal crónica en pacientes con VIH, es una complicación común y una de las principales causas de mortalidad en este grupo de pacientes. Se han descrito múltiples factores de riesgo relacionados y no relacionados al VIH para el desarrollo de enfermedad renal crónica. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zúbiran (INCMNSZ), no se conoce la prevalencia, ni los factores de riesgo de ERC en estos pacientes.

4) JUSTIFICACIÓN

Siendo el INCMNSZ de tercer nivel y centro de referencia de enfermedades infecciosas crónicas como VIH/SIDA es importante determinar la prevalencia de enfermedad renal crónica en este grupo de pacientes y que factores se encuentran relacionados a su desarrollo. Esto debido a que actualmente existe una mayor sobrevida con el uso de fármacos antirretrovirales y que las enfermedades crónicas como la insuficiencia renal cobran relevancia e incluso determinan las principales causas de morbi-mortalidad. El conocer las características clínicas de la población con infección por virus de la inmunodeficiencia humana y enfermedad renal crónica y la identificación de factores de riesgo relacionados a su desarrollo en nuestra población, podrá contribuir al mejor manejo de estos pacientes.

5) HIPÓTESIS

La prevalencia de ERC en pacientes infectados por VIH en el INCMNSZ será del 5% y los factores de riesgo relacionados serán acordes a los reportados a nivel mundial: la presencia de diabetes e hipertensión, antecedentes de lesión renal aguda, co-infección por VHC, cargas virales altas, menores cuentas de CD4+, estadios avanzados de SIDA y uso de tenofovir solo y/o combinado con inhibidores de proteasa.

6) OBJETIVOS

a) Objetivo Primario:

1. Determinar la prevalencia de enfermedad renal crónica y los factores de riesgo relacionados al desarrollo de esta en pacientes con infección por VIH atendidos en el INCMNSZ del periodo comprendido 2009-2014.

b) Objetivos Secundarios:

1. Describir las características demográficas y clínicas de la población con VIH/SIDA y ERC.
2. Determinar el tiempo promedio de aparición de la ERC posterior al diagnóstico de VIH/SIDA.
3. Determinar el tiempo promedio de exposición de tenofovir, lopinavir/ritonavir, indinavir y atazanavir y su combinación en los pacientes con VIH/SIDA y ERC.

4. Describir el número y resultado histopatológico de biopsias renales realizadas en aquellos pacientes con VIH/SIDA y ERC.
5. Clasificar a los pacientes con VIH/SIDA en estadios de ERC mediante sistema KDIGO basado en tasa de filtrado glomerular.

7) METODOLOGÍA

a) Diseño.

Se trata de un estudio comparativo de casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva.

b) Población y muestra.

Se obtuvieron los registros de los pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA del periodo comprendido de 2009 a 2014. Se estimó la tasa de filtrado glomerular (TFGe) mediante fórmula CKD-EPI en base a las 2 últimas creatininas con una separación de 3 meses entre ellas. Los pacientes con TFGe ≤ 60 ml/min/1.73 m² fueron clasificados con ERC. Este grupo se comparó con pacientes de la misma cohorte de estudio pareados por sexo en una relación 1:4. Se obtuvo la siguiente información del expediente clínico: tiempo de evolución de VIH, de ERC, DM e Hipertensión, coinfecciones por VHB, VHC y sífilis, carga viral inicial, nadir de CD4+, estadio clínico de SIDA, consumo de tabaco y de drogas intravenosas, episodios previos y gravedad de LRA, albuminuria, tiempo de exposición a tenofovir y otros antiretrovirales (lopinavir/ritonavir, atazanavir e indinavir), niveles de colesterol LDL y triglicéridos y uso de IECA/ARA y estatina. Como una observación adicional se determinó el número de biopsias realizadas y su resultado histopatológico en ambos grupos.

c) Criterios de selección del estudio

Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA atendidos en INCMNSZ del periodo comprendido 2009-2014.

Exclusión:

1. Pacientes en cuyo expediente no se encuentren los datos necesarios para el análisis.
2. Pacientes que previo al diagnóstico de VIH/SIDA presenten ERC.

Eliminación:

Pacientes en los que se determine lesión renal aguda como causa de la disminución en el filtrado glomerular.

Definición de casos y controles

Definición de casos:

1. Pacientes con diagnóstico de infección por VIH/SIDA con tasa de filtrado glomerular ≤ 60 ml/min/1.73 m².
2. Pacientes con diagnóstico de infección por VIH/SIDA que cuenten con trasplante renal.

Definición de controles:

1. Pacientes con diagnóstico de infección por VIH/SIDA con tasa de filtrado glomerular > 60 ml/min/1.73 m².

8) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva según el tipo de variable. Para las variables continuas de distribución normal se utilizó media con desviación estándar y para aquellas con distribución anormal, mediana con intervalo intercuartilar. Las variables dicotómicas u ordinales se expresarán con frecuencias absolutas y porcentajes. La comparación entre los grupos para las variables continuas de distribución normal, se utilizará prueba T de Student y para las de distribución anormal, prueba U de Mann-Whitney. Para las variables dicotómicas u ordinales se utilizará prueba Chi² ó exacta de Fisher según corresponda. Se realizará análisis univariado y multivariado con regresión logística para el desenlace de ERC (TFGe ≤ 60 ml/min/1.73m²). Para el análisis multivariado se seleccionarán aquellas variables con un valor de p menor a 0.15, que tengan relevancia biológica y que no presenten fenómeno de confusor ó interacción. Para todas las comparaciones un valor de p menor de 0.05 será considerado como significativo.

9) RESULTADOS

I. Prevalencia de ERC

Se obtuvieron en total 1154 registros de pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA atendidos durante el periodo de 2009-2014. Setenta y dos pacientes presentaron una TFGe ≤ 60 ml/min/1.72 m², durante su seguimiento, con lo cual se determinó una prevalencia de 6.23 % (IC 95% 5.14 – 7.32).

II. Factores de riesgo

De los 1154 pacientes, fueron eliminados 22 pacientes debido a lesión renal aguda como causa de disminución en el filtrado glomerular y se excluyeron 7 pacientes debido a no contar con datos completos en el expediente para el análisis. Quedando un total de 43 casos (incluyendo un paciente con trasplante renal, con TFGe de 82.4 ml/min/ 1.73m²).

a) Características Generales:

En la tabla 3 se muestran las características clínicas y demográficas de los 215 pacientes con VIH/SIDA estudiados en esta cohorte (43 casos y 172 controles). La edad media de los pacientes en la cohorte (n=215) fue de 48.8 años (± 13.7) y la mayoría eran del sexo masculino (n=172/215, 80%). En cuanto a comorbilidades, solo el 14.8% (n= 32) presentaba hipertensión arterial y con un porcentaje similar también diabetes mellitus (n=31, 14.4%). El 43.2% tuvo antecedentes de tabaquismo y solo un paciente de consumo de drogas intravenosas (0.4%). En cuanto a las características antropométricas la media de IMC fue de 23.7 kg/m² (± 4.12) y solo el 8.3% (n=18) se encontraba con peso bajo ó desnutrición y un porcentaje menor con obesidad (n=13, 6.05%). En cuanto las co-infecciones las más frecuentes fueron sífilis (20.4%) seguido de VHC y VHB (11.6% y 3.2% respectivamente).

Por otro lado el 68.3% (n=147) son SIDA C y el 56.7% (n=122) presentan cuentas nadir de CD4⁺ \leq 200 cel/mm³. También se encontró que más de un cuarto de la población había presentado por lo menos un evento de lesión renal aguda (n=59, 27.4%) y la media de albuminuria fue de 75.5 mg/24 hrs. (± 211.2). La cual solo se determinó en el 57% de los pacientes (n=123). El tiempo medio de seguimiento desde el diagnóstico de VIH fue de 11.5 años (± 4.12) y el tiempo promedio de exposición a TARAA fue de 8.85 años (5.1-14.84). La mayoría de los pacientes estuvieron expuestos a tenofovir (n=177, 82.3%) con un tiempo promedio de exposición en meses de 44.5 (± 37.04). Por otro lado el 44.1% (n= 95) estuvo expuesto a inhibidores de proteasa. El 22.3% (n= 48) utilizó indinavir, que en comparación a tenofovir el tiempo de exposición fue menor, con un promedio en meses de 9.47 (± 24.4). El 18.6% de los pacientes estuvo expuesto a atazanavir con un tiempo promedio de exposición menor a tenofovir e indinavir (8.8 meses, ± 24.1). En cuanto al ritonavir, el 28.5% de los pacientes utilizó el fármaco con un tiempo promedio de exposición menor a tenofovir pero mayor a indinavir y atazanavir (22.9 meses, ± 48.5). En cuanto a combinaciones de fármacos antiretrovirales, un 35.3% se encontraba con lopinavir/ritonavir y un 34.8% con tenofovir/ritonavir, la combinación de ritonavir/atazanavir solo fue usada por un 18.1%, el tiempo de exposición a las combinaciones de fármacos fue menor que en los fármacos de forma individual, que fue de 7 a 24.6 meses. El 15.8% (n=34) se encontraba con IECA/ARA y el 14.8% (n= 32) con estatina.

Variable	Todos los pts (n=215)	ERC (n=43)	Controles (n=172)	Valor de p
Edad n(DE)	48.82 (± 13.7)	56.41 (± 14.34)	48.17 (± 13.18)	<0.001
Sexo (M/H)	43/172	8/35	35/137	0.798
*HAS n (%)	32 (14.88 %)	15 (34.88 %)	17 (9.88 %)	<0.001
Drogas IV n (%)	1 (0.47 %)	0 (0%)	1 (0.58%)	0.616
Tabaquismo, n (%)	93 (43.26 %)	14 (32.56 %)	79 (45.93 %)	0.113
**LRA n (%)	59 (27.44%)	22 (51.16%)	37 (21.51%)	<0.001
Num LRA m (min-max)	0.46 (1.27)	1.16 (0- 13)	0.28 (0 – 6))	<0.001
LRA Grado I m (min-max)	0.25 (0 – 8)	0.44 (0 – 8)	0.203 (0 – 5)	0.064
LRA Grado II m (min-max)	0.09 (0 – 2)	0.27 (0 – 2)	0.05 (0 – 2)	<0.001
LRA Grado III m (min-max)	0.11 (0 – 5)	0.44 (0 – 5)	0.02 (0 – 1)	<0.001
Sin episodio de LRA (%)	157(73.02%)	22 (51.16%)	135(78.49%)	*<0.001
1 episodio LRA AKIN I	31 (14.42%)	7 (16.28%)	24 (13.95%)	0.816
1 episodio LRA AKIN II	13 (6.05%)	5 (11.63%)	8 (4.65%)	0.030
1 episodio LRA AKIN III	14 (6.51%)	9 (20.93%)	5 (2.91%)	<0.001

Linfocitos CD4 (nadir) m (min-max)	207.5 (2 – 1291)	185 (2 – 701)	213 (2 – 1291)	0.439
Linfocitos CD4 < 200 n (%)	122 (56.74 %)	29 (67.44%)	93 (54.07%)	0.113
SIDA A	18 (8.37 %)	1 (2.33 %)	17 (9.88 %)	0.133
SIDA B	50 (23.26 %)	7 (16.28 %)	43 (25.0 %)	0.226
SIDA C	147 (68.37 %)	35 (81.4 %)	112 (65.12 %)	0.040
Carga Viral m (DE)	105,451 (20,506)	33,101 (70,579)	123,538 (240,792)	<0.001
Diabetes Mellitus n (%)	31 (14.42 %)	10 (23.26 %)	21 (12.21 %)	0.065
Tabaquismo n (%)	93 (43.26%)	14 (32.56%)	79 (45.93%)	0.113
IMC kg/m2	23.7 (± 4.12)	22.35 (± 3.34)	24.15 (± 4.22)	0.010
Bajo peso (<18 kg/m2)	18 (8.37 %)	6 (13.95 %)	12 (6.98 %)	0.140
Obesidad (> 30 kg/m2)	13 (6.05 %)	0 (0 %)	13 (7.56 %)	0.076
Albuminuria (mg/24hrs)	75.5 (± 211.2)	199.6 (± 350)	44.5 (± 144.5)	<0.001
Colesterol LDL, m (DE)	107.6 (± 36.6)	115.2 (± 45.3)	105.6 (± 33.9)	0.126
Triglicéridos, m (DE)	199.1 (± 141.3)	222.7 (± 126.4)	193.1 (± 144.5)	0.219
Tiempo de evolución VIH	11.52 (± 7.24)	11.47 (± 7.83)	11.53 (± 7.11)	0.963
Tiempo del Dx VIH a ***TARAA Med en años (IIC)	0.33 (0.13 – 1.08)	0.21 (0.08 – 0.61)	0.35 (0.16 – 1.27)	0.037
Tiempo de exposición TARAA	8.85 (5.13 – 14.84)	7.86 (3.8 – 16.4)	8.86 (5.31 – 14.2)	0.931
Tenofovir n (%)	177 (82.33 %)	147 (85.47 %)	30 (69.77 %)	0.016
T. de Exp Tenofovir (meses)	44.5 (± 37.04)	26.81 (± 31.9)	49 (± 36.99)	<0.001
Inh. de proteasa (%)	95 (44.19%)	25 (58.4%)	70 (40.7%)	0.039
Indinavir n (%)	48 (22.3 %)	18 (41.86%)	30 (17.44%)	<0.001
T. de Exp Indinavir	9.47 (± 24.4)	17.18 (± 30.1)	7.54 (± 22.5)	<0.001
Atazanavir n (%)	40 (18.6 %)	8 (18.6 %)	32 (18.6 %)	1.00
Tiempo de Atazanavir	8.81 (± 24.1)	6.18 (± 25.5)	6.18 (± 17.3)	0.895
Ritonavir (%)	61 (28.50 %)	20 (46.51 %)	41 (23.98 %)	0.003
Tiempo de Ritonavir	22.9 (± 48.5)	30.7 (± 51.7)	21.05 (± 47.5)	0.009
Tenofovir-Rito (%)	75 (34.88 %)	11 (25.58 %)	64 (37.21%)	0.152
T. Tenofovir/Ritonavir	20.07 (± 32.5)	12.58 (± 29.1)	21.9 (± 33.2)	0.1152
Ritonavir/Atazanavir, n (%)	39 (18.14 %)	7 (16.28 %)	32 (18.6 %)	0.723
T. Ritonavir/Atazanavir	7.84 (±21.3)	3.67 (±12.9)	8.8 (± 22.8)	0.569
Lopinavir /Ritonavir	76 (35.35 %)	13 (30.23 %)	63 (36.63 %)	0.433
T. Ritonavir/Lopinavir	24.6 (± 45.5)	16.34 (± 33.45)	26.66 (± 47.91)	0.319
IECA /ARA	34 (15.81 %)	14 (32.56 %)	20 (11.63 %)	<0.001
Estatina	32 (14.88 %)	12 (27.91 %)	20 (11.63%)	0.007

Tabla 3. Características clínicas y demográficas de los 215 pacientes con diagnóstico de VIH/SIDA.
*HAS: Hipertensión arterial sistémica. **LRA: Lesión renal aguda. ***TARAA: Terapia antiretroviral altamente activa.

b) Enfermedad Renal Crónica:

En la tabla 4 y 5 se muestra la distribución de los diagnósticos histopatológicos de la biopsias renales realizadas en pacientes con ERC y del grupo sin ERC (grupo control). En total se realizaron 15 biopsias renales, correspondiendo al 6.9% de la población estudiada (n= 15). En el grupo con ERC, el principal diagnóstico histopatológico fue HIVAN en 4 pacientes (36.3%), seguido de nefropatía diabética (n=2) y nefritis tubulo-intersticial (n=2). En los pacientes del grupo control la indicación para realización de biopsia renal fue proteinuria persistente, por otro lado no se englobaron en el grupo de casos debido a que no cumplieron con la definición operacional de ERC del estudio ($TFG \leq 60 \text{ ml}/\text{mi}/1.73\text{m}^2$).

La TFGe promedio en el grupo con ERC fue de $44.6 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$. El tiempo promedio para el desarrollo de ERC posterior al diagnóstico de VIH fue de 8.6 años (con una mínima de 0.04 años y una máxima de 24.3). Los pacientes del grupo con ERC se distribuyeron de la siguiente forma según el estadio de la enfermedad (Tabla 6). Mientras que el grupo control 112 pacientes (65.1%) presentaron TFGe mayor de $90 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ y 60 pacientes (34.8%) entre 60 y $90 \text{ ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$.

Resultado histopatológico de 11 biopsias renales realizadas en pacientes con ERC y VIH/SIDA.

Diagnóstico.	Número de pacientes.
HIVAN (Glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante).	4 (36.3%)
Nefropatía diabética.	2 (18.1%)
Nefritis túbulo-intersticial.	2 (18.1%)
Amiloidosis renal AL.	1 (9%)
Nefropatía por IgA.	1 (9%)
Microangiopatía trombótica.	1 (9%)

Tabla 4. Biopsias renales realizadas en los pacientes con VIH/SIDA y ERC.

Resultado histopatológico de 4 biopsias renales realizadas en pacientes del grupo control.

Diagnóstico.	Número de pacientes.
HIVAN (Glomeruloesclerosis focal y segmentaria difusa no colapsante).	1 (25%)
Nefritis túbulo-intersticial.	1 (25%)
Nefropatía membranosa.	1 (25%)
No diagnóstica.	1 (25%)

Tabla 5. Biopsias renales realizadas en los pacientes con VIH/SIDA sin ERC.

Estadio de ERC basado en KDIGO	N=43
G3a (TFGe 59.9 – 45 ml/min)	24 (55.8 %)
G3b (TFGe 44.9 – 30.0 ml/min)	9 (20.9 %)
G4 (TFGe 29.9 – 15.0 ml/min)	4 (9.3 %)
G5 (TFGe < 15 ml/min)	6 (13.9 %)

Tabla 6. Distribución por estadio de ERC basado en sistema KDIGO en el grupo de VIH/SIDA y ERC.

c) Factores de riesgo para ERC:

En el grupo de pacientes con ERC, la edad promedio es mayor en comparación al grupo control (media de 56.41 vs. 48.1 años, $p < 0.001$). En cuanto a co-morbilidades solo la presencia de hipertensión fue significativa (34.8% vs. 9.88%, $p = < 0.001$) no así la diabetes meliitus. También fue más frecuente la presencia de eventos de lesión renal aguda en el grupo de ERC que en el grupo control (51.1% vs 21.1%,

$p < 0.001$), con una media de eventos de 1.16 contra 0.28 del grupo control ($p = 0.001$). La mayoría de estos eventos de LRA, se encontraron por arriba del grado II de AKIN. Por otro lado y como era de esperarse, presentaron también mayor grado de albuminuria con una media de 199.6 mg/24 hrs ($p < 0.001$). En cuanto a co-infecciones por sífilis, VHB y VHC no hubo diferencias significativas entre grupos. El grupo control por otro lado presentaba IMC mas altos, sin embargo ambos se encontraban con pesos dentro de los parámetros normales (24.1 vs. 22.3 kg/m², $p = 0.01$). Se encontró también que la mayoría de los pacientes con VIH/SIDA y ERC presentaban estadios avanzados de la enfermedad, es decir SIDA C (81.4% vs. 65.1%, $p = 0.040$), sin embargo no hubo diferencias entre la cuenta nadir de CD4+ y se encontraron mayores cargas virales en el grupo control (media 123, 538 vs. 33,101 copias/ml, $p < 0.001$). En cuanto al uso de TARAA, se encontró un mayor porcentaje de pacientes medicados con tenofovir en el grupo de pacientes con ERC que en el grupo control (85.4% vs 69.7%, $p = 0.016$), no así el tiempo de exposición al fármaco fue mayor en el grupo control (49 vs. 26.8 meses, $p < 0.001$). Por otro lado, el uso de inhibidores de proteasa (indinavir, atazanavir y ritonavir) fue mayor también en el grupo de casos (58.4% vs 40.7%, $p = 0.039$). Descritos de forma individual, el tiempo de exposición a indinavir fue mayor en los pacientes con ERC de manera significativa (17.1 vs. 7.5 meses, $p < 0.001$). En el caso de ritonavir, tanto el uso como tiempo de exposición fue también mayor en el grupo de ERC (46.5% vs. 23.9%, $p = 0.003$; 30.7 vs. 21.05 meses, $p = 0.009$). Con el resto de antiretrovirales ó combinaciones de ellos (atazanavir, tenofovir/ritonavir, atazanavir/ritonavir y lopinavir/ritonavir), no se encontraron datos significativos al comparar los dos grupos. Por otro lado, el grupo de pacientes con ERC, utilizaba con mas frecuencia IECA/ARA y estatinas (32.5% vs. 11.6%, $p < 0.001$; 27.9% vs. 11.6%, $p = 0.007$).

En el análisis univariado por regresión logística los principales factores de riesgo identificados para ERC fueron los siguientes (ver tabla 7); edad (RM 1.048, IC 95% = 1.02 a 1.07, $p = 0.001$) hipertensión (RM = 4.88, IC 95% = 2.18 a 10.8, $p < 0.001$), el antecedente de eventos de LRA (RM = 3.82, IC 95% = 1.89 a 7.69, $p < 0.001$), el número de episodios de LRA (RM = 1.89, IC 95% = 1.22 a 2.91, $p = 0.004$) y el grado de lesión renal aguda (RM para grado II de AKIN de 2.63, IC 95% = 1.01 a 6.84, $p < 0.047$, y para grado III de AKIN de 5.8, IC 95% = 1.99 a 17.06, $p = 0.001$), el uso de inhibidores de proteasa (RM 2.02 IC 95% 1.02 a 3.98, $p = 0.042$) principalmente el uso y tiempo de exposición a indinavir (RM 3.41 y 1.01 respectivamente, IC 95% = 1.65 a 7.01, $p = 0.001$ y IC 95% = 1.001 a 1.02, $p = 0.029$) y el haber presentado glomerulopatía no diabética (RM 11.1 IC 95% = 2.1 a 59.8, $p = 0.005$). En cuanto a predictores protectores para ERC se encontraron la carga viral (RM = 0.99, IC 95% = 0.99 a 0.99, $p = 0.009$) y el uso y tiempo de exposición a tenofovir (RM = 0.39 y RM = 0.98 respectivamente, IC 95% = 0.18 a 0.85, $p = 0.018$ y IC 95% = 0.97 a 0.99, $p = 0.001$).

Variable	RM IC 95%	Valor de p
Edad n(DE)	1.048 (1.02 a 1.07)	0.001
Sexo	0.89 (0.38 a 2.09)	0.798
*HAS	4.88 (2.18 a 10.89)	<0.001
Tabaquismo	0.56 (0.28 a 1.14)	0.116
**LRA n (%)	3.82 (1.89 a 7.69)	<0.001
Num LRA m (min-max)	1.89 (1.22 a 2.91)	0.004
LRA Grado I m (min-max)	0.91 (0.49 a 1.68)	0.764
LRA Grado II m (min-max)	2.63 (1.01 a 6.84)	0.047
LRA Grado III m (min-max)	5.82 (1.99 a 17.06)	0.001

Sin episodio de LRA (%)	REF	REF
1 episodio de LRA AKIN 1	1.48 (0.62a3.55)	0.374
1 episodio de LRA AKIN 2	5.02 (1.46 a 18.53)	0.011
1 episodio de LRA AKIN 3	12.49 (3.89 a 40.04)	<0.001
Linfocitos CD4 < 200 n(%)	1.75 (0.86 a 3.56)	0.116
SIDA A	REF	REF
SIDA B	2.76 (0.31 a 24.21)	0.358
SIDA C	5.31 (0.68 a 41.35)	0.111
Carga Viral m (DE)	0.99 (0.99 a 0.99)	0.009
Diabetes Mellitus n (%)	2.17 (0.93 a 5.05)	0.070
IMC kg/m2	0.88 (0.81 a 0.97)	0.011
Bajo peso (<18 kg/m2)	2.16 (0.76 a 6.13)	0.147
Microalbuminuria	2.69 (1.34 a 5.38)	0.005
Colesterol LDL, m (DE)	1.007 (0.99 a 1.01)	0.128
Triglicéridos, m (DE)	1.001 (0.99 a 1.003)	0.238
Tiempo de evolución VIH	0.99 (0.95 a 1.04)	0.963
Tiempo del Dx VIH a ***TARAA	0.95 (0.84 a 1.06)	0.384
Tiempo de exposición TARAA	1.01 (0.96 a 1.06)	0.671
Tenofovir n (%)	0.39 (0.18 a 0.85)	0.018
T. de Exp Tenofovir (meses)	0.98 (0.97 a 0.99)	0.001
Inh. de proteasa	2.02 (1.02-3.98)	0.042
Indinavir n (%)	3.41 (1.65 a 7.01)	0.001
T. de Exp Indinavir	1.01 (1.001 a 1.02)	0.029
Atazanavir n (%)	1.0 (0.42 a 2.36)	1.00
Tiempo de Atazanavir	0.99 (0.97 a 1.009)	0.429
Ritonavir (%)	2.75 (1.37 a 5.52)	0.004
Tiempo de Ritonavir	1.003 (0.99 a 1.01)	0.244
Tenofovir-Ritonavir (%)	0.58 (0.27 a 1.22)	0.156
T. Tenofovir/Ritonavir	0.98 (0.97 a 1.001)	0.097
Ritonavir/Atazanavir, n (%)	0.85 (0.34 a 2.08)	0.724
T Ritonavir/Atazanavir	0.98 (0.96 a 1.006)	0.169
Lopinavir /Ritonavir	0.74 (0.36 a 1.54)	0.434
T Ritonavir/Lopinavir	0.99 (0.98 a 1.003)	0.190
IECA /ARA	3.66 (1.66 a 8.08)	0.001
Estatina	2.94 (1.31 a 6.63)	0.009
Glomerulopatía no DM	11.1 (2.1 a 59.8)	0.005

Tabla 7. Análisis univariado por regresión logística. *HAS: Hipertensión arterial sistémica. **LRA: Lesión renal aguda. ***TARAA: Terapia antiretroviral altamente activa.

Para el análisis multivariado, en base a la metodología expuesta previamente, fue tomada: la edad, la hipertensión, el tabaquismo, el antecedente de lesión renal aguda, la presencia de glomerulopatía no diabética y estadio de SIDA. (Tabla 8 y 9). En cuanto la variable de lesión renal aguda fue ingresado al modelo de formas distintas: Presencia de al menos un episodio de LRA (modelo 1), número promedio de episodios de LRA (modelo 2) y agrupados (variables dummy) por al menos un episodio de LRA grado 1, LRA grado 2 y LRA grado 3, teniendo como referencia el grupo sin episodios de LRA (modelo 3).

Variable	OR (IC 95%) Modelo 1	Valor de p	OR (IC 95%) Modelo 2	Valor de p
Edad	1.03 (1.006 a 1.07)	0.017	1.04 (1.01 a 1.07)	0.008
HAS	4.94 (1.83 a 13.32)	0.002	5.35 (1.9 a 14.72)	0.001
Tabaquismo	0.398 (0.17 a 0.913)	0.030	0.34 (0.14 a 0.82)	0.016
Lesión Renal	2.63 (1.17 a 5.91)	0.019		
Glomerulopatía no DM	12.1 (1.91 a 77.3)	0.008	17.65 (2.69 a 115.7)	0.003
Numero de LRA			1.57 (1.12 a 2.19)	0.008

Tabla 8. Análisis multivariado por regresión logística, con modelo 1 ajustado a estadio de SIDA.

Variable	OR (IC 95%) Modelo 3	Valor de p
Edad	1.03 (1.003 a 1.06)	0.030
HAS	4.55 (1.70 a 12.17)	0.003
Glomerulopatía no DM	27.4 (3.81 a 198.00)	0.008
LRA AKIN II	4.83 (1.119 a 19.62)	0.027
LRA AKIN III	10.82 (2.91 a 40.11)	<0.001

Tabla 9. Análisis multivariado. Modelo 3, ajustado a tabaquismo, LRA AKIN I y sin LRA.

Por otro lado en el análisis multivariado también fue evidente además un fenómeno de confusor entre la carga viral y el nivel de CD4 menores de 200 células. Al dividir entre cargas virales, en los pacientes con carga viral por debajo de 1000 copias, los linfocitos CD4 representaron un factor de riesgo para el desarrollo de ERC (OR 3.56 IC95% 1.18 a 10.67, $p=0.023$), mientras que en los pacientes con cargas virales por arriba de 1000, no representó factor de riesgo alguno (OR 2.11, 0.53 a 8.39, $p=0.287$).

Para analizar el impacto de los episodios repetidos de LRA, se realizó una escala en la cual se ponderó cada episodio de LRA grado 1 = 1; los episodios de LRA grado 2 = 2 y los episodios de LRA grado 3 = 3. Posteriormente se realizó una sumatoria y se buscó el riesgo que representan 0 episodios, 1 a 3, 4 a 5 y 6 o más (Figura 1).

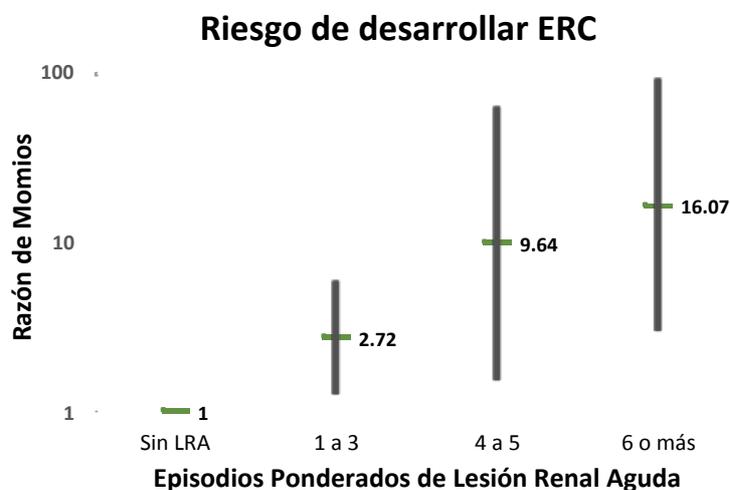


Figura 1. Riesgo de desarrollar ERC en base episodios ponderados de LRA.

10) DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que evalúa la prevalencia de ERC en pacientes con VIH/SIDA en pacientes mexicanos. Se utilizó para cálculo de tasa de filtrado glomerular la fórmula de CKD-EPI para identificar y definir a nuestros casos con ERC; tal como recomienda la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas. En otros estudios se han utilizado diferentes métodos para clasificación de ERC, principalmente fórmula MDRD; la cual no está validada para su utilización en pacientes con VIH². La prevalencia de ERC en nuestra cohorte fue similar en comparación a lo reportado en estudios realizados en pacientes infectados por VIH. Comparando con población no infectada del mismo grupo de edad si fue baja. Un estudio transversal del 2007 realizado en EUA mediante la Encuesta Nacional de Evaluación en Salud y Nutrición (NHANES), la prevalencia de ERC en pacientes no infectados por VIH con edad media de 46.2 años fue de 13.1% (IC 95%, 12.0%-14.1%)³⁵. Por otro lado en un estudio epidemiológico de Brasil con pacientes infectados por VIH/SIDA con una edad media de 37 años se reportó una prevalencia de proteinuria persistente de 5.6% (IC 95%, 3.6-8.3%)³⁶. El tiempo de exposición a TARAA como factor de riesgo ha sido discutido en varios estudios y con resultados variables, en nuestro estudio no se encontró asociación en cuanto al tiempo de exposición a tratamiento de TARAA y desarrollo de ERC. Aunque la incidencia mundial de HIVAN ha disminuido gracias al uso extendido de TARAA, el principal diagnóstico histopatológico en las biopsias renales realizadas en nuestra cohorte fue de HIVAN (4 casos en el grupo de pacientes con ERC y un caso en el grupo control) que en nuestra población de estudio correspondió al 33.3% de las biopsias realizadas, conformando el otro 66.7% seis glomerulopatías de tipo diferente a HIVAN. Por otro lado, solo se encontró un caso de HIVICK que fue en el grupo de pacientes VIH/SIDA y se presentó sin disminución de la TFG. Como observación, los pacientes del grupo control a los que se le realizó biopsia renal, la indicación para la realización del procedimiento fue la de proteinuria persistente y al momento del estudio ninguno tenía deterioro de la función renal manifestado por disminución de la TFGe. Por otro lado se deduce también que el desarrollo de ERC en nuestros pacientes se presenta a partir de la 5ta década de vida ya que el desarrollo de ERC posterior al diagnóstico de VIH es de 8.6 años y en nuestra cohorte la edad media fue de 48.8 años. Así mismo en nuestro estudio, desde la sexta década de la vida, la probabilidad de tener ERC fue de >50%.

En cuanto a los factores de riesgo identificados en nuestra cohorte; como se esperaba, la hipertensión se asoció de forma significativa a ERC con un riesgo casi cuatro veces más que el grupo sin HAS; concordante a lo reportado en otros estudios^{34,37-38}, esto a pesar de que la prevalencia de hipertensión en nuestros pacientes no rebasaba el 35%. La microalbuminuria como marcador de daño renal, fue significativamente más común encontrarse en el grupo de ERC. En otros estudios también se ha asociado la proteinuria al desarrollo de ERC pero en grados mayores e incluso en >3.5 gr/d²¹.

Por otro lado es bien sabido que los eventos de lesión renal aguda se asocian a mayor mortalidad y riesgo de desarrollar ERC; en nuestro estudio se encontró que en los pacientes con VIH/SIDA el antecedente de haber presentado lesión renal aguda confiere un riesgo casi dos veces mayor (OR 2.63 IC 95%1.17 a 5.91) de desarrollar ERC. El número de episodios y la gravedad de los eventos también se asociaron a mayor riesgo de padecer ERC. Es importante recalcar que al dividir los episodios de LRA

según su gravedad, el tener solo episodios de LRA grado I no confirió mayor riesgo, lo que si se observó en los pacientes con al menos un episodio de LRA grado II o III (OR 4.83 IC 95% 1.119 a 19.62 $p=0.027$ / OR 10.82 IC 95% 2.91 a 40.11, $p<0.001$). También es importante resaltar que los hallazgos descritos en relación a la LRA, se presentan en un estudio que por motivos metodológicos fueron eliminados 22 pacientes con ERC debido a que fue determinado como causa inmediata de deterioro de función renal un episodio de LRA. Esto se realizó con la intención de ver los efectos de otras variables a largo plazo, principalmente la exposición a antiretrovirales y condiciones metabólicas como HAS y DM tipo 2. Por estos motivos, es probable que en nuestro estudio, se encuentre sub-estimado el riesgo que conlleva la lesión renal aguda para presentar ERC. En cuanto los hallazgos histopatológicos, como era de esperarse, se observó que haber presentado glomerulopatía no diabética, aumenta el riesgo de desarrollar ERC al menos 11 veces.

En cuanto a otros factores de riesgo para ERC descritos en otros estudios como los son estadio avanzado de VIH/SIDA, cargas virales elevadas y cuentas de CD4+ bajas, en nuestro estudio no se encontró asociación significativa. Incluso la carga viral se mostró como un factor protector para ERC y se encontró únicamente como se mencionó previamente en el análisis multivariado, que en pacientes con cargas virales por debajo de 1000 copias/ml, los linfocitos CD4+ < 200 cel/mm³ si representaron un factor de riesgo para ERC (OR 3.56 IC 95% 1.18 a 10.67, $p=0.023$). Otro hallazgo importante en nuestro estudio, fue el encontrar al tabaquismo como factor protector para ERC, que hasta la actualidad es el único estudio en encontrar esta asociación; por lo que habrá que interpretarlo con cautela. En ese respecto la variable que más contribuyó para mejorar la significancia estadística fue la HAS, por este motivo, ante un probable fenómeno de confusor, se dividieron los grupos de pacientes con y sin HAS. En el grupo de pacientes con HAS el tabaquismo no representó factor de riesgo alguno (OR 1.28, IC 95% 0.31 – 5.16, $p=0.723$), mientras que en el grupo sin HAS fue protector (0.32 IC95% 0.12 – 0.83, $p=0.020$). Conocemos la asociación de HAS con tabaquismo y en el presente estudio no contamos con variables que definan el tiempo y cantidad de exposición, por lo que reiteramos que se tome con cautela dicho hallazgo. Probablemente este hallazgo podría explicarse a que a mayor edad el consumo de tabaco es menor, y que se trate de una posible asociación confundida por edad.

En cuanto al riesgo ó asociación de ERC con los antiretrovirales, los únicos que resultaron con asociación significativa fueron los inhibidores de proteasa (indinavir y el ritonavir como potenciador). El indinavir es un antiretroviral que ocasiona daño renal secundario al depósito de cristales en los túbulos y nefritis intersticial, por su parte el ritonavir puede ocasionar falla renal aguda³⁹. En comparación al grupo control la exposición de indinavir fue de 17.1 versus 7.5 meses ($p=0.029$). En comparación con un estudio de pacientes asiáticos realizado en 2007⁴⁰ el porcentaje de pacientes expuestos a indinavir en nuestro estudio fue menor, ya que en ese estudio más del 50% había sido expuesto a este fármaco. Por otro lado el tenofovir en nuestro estudio no se asoció al desarrollo de ERC; e incluso el tiempo de exposición a este fármaco fue mayor en el grupo control en comparación a la población con ERC, esto probablemente se explica debido a que es un fármaco que de forma oportuna se suspende cuando se detecta alteración en la función renal. Por último, el número de pacientes que se encuentran en estadios tardíos de ERC (>G4) o diálisis son pocos; constituyendo <5% de nuestra población.

En cuanto a las limitaciones del estudio, solo se utilizó como definición de casos la tasa de filtrado glomerular, sin incluir aquellos pacientes con proteinuria. Por lo que podría estar subestimada la prevalencia de ERC en nuestro estudio. Por otro lado, solo se determinó la asociación entre los eventos, sin definir la secuencia ó temporalidad de estos.

Sin embargo, se trata del primer reporte de prevalencia de ERC en pacientes con VIH en México y estudio de los potenciales factores de riesgo. En una población como la Mexicana con una alta incidencia de obesidad y enfermedades crónico degenerativas como DM tipo 2 e HAS, y consecuentemente ERC, es muy importante la realización de estudios de esta índole, para establecer estrategias de vigilancia y prevención.

11) CONCLUSIONES

La prevalencia de ERC en pacientes con infección por VIH/SIDA en nuestro hospital es baja en comparación a estudios con población infectada con VIH de la misma edad y población no infectada. Los factores de riesgo identificados en este estudio para desarrollo de ERC fueron la edad, la hipertensión arterial, el haber presentado glomerulopatía no diabética, uso ó exposición previa a inhibidores de proteasa y el antecedente, el número y la gravedad de los eventos de lesión renal aguda.

La asociación inversa encontrada en nuestro estudio con el tenofovir podría deberse probablemente a que es un fármaco que de forma oportuna se suspende al detectarse alguna alteración renal. El estado inmunológico ó de inmunosupresión no pareció tener relación con el desarrollo de la ERC. El principal diagnóstico histopatológico de las biopsias renales en nuestra población con VIH/SIDA y ERC fue la nefropatía asociada a VIH (HIVAN); este resultado no se debe interpretar como la principal causa de ERC ya que solo se trata de una muestra de pacientes y de un solo centro hospitalario. Por otro lado parece ser que otros factores no relacionados a la infección, como lo son la hipertensión y el antecedente de lesión renal aguda son factores predisponentes muy importantes para el desarrollo de ERC.

12. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Chronic Kidney Disease Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3:1–150.
- 2- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009; 150:604–12.
- 3- Inker LA, Wyatt C, Creamer R, et al. Performance of creatinine and cystatin C GFR estimating equations in an HIV-positive population on antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012; 61:302–9.
- 4- Lucas GM, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*. 59, e96–e138 (2014).
- 5- Szczech LA, Grunfeld C, Scherzer R, et al. Microalbuminuria in HIV infection. *AIDS* 2007; 21:1003–9.
- 6- UNAIDS. UNAIDS Factsheet 2014. *unaids.org* [online], http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/factsheet/2014/20140716_FactSheet_en.pdf.
- 7- Informe Nacional de Avances en la Respuesta al VIH y el SIDA. Centro Nacional para la Prevención y el Control del VIH y el SIDA (CENSIDA).
- 8- Wyatt CM, et al. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS* 2006, 20:561–565.
- 9- Selik RM, Byers RH Jr, Dworkin MS. Trends in diseases reported on U.S.S death certificates that mentioned HIV infection, 1987-1999. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:378-87.
- 10- Schwartz EJ, Szczech LA, Ross MJ, Klotman ME, Winston JA, Klotman PE. Highly active antiretroviral therapy and the epidemic of HIV end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2412–2420.
- 11- Vivekanand Jha, Guillermo Garcia-Garcia, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013; 382: 260–72.
- 12- Alfonso M. Cueto-Manzano and Enrique Rojas-Campos. Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico. *Peritoneal Dialysis International*, Vol. 27, pp. 142–148.
- 13- Almudena Laris-González. Prevalencia, factores de riesgo y consecuencias de la referencia tardía al nefrólogo. *Rev Invest Clin* 2011; 63 (1): 31-38.
- 14- Antonio Méndez-Durán. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Traspl*. 2010;31(1):7-1.
- 15- González-Gómez M, Carrillo-Pérez DL, Carrillo-Maravilla E. Enfermedad renal asociada a infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). *REVISTA MÉDICA MD*, 2015 5(3):126-133pp.
- 16- Rao, T. K. et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med*. 310, 669–673 (1984).
- 17- Rosenberg AZ. HIV-associated nephropathies: epidemiology, pathology, mechanisms and treatment. *Nat Rev Nephrol*. 2015 Mar;11(3):150-60.
- 18- Mocroft, A. et al. Chronic renal failure among HIV - 1 - infected patients. *AIDS* 21, 1119–1127 (2007).
- 19- Lescure FX. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jun;27(6):2349-55.

- 20- Christina M. Wyatt. HIV-Associated Nephropathy: Clinical Presentation, Pathology, and Epidemiology in the Era of Antiretroviral Therapy *Seminars in Nephrology*, Vol 28, No 6, November 2008, pp 513-522.
- 21- Berliner AR, Fine DM, Lucas GM, et al. Observations on a cohort of HIV-infected patients undergoing native renal biopsy. *Am J Nephrol* 2008; 28:478–86.
- 22- Wearne, N., Swanepoel, C. R., Boule, A., Duffield, M. S. & Rayner, B. L. The spectrum of renal histologies seen in HIV with outcomes, prognostic indicators and clinical correlations. *Nephrol. Dial. Transplant.* 27, 4109–4118 (2012).
- 23- Lescure, F. X. *et al.* HIV associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol. Dial. Transplant.* 27, 2349–2355 (2012).
- 24- Scott D. Cohen Immune Complex Renal Disease and Human Immunodeficiency Virus Infection.. *Seminars in Nephrology*, Vol 28, No 6, November 2008, pp 535-544.
- 25- Foy, M. C. *et al.* Comparison of risk factors and outcomes in HIV immune complex kidney disease and HIV - associated nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 8, 1524–1532 (2013).
- 26- Herlitz LC, Mohan S, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Tenofovir nephrotoxicity: acute tubular necrosis with distinctive clinical, pathological, and mitochondrial abnormalities. *Kidney Int* 2010; 78:1171–7.
- 27- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010; 51:496–505.
- 28- Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 2006; 42:283–90.
- 29- Rebecca Scherzer. Association of Tenofovir Exposure with Kidney Disease Risk in HIV Infection.. *AIDS.* 2012 April 24; 26(7): 867–875.
- 30- Ryom L, Mocroft A, Kirk O, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis* 2013;207:1359–69.
- 31- Choi A, Scherzer R, Bacchetti P, Tien PC, Saag MS, Gibert CL, et al. Cystatin C, albuminuria, and 5-year all-cause mortality in HIV-infected persons. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56:872–882.
- 32- Choi AI, Li Y, Deeks SG, Grunfeld C, Volberding PA, Shlipak MG. Association between kidney function and albuminuria with cardiovascular events in HIV-infected persons. *Circulation.* 2010; 121:651–658.
- 33- Choi AI, Li Y, Parikh C, Volberding PA, Shlipak MG. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV-infected. *Kidney Int* 2010; 78:478–85.
- 34- Sorlí ML. Chronic kidney disease prevalence and risk factors among HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008 Aug 1;48(4):506-8.
- 35- J Coresh, E Selvin, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007 Nov 7;298(17):2038-47.
- 36- Cavalcante, M. A., Coelho, S. N. & Lacerda, H. R. Prevalence of persistent proteinuria in stable HIV/AIDS patients and its association with HIV nephropathy. *Braz. J. Infect. Dis.* 11, 456–461 (2007).
- 37- Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of chronic kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci* 2008; 335:89–94.
- 38- Wyatt CM, Winston JA, Malvestutto CD, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS* 2007; 21:2101–3.
- 39- Eric Dugas, Jean-Philippe Rougier, and Gary Hill. HAART-related nephropathies in HIV-infected patients. *Kidney International*, Vol. 67 (2005), pp. 393–403.
- 40- Chi Yuen Cheung, Kim Ming Wong. Prevalence of chronic kidney disease in Chinese HIV-infected patients. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 3186–3190.