



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“NEFROPATÍA POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA EN PEDIATRÍA”**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN  
NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DRA. DAPHNE LIZETTE SABILLON VASQUEZ**

TUTOR:

**Dr. Silvestre García de la Puente**



CIUDAD DE MEXICO.

2019



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.

**"NEFROPATÍA POR VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA  
HUMANA EN PEDIATRÍA"**



---

DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



---

DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



---

DR. SAMUEL ZALZTMAN GIRSHEVICH  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGÍA  
PEDIÁTRICA



---

DR. SILVESTRE GARCÍA DE LA PUENTE  
TUTOR DE TESIS

## ÍNDICE

<b>1. Resumen</b>	4
<b>2. Pregunta de investigación</b>	4
<b>3. Marco teórico</b>	5
3.1 Introducción	5
3.2 Epidemiología	5
3.3 Fisiopatología e inmunopatogenia del VIH	6
3.4 Marcadores virológicos e inmunológicos de progresión de la enfermedad	8
3.5 Diagnóstico	8
3.6 Historia natural de la infección perinatal	12
3.7 Evolución de los niños con TARGA	13
3.8 Nefropatía en el paciente con VIH	15
3.8.1 Nefropatía asociada al VIH (HIVAN)	16
3.8.2 Glomerulonefritis por complejos inmunes asociada a VIH	18
3.8.3 Nefropatías por lesión vascular	19
3.8.4 Nefropatías por disfunción tubular	19
3.8.5 Lesión renal aguda asociado a VIH	21
3.8.6 Enfermedad renal crónica asociada a VIH	21
<b>4. Planteamiento del problema</b>	23
<b>5. Justificación</b>	23
<b>6. Objetivos</b>	24
<b>7. Hipótesis</b>	24
<b>8. Población objetivo</b>	25
<b>9. Criterios de selección</b>	25
<b>10. Metodología</b>	26
<b>11. Variables</b>	27
<b>12. Análisis estadístico</b>	29
<b>13. Aspectos éticos</b>	29
<b>14. Financiación</b>	29
<b>15. Conflictos de interés</b>	29
<b>16. Presupuesto</b>	29
<b>17. Cronograma</b>	31
<b>18. Resultados</b>	32
<b>19. Discusión</b>	34
<b>20. Conclusiones</b>	35
<b>21. Bibliografía</b>	36
<b>22. Anexos</b>	39

## 1. RESUMEN

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la incidencia de infecciones oportunistas ha declinado substancialmente, y las enfermedades cardiovasculares, hepáticas y renales, han emergido como las principales causas de morbi-mortalidad en individuos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). **Objetivo:** describir la frecuencia de nefropatía en pacientes con diagnóstico de infección por VIH atendidos en el INP, enero 2008 a enero 2018. **Método:** Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo. Se valoró la función renal y presencia de alteraciones renales a través de la medición de marcadores de daño renal como ser creatinina plasmática, sedimento urinario, proteinuria, ultrasonografía renal, alteraciones del estado ácido base y estimación de la filtración glomerular empleando la fórmula de Schwartz, en pacientes con diagnóstico de infección por VIH. Las variables se registraron en 2 tiempos, el primero fue al momento en que encontró el abordaje de función renal más completo en el expediente clínico y el segundo fue la medición de creatinina sérica mas reciente registrada. **Análisis estadístico:** Se realizó una descripción de las variables demográficas, clínicas y de laboratorio .En las variables cualitativas se utilizaron medidas de frecuencia absoluta y relativa, tablas y gráficas. En las variables cuantitativas se utilizó mediana, mínimo y máximo. **Resultados:** En nuestro estudio encontramos que el 34 % de los pacientes no cuentan con un examen general de orina (ego) como parte de la valoración clínica, el 68% restante cuenta con al menos un ego. Consideramos que la frecuencia de nefropatía por VIH podría encontrarse entre el 15 - 23% de los pacientes, ya que 23 pacientes presentaron hematuria microscópica, 11 pacientes con hematuria asociada a proteinuria. 15 pacientes presentaron proteinuria no significativa y solamente 2 pacientes reportaron proteinuria en rango nefrótico. Se realizó ultrasonido renal y de vías urinarias en 14 pacientes, de éstos 3 se reportaron como anormal, todos con hiperecogenicidad, 1 paciente con asimetría renal, 1 paciente con tamaño renal aumentado según el índice de Hodson, no sabemos si como una variante anatómica o como parte de una NAVIH no diagnosticada, pues los tres pacientes presentaron proteinuria y hematuria. **Conclusiones:** Es probable que la frecuencia de HIVAN en nuestra población sea mayor que la identificada a nivel internacional, por lo que es necesaria la valoración y seguimiento por parte del servicio de Nefrología, de los pacientes que presenten alteración en sedimento del examen general de orina.

## 2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de nefropatía por VIH en pacientes del INP, enero 2008 a enero 2018 ?

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 INTRODUCCIÓN

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

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

La población en riesgo se ha extendido considerablemente ya que no solo incluye a los adictos a drogas intravenosas y pacientes con promiscuidad sexual sino también a hemofílicos, hijos de madres en riesgo, parejas heterosexuales con varios compañeros sexuales y en 1982 se hicieron las primeras descripciones de la enfermedad en niños.<sup>2</sup>

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva (TARGA), ha incrementado la esperanza de vida del paciente con SIDA, con un consecuente cambio en el espectro de las complicaciones clínicas y de las causas de mortalidad<sup>3</sup>; con disminución de las infecciones oportunistas y otras enfermedades asociadas al SIDA<sup>4, 5</sup> y con incremento de las neoplasias no definitorias de SIDA, hepatopatías y enfermedades cardiovasculares y renales<sup>6, 7</sup>. La afección renal es relativamente frecuente en el curso de la infección por VIH, existiendo una gran variabilidad en su prevalencia según diferentes áreas geográficas, probablemente determinado por factores étnicos y por la epidemiología de la infección por VIH (edad, sexo, conducta de riesgo).<sup>8</sup>

La enfermedad renal crónica (ERC) involucra todo el daño estructural y/o funcional que afecte a los riñones, independientemente de la causa, por un periodo mayor a tres meses, el cual puede estar evidenciado por un filtrado glomerular menor a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, lesión histológica (glomerular, vascular y/o túbulo intersticial), presencia de albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario o hidroelectrolíticas por afección tubular, o alteraciones detectadas por técnicas de imagen.<sup>9</sup>

La enfermedad renal es una complicación actualmente reconocida como la cuarta causa de mortalidad en pacientes infectados con VIH, con una prevalencia que puede ir de 5 % hasta 30% durante la evolución de la enfermedad.<sup>10, 11</sup> La enfermedad renal se encuentra entre las 10 primeras causas de morbilidad de causa no infecciosa en los niños y adolescentes con VIH, con una incidencia de 2.6 por 1000 pacientes al año.<sup>12</sup>

En poblaciones con un porcentaje elevado de individuos de raza negra, la nefropatía asociada al VIH-1 (HIVAN) se ha convertido en una causa frecuente de insuficiencia renal aguda (IRA), ERC y nefropatía terminal que requiere diálisis, y es un factor de mortalidad en este grupo de pacientes.<sup>8</sup>

<sup>10</sup>

#### 3.2 EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que 76,1 millones [65,2 millones–88,0 millones] de personas contrajeron la infección por el VIH desde el comienzo de la epidemia, de las cuales 35,0 millones de personas han fallecido a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA.

En los últimos años, el número de nuevas casos de VIH en el mundo ha ido en descenso, atribuido a los esfuerzos globales de prevención. En 2016, un millón de personas fallecieron en el mundo por causas relacionadas con este virus.<sup>13</sup>

Para finales de 2016 se calculó un aproximado de 36.7 millones de personas infectadas por VIH en el mundo, y en ese año se produjeron 1.8 millones de infecciones nuevas; de los cuales sólo el 54% de los adultos, 43 % de los niños y 76% de la mujeres embarazadas se encuentran en tratamiento.<sup>14,15</sup>

La distribución de los casos de VIH/SIDA a nivel mundial muestra diferencias regionales marcadas. Tan solo en África habitan dos terceras partes del total de casos a nivel mundial, con cerca de 25.6 millones de personas infectadas con el VIH, 75% de los casos son mujeres. La prevalencia global en adultos en África sub Sahariana llega al 7.4%, en algunos países con más del 20%, comparado con 2.3% en la región del Caribe y menos del 1% en otras regiones.

En América Latina y el Caribe se estima un aproximado de 50,000 menores de 15 años y 740,000 jóvenes entre 15- 24 años infectados con VIH.

Según las estimaciones en el número de nuevos casos de infección en la población infantil llegó a un valor máximo y luego se estabilizó entre 1998 y el 2001. Después del 2001, esta cifra disminuyó continuamente hasta el 2014 (78% de reducción en el periodo comprendido entre el 2001 y el 2014). Con respecto a las subregiones: en el 2013, América Latina logró una reducción de 73% en las nuevas infecciones a partir del valor máximo alcanzado en el 2000. La reducción total registrada entre el 2013 y el 2014 fue de 17%. En el Caribe, estas cifras se redujeron en un 88% desde su valor máximo en 1997-1999 hasta el 2013, en tanto que los datos no mostraron ninguna reducción entre el 2013 y el 2014.<sup>13</sup>

En México, las estimaciones más recientes realizadas por el Programa conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) y el Centro Nacional para la prevención y control del VIH y el SIDA (CENSIDA) , muestran un comportamiento estable de la prevalencia de VIH, fue estimado que para el año 2011, la prevalencia de infección por VIH en población adulta del país de 15 a 49 años, sería de 0.24%, y para finales del 2011 en México habrían cerca de 147,137 personas con VIH de este rango de edad. Con un total de pacientes infectados de todas las edades de 179,478. Para el último trimestre del año 2017 se reportaron 194,407 casos de Sida notificados, de los cuales 13,272 fueron casos nuevos diagnosticados en el 2016 y 12,147 para el 2017. De la totalidad de los casos, 7,781 casos corresponden a personas menores de 19 años.<sup>16</sup>

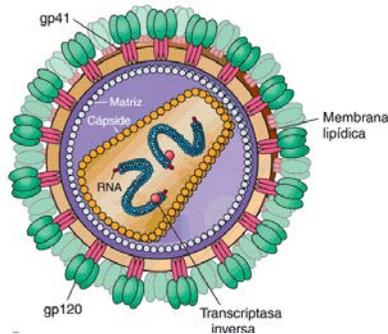
### 3.3 FISIOPATOLOGIA E INMUNOPATOGENIA DEL VIH

El SIDA es una infección zoonótica, cuyo agente etiológico es el VIH, pertenece a la familia de los retro virus humanos (Retroviridae) subfamilia lentivirus, son dos los subtipos VIH-1 y VIH-2.

La causa más frecuente de enfermedad por el VIH en todo el mundo es el VIH-1; este comprende varios subtipos y con variación de distribución geográfica. El VIH-2 se identificó en 1986 en pacientes de África; posteriormente se describieron casos en todo el mundo, originados a partir de contactos sexuales con personas de África.

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

Figura 1.



El ciclo vital del VIH empieza con la unión de la proteína gp120, a través de una porción de su región V1 cerca del N-terminal, a su receptor en la superficie de la célula hospedadora, la molécula CD4, experimentando un cambio de conformación que facilita su fijación a uno de un grupo de correceptores. Los correceptores principales para el VIH-1 son CCR5 y CXCR4. Después de la unión, ocurre la fusión con la membrana de las células del hospedero a través de una exposición de la molécula gp41; el virión penetra la membrana plasmática de la célula afectada, y se enrolla sobre sí mismo para unirse a la célula afectada.

Después se libera el complejo de pre-integración; compuesto por RNA vírico y las enzimas víricas que rodean la cubierta proteica de la cápside en el citoplasma de la célula afectada. El complejo de pre-integración atraviesa el citoplasma hacia el núcleo, la enzima transcriptasa inversa cataliza la transcripción inversa del RNA genómico en DNA y la cubierta proteica se abre para liberar el DNA de VIH de doble hebra.<sup>1,2</sup>

EL VIH condiciona una profunda inmunodeficiencia derivada de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo, de la subpoblación de linfocitos T CD4, principal receptor celular del VIH.

- **INFECCION PRIMARIA:** Después de la transmisión inicial, el virus infecta a las células CD4+, probablemente Linfocitos T, monocitos y células dendríticas derivadas de la médula ósea; durante esta fase inicial, como en fases posteriores de la infección, el sistema linfoide es un lugar importante para el establecimiento y propagación de la infección por VIH. Inicialmente está preservada la arquitectura de los ganglios linfáticos, pero termina por distorsionarse por completo y disminuye la eficiencia de ganglios para atrapar viriones, lo que conduce a un equilibrio de la carga viral entre las células de la sangre periférica y las células de los ganglios linfáticos. La mayoría de los pacientes experimentan una fase de viremia durante la infección primaria, síndrome retroviral agudo, con las mismas características clínicas que una mononucleosis. Esta fase es importante para diseminar los virus a los órganos linfoides y otros órganos de la economía, parcialmente contenida por el desarrollo de una respuesta inmunitaria específica de VIH y por el atrapamiento de los viriones en el tejido linfoide.<sup>1</sup>
- **ESTABLECIMIENTO DE LA INFECCION CRONICA Y PERSISTENTE:** A pesar de la respuesta inmunitaria que se pone en pie después de la infección primaria, el virus no es eliminado del cuerpo, por el contrario se desarrolla una infección crónica que persiste un promedio de 10 años antes de que el paciente manifieste la enfermedad clínicamente. Durante este periodo de latencia clínica, el

número de células T CD4+ declina gradualmente, pero los hallazgos clínicos son escasos, es posible detectar replicación viral activa por una viremia plasmática mensurable y la demostración de replicación del virus en el tejido linfoide.

- ENFERMEDAD AVANZADA POR VIH: En los pacientes no tratados o en aquellos casos en los que el tratamiento no ha controlado la replicación viral, en un determinado periodo de tiempo, frecuentemente años, el recuento de células T CD4+ caerá por debajo de un nivel crítico, aproximadamente 200 / $\mu$ L, volviéndose vulnerables a presentar enfermedades oportunistas; sin embargo el control de la viremia plasmática por un tratamiento antirretroviral eficaz, incluso en personas con recuentos extremadamente bajos de células TCD4+, ha incrementado la supervivencia de estos pacientes, a pesar del hecho de que sus recuentos de células TCD4+ pueden no elevarse de forma significativa como consecuencia del tratamiento.<sup>1,2</sup>

### 3.4 Marcadores virológicos e inmunológicos de progresión de enfermedad

La carga viral y el recuento de linfocitos CD4+ continúan siendo los marcadores óptimos para el seguimiento clínico y manejo de los pacientes. La infección por el VIH se caracteriza por una progresiva destrucción de los linfocitos CD4+, mal funcionamiento de los mismos, incapacidad de los mecanismos de regeneración celular compensatorios y activación aberrante del sistema inmunológico. El conjunto de estos fenómenos conduce, en última instancia, al desarrollo de una inmunodeficiencia celular severa que se traduce, en ausencia de tratamiento, en el desarrollo de procesos oportunistas y muerte.<sup>17-20</sup>

En el huésped infectado, el VIH está continuamente replicándose y conteniéndose junto a las células CD4+ a un recambio constante. Se estima que la vida del VIH es de 48 horas, y que los linfocitos CD4+ se recambian completamente cada 15 días como consecuencia de la presión ejercida por el propio virus. Varios estudios han demostrado que los niños infectados por el VIH tienen una mayor carga viral que los adultos; algo muy probablemente relacionado con la inmadurez del sistema inmune, que es incapaz de detener la replicación viral. Los niveles de RNA VIH plasmáticos se incrementan rápidamente durante las primeras semanas de vida y llegan al nivel máximo entre el 1er y el 2º mes, con niveles de carga viral que oscilan entre 102 a 107 viriones/ml. Después de este periodo de replicación rápida, se produce un balance gradual entre la replicación y el aclaramiento viral.<sup>1</sup> La carga viral es especialmente alta en los niños que han adquirido la infección intraútero; quienes además tienen más probabilidad de sufrir un descenso rápido en el recuento de CD4+ y una enfermedad rápidamente progresiva, con el desarrollo de infecciones oportunistas. Se ha demostrado que el riesgo de progresión se encuentra relacionado con la carga viral (>100.000 copias/ml), especialmente si los CD4+ son también bajos.<sup>20</sup> Por tanto, los dos marcadores de laboratorio que más fielmente nos reflejan el estado de infección son: los niveles plasmáticos de RNA VIH o carga viral y el recuento de linfocitos CD4+ (tanto en números absolutos como en porcentajes). La determinación conjunta y periódica (cada 3 o 4 meses, según los casos) de ambas variables nos orienta en la práctica clínica diaria sobre la evolución de la enfermedad y nos informa sobre la necesidad de iniciar o modificar el tratamiento antirretroviral.<sup>17, 20</sup>

### 3.5 DIAGNÓSTICO

Diagnóstico clínico. El espectro clínico de la infección VIH es muy amplio y abarca desde pacientes asintomáticos a pacientes con sintomatología clínica definitoria de SIDA. Existen datos clínicos y de laboratorio que, en el marco de la atención primaria, deben hacernos sospechar una infección VIH.

Durante los primeros meses de vida, la sintomatología suele ser leve y muy poco específica: hepato-esplenomegalia, síndrome poliadenopático y candidiasis oral.<sup>20</sup>

A partir de los 3-6 meses, estos niños pueden debutar con fallo de medro, retraso psicomotor, infecciones bacterianas de repetición de cualquier localización (neumonías, diarreas, otitis, meningitis) y producidas por gérmenes habituales en la edad pediátrica (pneumococos, salmonella, estafilococos), e incluso infecciones oportunistas. En este contexto, la infección por *Pneumocystis jirovecii* ha sido, en la era Pre-TARGA, un diagnóstico frecuente por el que han debutado muchos niños. Las infecciones oportunistas en la era TARGA son muy poco frecuentes. La reconstitución del sistema inmune conseguido mediante este tipo de terapia es el factor más importante en el control de las infecciones oportunistas en niños y adultos. En este sentido, el número de CD4+ es la variable que mejor refleja el grado de inmunosupresión y, por tanto, nos servirá de guía para la quimioprofilaxis primaria o secundaria de los distintos gérmenes oportunistas. La historia natural de las infecciones oportunistas (IO) en un niño infectado suele ser distinta a la de los adultos. En estos, la mayoría de la IO suelen ser reactivaciones de infecciones adquiridas años antes, cuando el sistema inmune estaba aún intacto.<sup>20</sup>

En los niños, por el contrario, una IO refleja habitualmente una infección primaria en un sistema inmune, con frecuencia, comprometido. Esto puede conducir a que las manifestaciones clínicas de una determinada IO sean distintas entre los niños y los adultos.

Cuestión muy importante en los niños infectados por el VIH son las vacunas. Las recomendaciones generales incluyen: que la vacuna contra la polio sea inactiva, que sean vacunados contra el neumococo, la no administración de la triple vírica a los niños con inmunosupresión severa (categoría inmunológica 3) y la administración de la vacuna anti varicela sólo a los asintomáticos no inmunosuprimidos (categoría inmunológica 1). Anualmente y a partir de los seis meses de vida, deben ser vacunados contra la influenza.<sup>17, 20</sup>

Diagnóstico de laboratorio: El diagnóstico de infección VIH en los menores de 18 meses requiere de pruebas virológicas; en los mayores de 18 meses, como en los adultos, son suficientes las pruebas serológicas. Debido a las importantes implicaciones que el tratamiento con antirretrovirales tiene en el pronóstico de los niños infectados por VIH, el diagnóstico de la infección VIH pediátrica debería ser realizado lo más precoz posible, preferiblemente en las primeras 48 horas de vida.<sup>14</sup>

En los niños mayores de 18 meses, el diagnóstico se establece como en los adultos, mediante pruebas serológicas que detectan anticuerpos anti VIH IgG específicos (EIA, ELISA y Western Blot). Las pruebas serológicas, sin embargo, no son válidas para los niños menores de 18 meses, en quienes los anticuerpos anti-VIH pueden ser de transferencia materna durante la gestación. El diagnóstico de infección VIH en este grupo etario precisa, pues, de pruebas virológicas: PCR DNA, PCR RNA (carga viral) y cultivo viral.

Actualmente, se estima que en la mayoría de los niños, la infección por VIH puede ser definitivamente diagnosticada al mes de vida, y en prácticamente todos los pacientes a los 6 meses de edad. Para el diagnóstico definitivo de infección en los niños menores de 18 meses, se requieren dos pruebas virológicas positivas en sangre que no sea de cordón (riesgo elevado de contaminación con sangre materna). Idealmente, los test diagnósticos deben realizarse antes de las 48 horas de vida, entre el 1º-2º mes y entre el 3er-6º mes. En la práctica clínica diaria, la PCR RNA o carga viral es la prueba virológica habitualmente utilizada para el diagnóstico de infección VIH en los niños menores de 18 meses, teniendo, además, un enorme valor como guía terapéutica.<sup>14,20</sup>

Los niños con infección por VIH, suelen presentar, además: leucopenia, anemia, trombopenia, hipergammaglobulinemia policlonal y anergia cutánea.

El Centro para la Prevención y Control de Enfermedades Infecciosas (CDC) ha propuesto una clasificación clínica de los niños con infección VIH (Tabla I) y otra inmunológica, basada en el recuento absoluto y porcentaje de linfocitos CD4+ (Tabla II). La tabla III unifica ambas clasificaciones.<sup>21</sup>

Tabla II. 1994. Categorías clínicas revisadas de la infección VIH en los niños (actualizada en febrero 2008)

Categoría N: asintomáticos Niños que no tienen signos ni síntomas atribuibles a la infección VIH o aquellos que manifiestan solamente una de las condiciones descritas en la categoría A.

Categoría A: síntomas leves Niños que presentan 2 o más de las condiciones descritas a continuación, pero ninguna de las descritas en las categorías B y C:

- Linfadenopatías ( $\geq 0,5$  cm en más de dos localizaciones; bilateral = 1 localización)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Parotiditis
- Infecciones de vías respiratorias altas recurrentes o persistentes, sinusitis u otitis media.

Categoría B: síntomas moderados Niños que presentan manifestaciones clínicas atribuibles a la infección por el VIH diferentes de las enumeradas en las categorías A y C. Como ejemplo, se describen algunas de las condiciones clínicas de esta categoría:

- Anemia (menor a 8g/dl), neutropenia (menor a 1000/mm<sup>3</sup>), trombocitopenia (menor a 100,000/mm<sup>3</sup>) persistiendo más de 30 días.
- Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis, (episodio aislado).
- Candidiasis orofaríngea (muguet) persistiendo más de 2 meses en niños mayores de 6 meses.
- Cardiomiopatía.
- Infección por citomegalovirus de comienzo precoz, en el primer mes de vida.
- Diarrea recurrente o crónica.
- Hepatitis.
- Estomatitis herpética (virus herpes simple) recurrente (más de dos episodios en un año).
- Bronquitis, neumonitis o esofagitis por virus del herpes simple que se presenta precozmente en el primer mes de vida.
- Herpes zóster de al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma.
- Leiomiomasarcoma.
- Neumonía intersticial linfoide o hiperplasia linfoide pulmonar compleja.
- Neuropatía.
- Nocardiosis.
- Fiebre persistente (>1 mes).
- Toxoplasmosis de comienzo antes del mes de edad.
- Varicela diseminada.

Categoría C: síntomas graves Niños que presentan alguna de las condiciones recogidas en la definición de caso de SIDA de 1987, a excepción de la neumonía intersticial linfoide (la cual se incluye en la categoría B). Condiciones incluidas en la categoría C para niños infectados por el VIH:

- Infecciones bacterianas graves, múltiples o recurrentes (cualquier combinación de, al menos, dos infecciones con cultivos confirmados en un periodo de dos años) de los siguientes tipos: bacteriemia, neumonía, meningitis, osteoarticular o absceso de un órgano interno o cavidad corporal (excluyendo: otitis media aguda, absceso cutáneo superficial o de mucosas e infecciones relacionadas con catéteres).
- Candidiasis esofágica o pulmonar (bronquio, tráquea o pulmón).

- Coccidioidomicosis diseminada (en más de un lugar o además de en pulmón o cervical o ganglionar).
- Criptococosis extrapulmonar.
- Cryptosporidiasis o isosporiasis con diarrea persistente >1 mes.
- Infección por CMV con comienzo de los síntomas después del primer mes de vida (en más de un lugar, además de en hígado, bazo o ganglios).
- Encefalopatía (al menos uno de los siguientes hallazgos está presente durante al menos dos meses en ausencia de otra enfermedad que podría explicar el hallazgo): a) fallo de adquisiciones o pérdida de capacidades o de habilidad intelectual valorada por test neuropsicológicos o de escala de desarrollo); b) disminución del crecimiento cerebral o microcefalia adquirida demostrado por una medida del perímetro craneal o atrofia cerebral demostrada por TAC o RM (imágenes seriadas se necesitan en niños mayores de 2 años); y c) déficit motor, reflejos patológicos, ataxia o trastornos de la marcha.
- Infección por el virus herpes simple causando úlcera mucocutánea que persiste más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración afectando a un niño de más de un mes de edad.
- Histoplasmosis diseminada (en una localización distinta, o además de en pulmón y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma primario del SNC.
- Linfoma de Burkitt o inmunoblástico o linfoma de células B o de fenotipo inmunológico desconocido.
- Infección por Mycobacterium tuberculosis diseminada o extrapulmonar.
- Infección por otras especies de Mycobacterium o especies no identificadas, diseminadas (en una localización distinta, o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Infección por Mycobacterium avium complex o Mycobacterium kansasii diseminada (en una localización distinta, o además de en pulmón, piel y ganglios linfáticos cervicales o hiliares).
- Neumonía por Pneumocystis jirovecii.
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- Sepsis por Salmonella (no tifoidea) recurrente.
- Toxoplasmosis cerebral de inicio posterior al mes de vida.
- Síndrome caquéctico en ausencia de una enfermedad aparte de la infección VIH que pudiera explicar los siguientes hallazgos: a) pérdida de peso persistente >10% de la línea basal; o b) pérdida de peso durante el seguimiento de al menos dos percentiles de las tablas en los niños de edad superior a 1 año; y c) peso por debajo del percentil 5 de las tablas de peso para talla, en dos controles consecutivos separados al menos 30 días; además de: a) diarrea crónica (dos o más deposiciones por día durante al menos 30 días); o b) fiebre documentada (durante un mínimo de 30 días, intermitente o constante)

Tabla II. Categorías inmunológicas basadas en el recuento de linfocitos CD4+ según edad de los niños <15)

CATEGORIA INMUNOLOGICA	Edad de los niños					
	Menos de 12 meses		1- 5 años		6 – 12 años	
	Células	%Células	%Células	%		
Sin inmunodepresión	≥1500	(≥25)	≥1.000	(≥25)		≥500
Inmunodepresión moderada	750-1.499	(15-24)	500-999	(15-24)	200-499	(15-

	24)				
Inmunodepresión grave	<750 (<15)	(<15)	<500	(<15)	<200

Tabla III. Clasificación de la infección por el VIH en la edad pediátrica

Categorías inmunológicas	Categorías clínicas			
	Asintomática		Sintomatología	
		leve (A)	moderada (B)	grave (C)
Sin inmunodepresión	N1	A1	B1	C1
Inmunodepresión moderada	N2	A2	B2	C2
Inmunodepresión severa	N3	A3	B3	C3

### 3.6 Historia natural de la infección VIH perinatal

La historia natural de la infección VIH en los niños depende en gran medida de la instauración y efectividad del tratamiento antirretroviral. Los dos acontecimientos que más impacto han tenido en esta historia natural son, por un lado, la disponibilidad y uso de antirretrovirales, particularmente regímenes que contienen inhibidores de la proteasa, TARGA y, por otro, el inicio precoz del tratamiento antirretroviral.<sup>1, 14, 20, 21</sup>

Evolución en los niños no tratados. Los niños infectados por el VIH mediante transmisión vertical, sin tratamiento, suelen tener una forma bimodal de presentación y evolución de la enfermedad, posiblemente relacionada con el momento en el que se infectaron (intraútero, intraparto o posparto). Actualmente por los protocolos establecidos es improbable que un paciente no tenga acceso al recurso terapéutico.

Sin tratamiento, la historia natural de la infección VIH se caracteriza por una inmunosupresión progresiva causada por una depleción de linfocitos CD4+ inducida por el VIH, la cual predispone al paciente a padecer infecciones oportunistas y tumores de alto grado de malignidad. La mayoría de estos niños progresan a SIDA y fallecen antes de los 5 años de edad.

Entre los niños infectados por VIH verticalmente, existe una considerable variabilidad en cuanto a manifestaciones clínicas, progresión de la enfermedad, inmunosupresión y mortalidad, habiéndose descrito dos patrones clínicos y de progresión en niños no tratados:

1. Forma de comienzo lentamente progresivo: es la forma más frecuente de presentación del VIH transmitido verticalmente y ocurre en aproximadamente el 80% de los enfermos pediátricos infectados. El sistema inmunológico de estos pacientes es capaz de iniciar una respuesta inmune eficaz contra el VIH que les protege durante varios años.

Los niños suelen presentar signos inespecíficos de infección en los primeros 12 meses de vida; tras este periodo, suelen quedar asintomáticos durante 2- 5 años. A partir de entonces, se produce un deterioro inmunológico progresivo que los predispone a las infecciones oportunistas clásicamente descritas.

Dentro de este grupo, se incluye un pequeño número de pacientes (11%) denominados “progresores lentos”, referido a pacientes que han superado los 8 años de edad, están clínicamente asintomáticos e inmunológicamente competentes. Sin tratamiento, el tiempo medio en el que desarrollan SIDA es de 5 años y fallecen entre los 6-9 años.

2. Forma de comienzo precoz: entre un 26-38% de los niños infectados por el VIH debuta con sintomatología grave durante los primeros meses de vida. El 80% de ellos fallecen antes de los dos años de vida.

El cuadro clínico se caracteriza por infecciones oportunistas e infecciones bacterianas graves recurrentes, encefalopatía progresiva, retraso del desarrollo psicomotor y microcefalia. Estos pacientes presentan una supervivencia menor al 10% a los 5 años de evolución de la enfermedad. Se postula que esos niños han adquirido la infección intraútero; el VIH atacaría al timo y al sistema inmune, aún muy inmaduro, favoreciendo el desarrollo de infecciones graves en los primeros meses de vida.<sup>20, 21</sup>

### 3.7 Evolución en los niños con TARGA

El tratamiento del VIH con TARGA no erradica al virus del organismo, por tanto, no cura la infección, pero detiene y revierte la inmunodeficiencia progresiva que caracteriza a la infección VIH, convirtiéndola en una enfermedad crónica.

Desde la descripción de los primeros casos de SIDA hace más de 30 años, la morbilidad y la mortalidad asociadas a SIDA se ha reducido notablemente; de tal manera que, la infección por VIH es considerada, hoy, una enfermedad crónica. Al principio de la epidemia, la única opción terapéutica disponible era optimizar el manejo de las IO; posteriormente, con la aparición paulatina de los distintos antirretrovirales, los pacientes fueron sometidos a regímenes de mono terapia y biterapia con los que se obtenían beneficios muy transitorios. Fue en la década de los 90 cuando se produjo una auténtica revolución en el manejo de los pacientes infectados por VIH con el advenimiento de la terapia TARGA.

Esta modalidad de tratamiento, que combina tres o más fármacos antirretrovirales, actuando en distintas dianas del ciclo biológico del VIH, induce una marcada y sostenida reducción de la replicación vírica, que se refleja en la supresión de la viremia a las pocas semanas de iniciar el tratamiento y en la restauración parcial del sistema inmune, con incremento precoz del número de T-CD4+ circulantes. Esta mejoría inmunológica secundaria a la TARGA muy pronto mostró un descenso de la tasa de progresión a SIDA y aumento de la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, la TARGA no está exenta de inconvenientes y, pese a su alta potencia, existe consenso general de que el virus no puede ser erradicado del organismo, aun después de años de tratamiento con viremia indetectable; por lo que, actualmente, se recomienda que el tratamiento debe ser continuado durante toda la vida. Esta idea de “tratamiento de por vida” con frecuencia se hace insostenible, sobre todo en los niños y adolescentes, en quienes no resulta fácil asegurar una adherencia adecuada durante tan largo periodo de tiempo. Esta falta de cumplimiento terapéutico, con frecuencia agravado por la falta de fármacos con formas de presentación adecuadas a niños pequeños e incluso, desconocimiento de las posologías exactas de estos fármacos en este grupo de pacientes, ha contribuido al fracaso virológico y a la aparición de cepas VIH multirresistentes.<sup>14,20</sup>

La tabla IV muestra los fármacos antirretrovirales actualmente disponibles y la tabla V las indicaciones para iniciar la terapia antirretroviral en los niños.<sup>17- 21</sup>

Tabla IV. Fármacos antirretrovirales disponibles

#### 1. Inhibidores de la retrotranscriptasa inversa:

##### A. Análogos de nucleósidos/nucleótidos (NRTIs/NtRTIs)

- Abacavir (ZIAGÉN®)\*
- Abacavir/Lamivudina (EPZICOM®)
- Abacavir/Lamivudina/Zidovudina (TRIZIVIR®)
- Didanosine (ddi, VIDEX®)\*
- Emtracitabina (ENTRIVA®)\*
- Emtracitabina/tenofovir (TRUVADA®)

- Lamivudina (3TC, EPIVIR®, EPIVIR HBV®)\*
- Lamivudina/Zidovudina (COMBIVIR®)
- Estavudina (d4T, ZERIT®)\*
- Tenofovir (TDF, VIREAD®)
- Zidovudina (ZDV, ZAT, RETROVIR®)\*

#### B. No análogos de nucleósidos (NNRTIs)

- Etravirina (TMC-125, INTELENCE®)
- Efavirenz (DMP-266; EFV, SUSTIVA®)
- Nevirapina (NVP, VIRAMUNE®)\*
- Delavirdina (DLV, RESCRIPTOR®)
- Rilpivirina (RPV, EDURANT®)

#### 2. Inhibidores de la proteasa:

- Atazanavir (ATV, REYATAZ®)
- Darunavir (TMC 114, PREZISTA®)
- Fosamprenavir (f-APV, LEXIVA®)\*
- Indinavir (IDV, CRIXIVAN®)
- Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®, ABT 378, LPV/RTV)
- Nelfinavir (NFV, VIRACEPT®)\*
- Ritonavir (RTV, NORVIR®)\*
- Saquinavir (SQV, INVIRASE®, FORTOVASE®)
- Tipranavir (Aptivus®, TPV)

#### 3. Inhibidores de la fusión:

- Enfuvirtide (FUZEON®, T-20)
- Maraviroc (UK-427, CELESENTRI®)

#### 4. Inhibidores de la integrasa:

- Dolutegravir (DTG, TIVICAY®)
- Raltegravir (RAL, ISENTRESS®)

(\*). Disponibles en formulaciones pediátricas.

Tabla V. Recomendaciones para iniciar la terapia antirretroviral en niños no tratados previamente e infectados por el VIH

- La terapia ARV debe iniciarse en todos los niños con SIDA o sintomatología importante (categorías clínicas C o la mayoría de las condiciones de la categoría B).
- La terapia ARV debe iniciarse en todos los niños < de 12 meses independientemente de su situación clínica, porcentaje de CD4+ o carga viral.
- La terapia ARV debe iniciarse en los niños infectados por VIH ≥1 año de edad asintomáticos o con síntomas leves y los siguientes valores de CD4+:
  - Entre 1 y 3 años de edad: Recuento de CD4+ <1.000 cel/mm<sup>3</sup> o porcentaje de CD4+ <25%.
  - Entre 3 y 5 años de edad: Recuento de CD4+ <750 cel/mm<sup>3</sup> o porcentaje de CD4+ <25%.
  - Mayores de 5 años: Recuento de CD4+ <350 cel/mm<sup>3</sup>. Recuento de CD4+ entre 350-500 cel/mm<sup>3</sup>.
- La terapia ARV debe ser considerada en niños infectados por VIH de >1 año de edad, asintomáticos o con síntomas leves, con los siguientes recuentos de CD4+:
  - Entre 1 y 3 años de edad: Recuento de CD4+ ≥1.000 cel/mm<sup>3</sup> o porcentaje de CD4+ ≥25%.
  - Entre 3 y 5 años de edad: Recuento de CD4+ ≥750 cel/mm<sup>3</sup> o porcentaje de CD4+ ≥25%.
  - Mayores de 5 años: Recuento de CD4+ >500 cel/mm<sup>3</sup>.
- En niños con recomendaciones de bajo nivel de evidencia para iniciar la terapia (Nivel B), una carga viral >100.000 copias/ml, sugiere una buena evidencia para iniciar la terapia antirretroviral.

– La adherencia debe ser considerada y discutida con los padres o tutores antes de iniciar la terapia antirretroviral. Los pacientes y/o sus padres o tutores pueden elegir posponer la terapia y, según los casos, el profesional también puede posponer la terapia basado en aspectos clínicos y/o psicológicos.

<i>Edad</i>	<i>Criterios</i>	<i>Recomendaciones</i>
<12 meses	– Independientemente de situación clínica, inmunológica o carga viral	Tratar
1-<5 años	– SIDA o sintomatología relacionada.	Tratar
	– CD4 <25%, independientemente de síntomas, o carga viral <sup>2</sup>	Tratar
	– Asintomáticos o síntomas leves y - CD4 ≥25% y - RNA VIH ≥100.000 copias/ml	Considerar
	– Asintomáticos o síntomas leves y - CD4 >25% y - RNA VIH <100.000 copias/ml	Diferir
>5 años	– SIDA o sintomatología relacionada	Tratar
	– CD4 <350 cel/mm <sup>3</sup>	Tratar
	– Asintomáticos o síntomas leves y - CD4 ≥350 cel/mm <sup>3</sup> y - RNA VIH ≥100.000 copias/ml	Considerar
	– Asintomáticos o síntomas leves y - CD4 ≥350 cel/mm <sup>3</sup> - RNA VIH <100.000 copias/ml	Diferir

*1Categorías clínicas B y C de los CDC (excepto para las siguientes condiciones de categoría B: único episodio de infección bacteriana grave o neumonitis intersticial linfoide). 2Los datos en los que se basan estas recomendaciones son más consistentes para porcentajes de CD4 <20% que para porcentajes de CD4 entre 20-24%. 3Categorías A y N de los CDC o siguientes condiciones de categoría B: único episodio de infección bacteriana grave o neumonitis intersticial linfoide. 4Los datos clínicos y de laboratorio deben ser evaluados cada 3-4 meses; 5Los datos en los que se basan estas recomendaciones son más consistentes para cifras de CD4 <200 que para cifras de CD4 entre 200-350 cel/ml.*

### 3.8 NEFROPATÍA EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

La etiología de la nefropatía en los pacientes infectados por VIH-1 es muy diversa con una prevalencia estimada entre 5 hasta 30% en adultos.<sup>12</sup> En población pediátrica VIH positiva de Estados Unidos de América, se ha reportado afección renal en un 2-15 % de los pacientes.<sup>22</sup>

Puede estar directamente relacionada con la propia infección, como la nefropatía asociada a VIH (HIVAN), las glomerulonefritis por inmunocomplejos o la microangiopatía trombótica; también puede estar provocada por infecciones oportunistas o por el tratamiento las mismas; o generarse por el propio tratamiento antirretroviral. Así mismo, esta nefropatía puede estar relacionada con las comorbilidades concomitantes a la infección por VIH, como diabetes mellitus (DM),

hipertensión arterial (HTA), y la coinfección con el virus de hepatitis C (VHC), virus de hepatitis B (VHB) y sífilis.<sup>8, 23, 24</sup>

Las alteraciones renales se presentan por diferentes factores que influyen directa o indirectamente en la patogenia del daño renal asociado al SIDA. Estas alteraciones se manifiestan principalmente por:

- a) Alteraciones electrolíticas y del metabolismo ácido-base, ocasionadas a su vez por diarrea, infecciones de repetición, desnutrición y uso de medicamentos nefrotóxicos;
- b) Insuficiencia renal aguda o crónica asociada a factores desencadenantes como la deshidratación con hipovolemia e isquemia renal consecutiva, así como por el uso de antibióticos o antimicóticos nefrotóxicos;
- c) Síndrome nefrótico, lesiones glomerulares y túbulo intersticiales diversas, que aunadas a las manifestaciones clínicas se les conoce como nefropatía del SIDA, la cual tiene la capacidad de progresar a uremia terminal.<sup>8, 25-27</sup>

A continuación se revisan los aspectos más relevantes de las nefropatías que deben considerarse en todo paciente infectado por VIH-1 que presente alteraciones renales.

### **3.8.1 Nefropatía asociada al VIH (HIVAN)**

Es la nefropatía por excelencia de la infección por VIH-1, causada por la infección directa y la expresión génica viral en el tejido renal. Su incidencia depende, en gran manera, de la situación geográfica y de las características raciales de la población estudiada; sobre todo, de la proporción de individuos de raza negra, en la que se manifiesta de forma predominante. En Estados Unidos se ha convertido en la tercera causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal en afroamericanos de 20 a 64 años, y representa aproximadamente el 10% de todos los nuevos casos de insuficiencia renal crónica terminal.

La patogenia de la nefropatía por VIH, involucra varios factores:

Susceptibilidad genética del huésped: La fuerte asociación entre la nefropatía asociada a VIH y la raza negra indica que los factores genéticos del huésped son importantes. Se han detectado polimorfismos de un solo nucleótido en el gen APOL1 (en el cromosoma 22, que codifica a la apolipoproteína L1), que se encuentran fuertemente asociados a mayor riesgo de nefropatía asociada a VIH, así como también a glomeruloesclerosis focal y segmentaria idiopática.<sup>8, 25, 26</sup>

Infección de las células epiteliales renales por VIH y expresión de genes virales dentro de las células infectadas: El virus infecta directamente a las células epiteliales glomerulares y tubulares en humanos con nefropatía asociada a VIH, observándose in vitro la expresión de proteínas virales en estas células que inducen indiferenciación y proliferación de las células epiteliales glomerulares y disfunción de citoquinesis en células epiteliales tubulares. Algunas proteínas accesorias virales como lo son Vpr y Nef, pueden dañar a las células renales y provocar enfermedad, de manera independiente a la infección directa.<sup>27, 28</sup>

Su presencia en individuos de raza blanca es poco frecuente. Clásicamente, su clínica incluye proteinuria importante con síndrome nefrótico, insuficiencia renal de rápida progresión, riñones grandes e hiperecogénicos en la ecografía y, habitualmente, sin hematuria, edema ni hipertensión. Se suele presentar en fases avanzadas de la infección por VIH-1 no controlada o no tratada, con viremias elevadas y recuentos bajos de linfocitos CD4+, aunque se han descrito casos de presentación temprana durante la primoinfección.<sup>28, 29</sup>

El sustrato histológico es muy característico, aunque no patognomónico. Se observa una glomeruloesclerosis segmentaria y focal, de tipo colapsante (predominio en adultos) con una cierta expansión mesangial y marcada proliferación e hipertrofia de las células epiteliales glomerulares, que pueden englobar el ovillo retraído simulando semilunas. Está en discusión la procedencia podocitaria o parietal de estas células epiteliales glomerulares. Simultáneamente

aparece también una llamativa afección túbulo intersticial con dilatación tubular microquística, con las luces dilatadas rellenas de material eosinofílico proteináceo, infiltrado mononuclear intersticial y fibrosis. La inmunofluorescencia suele ser positiva para IgM y C3 en paredes capilares con patrón granular o amorfo y distribución segmentaria.<sup>22,26, 30</sup> En pediatría clásicamente se encuentran hallazgos compatibles con glomeruloesclerosis focal y segmentaria que puede estar acompañada o no de hiperplasia mesangial, combinada con dilatación tubular microquística (lo que contribuye al incremento en el tamaño renal) e inflamación intersticial.<sup>22</sup>

A pesar de una presentación clínica muy sugestiva, si la situación del paciente lo permite, debe realizarse una biopsia renal, la que, además de confirmar el diagnóstico, aportará información sobre el pronóstico de la afección renal.<sup>8, 30, 31</sup> Se ha encontrado hallazgos histopatológicos compatibles con otras patologías renales hasta en aproximadamente el 50% de los pacientes pediátricos VIH positivos que presentan proteinuria significativa y/o elevación de azoados, a quienes se les realiza biopsia renal.<sup>22</sup>

Desafortunadamente se desconoce la prevalencia de HIVAN en pediatría ya que la biopsia renal no se realiza de rutina en todos los niños con VIH y proteinuria. A inicios de la epidemia, en base a criterios histológicos y clínicos, se reportó una prevalencia de HIVAN en pediatría del 10-15%, en población afroamericana en su mayoría (95%).<sup>2</sup>

En el pasado se utilizó el criterio clínico para el diagnóstico de HIVAN en niños: 1-proteinuria persistente (definida por proteinuria cualitativa de 1+ o más, o relación proteínas/creatinina mayor de 0.1 durante más de dos meses en ausencia de infecciones), 2-sedimento urinario anormal, 3- riñones aumentados de tamaño, hiperecogénicos, en ultrasonografía renal, al menos en dos estudios tomados con dos meses de diferencia, 4-raza negra con historia clínica compatible con HIVAN.

Los siguientes hallazgos clínicos sugerían presencia de otra patología renal: 1- hematuria macroscópica, 2-hematuria microscópica con o sin proteinuria, 3- elevación de azoados, 4- hematuria y/o proteinuria en niño caucásico o hispanico infectado por VIH.<sup>2, 32, 33</sup>

Se han sugerido como factores protectores de HIVAN un conteo celular > 200 células/mm<sup>3</sup> y tasas de filtrado glomerular altas; y como factores predisponentes edad joven de presentación y deterioro de la función renal. Hasta el 33% de los pacientes con sospecha de HIVAN, basados en presentación clínica con proteinuria en rango nefrótico, y cuentas de CD4 <200 células/mm<sup>3</sup>, presentan un diagnóstico histológico diferente a nefropatía asociada a infección por VIH. Lo cual reitera la importancia de la biopsia renal en todo paciente con infección por VIH y deterioro de la función renal o proteinuria inexplicable.<sup>34, 35</sup>

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda realizar evaluación semestral con niveles séricos de nitrógeno ureico, creatinina, examen químico y microscópico de orina, estudio para proteinuria y además, biopsia renal a pacientes con proteinuria, deterioro de la función renal, insuficiencia renal aguda de etiología no precisada y síndrome nefrítico. Sugiere además, evaluar la necesidad de efectuar biopsia en pacientes con recuentos bajos de CD4 y carga viral elevada.<sup>36</sup>

En cuanto al tratamiento de la HIVAN, a pesar de la falta de estudios prospectivos y aleatorizados que apoyen una determinada pauta frente a otra, datos circunstanciales repetidos en la literatura médica respaldan la idea de que la TARGA debe formar parte de la primera línea de actuación.<sup>37, 38, 39</sup>

En la era pre-TARGA, la HIVAN se presentaba como una nefropatía con una progresión inevitable hacia la insuficiencia renal terminal en 6 a 12 meses. Tras la extensión del uso del TARGA, en los pacientes con infección por VIH-1, la evolución hacia la insuficiencia renal terminal en esta entidad se ha reducido significativamente. Además, la utilización del TARGA reduce en aproximadamente

un 60% el riesgo de presentar HIVAN, mientras que su incidencia en pacientes tratados con TARGA con buena respuesta y que no han desarrollado SIDA es muy baja.<sup>37, 38</sup>

En la actualidad, la presencia de HIVAN por si sola es una indicación absoluta para iniciar TARGA, cuyo uso se ha asociado con remisión clínica e histológica.<sup>18, 21, 39</sup> Como medidas alternativas o coadyuvantes se ha recomendado el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o con antagonistas del receptor de la angiotensina-II (ARA-II), que parecen retrasar la evolución de la nefropatía siempre que esta no esté muy avanzada. El tratamiento con esteroides ha mostrado resultados dispares, y su indicación es discutida ante la falta de estudios prospectivos aleatorizados que aseguren su utilidad. Debido a esto, no se recomienda rutinariamente el uso de terapia con glucocorticoides para el tratamiento de esta entidad; sin embargo, se puede considerar su uso en pacientes con progresión rápida de la enfermedad aun sobre terapia antirretroviral adecuada e inhibición del sistema renina-angiotensina. Un estudio pequeño no controlado en niños, mostró mejoría en proteinuria con ciclosporina, sin embargo no hay estudios con otras terapias inmunosupresoras en adultos.<sup>37, 38, 39</sup>

El pronóstico de los pacientes con nefropatía asociada a VIH es malo, aun en aquellos tratados con terapia antirretroviral. La mayoría de los pacientes progresaran hasta La enfermedad renal terminal.<sup>40</sup>

### **3.8.2 Glomerulonefritis por complejos inmunes asociada a infección por VIH**

Al contrario de lo que sucede con la HIVAN, la glomerulonefritis por depósitos de inmunocomplejos, en general, no tiene una clara predilección racial y aparece también en individuos de raza blanca y asiáticos, lo que provoca que esta glomerulopatía sea la más predominante en los pacientes infectados por VIH-1 en España.

También en contraposición con la HIVAN, estas nefropatías suelen aparecer en estadios estables de la infección por VIH-1, con buenos recuentos de linfocitos CD4+. Se asocian frecuentemente a la infección por VHB y VHC, aunque la reacción inmune provocada por el mismo VIH-1 puede ser la causa primaria.<sup>8, 22, 26</sup>

Estas glomerulopatías se desarrollan a partir de un estímulo antigénico continuado por la persistencia en el organismo del VIH-1 u otros patógenos, como el VHC, y de una respuesta inmune mantenida con la constante formación de inmunocomplejos, que pueden depositarse en las estructuras glomerulares y desencadenar el proceso inflamatorio local. Las principales glomerulonefritis en este grupo son la glomerulonefritis membranoproliferativa, asociada o no a VHC, la nefropatía por depósitos mesangiales de IgA y la glomerulonefritis por inmunocomplejos similar al lupus. También se han descrito en esta población la glomerulopatía membranosa, la glomerulonefritis postinfecciosa y la glomerulopatía fibrilar e inmunotactoide. Su presentación clínica y evolución diferirá lógicamente según el sustrato histológico subyacente.<sup>25</sup>

La glomerulonefritis membranoproliferativa frecuentemente aparece en individuos coinfectados por VHC, y puede aparecer aislada o en el contexto de crioglobulinemia junto con clínica sistémica de purpura, artralgias y neuropatía periférica. Su expresión clínica renal suele incluir proteinuria frecuentemente de rango nefrótico, micro hematuria e insuficiencia renal en grado variable, y en un determinado porcentaje de casos, acompañarse de descenso del complemento sérico y presencia de crioglobulinas circulantes. Cabe remarcar su interés si se tiene en cuenta que la infección por VIH-1-VHC aparece en un tercio de los pacientes con infección por VIH-1, y que la evolución de esta nefropatía es más agresiva en el paciente coinfectado, con una mayor tasa de evolución a insuficiencia renal terminal.<sup>8, 22, 26</sup>

Su tratamiento es controvertido, con escasa experiencia al respecto en pacientes con infección por VIH-1; aunque parece apropiado un abordaje general, como en cualquier otra glomerulonefritis, con el control de la retención hidrosalina, el tratamiento de la dislipidemia y el control de la

presión arterial con el bloqueo del eje renina-angiotensina, junto con el tratamiento de la causa subyacente, que en el caso de la infección por VHC pasaría por el tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina ajustada por peso y función renal.<sup>25, 38, 39</sup>

La glomerulonefritis por inmunocomplejos similar al lupus se define como una glomerulopatía con características histológicas, inmunohistológicas y ultra estructurales similares a la nefropatía lúpica proliferativa, focal o difusa, con depósitos subepiteliales y mesangiales de todas las inmunoglobulinas (Ig) y los factores del complemento, incluyendo IgG, IgA, IgM, C3 y C1q, sin evidencia clínica ni serológica de lupus eritematoso sistémico.

Su presentación clínica suele ser en forma de proteinuria, habitualmente de rango nefrótico, sedimento activo e insuficiencia renal, que puede llegar a ser progresiva. No existe un tratamiento eficaz: ya se ha ensayado tratamiento con IECA e inmunosupresores con resultados poco prometedores, y se ha observado que el tratamiento ARV y el control de la replicación viral no modifica la historia natural de la enfermedad. El pronóstico de la función renal es malo.<sup>37, 38</sup>

Se considera que la glomerulonefritis proliferativa mesangial por depósitos de IgA esta mediada por la reacción inmune contra los péptidos del VIH. Clínicamente, se manifiesta como hematuria asociada a diversos grados de proteinuria e insuficiencia renal, y frecuentemente con HTA que puede llegar a ser grave. Suele tener un curso más benigno que el resto de las glomerulopatías y requerir principalmente el control ajustado de la presión arterial con IECA, tal como está indicado en toda nefropatía crónica proteinúrica. Debe considerarse que, en determinados pacientes, pueden coexistir lesiones de HIVAN junto con otras lesiones glomerulares por depósitos de inmunocomplejos.<sup>2, 8, 25,26</sup>

### **3.8.3 Nefropatías con lesión vascular**

Las lesiones de microangiopatía trombótica, que se engloban en las entidades definidas como síndrome hemolítico-urémico (SHU) o purpura trombótica trombocitopénica (PTT), pueden aparecer en el paciente con infección por VIH-1 con una incidencia variable según las series, y afectan principalmente a los individuos de raza blanca. Se considera que las proteínas virales participan en su patogenia provocando una disfunción endotelial que desencadena la cascada microtrombótica que define esta entidad y que conlleva un peor pronóstico en los pacientes con infección por VIH-1 con respecto a los casos de microangiopatías trombóticas idiopáticas. Clínicamente se presenta como una anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia, insuficiencia renal con micro hematuria y proteinuria habitualmente moderada. Pueden aparecer fiebre y alteraciones neurológicas. Cuando predomina la expresión de la insuficiencia renal se suele hablar de SHU, mientras que cuando aparecen alteraciones neurológicas o extra renales, incluso sin disfunción renal, se prefiere utilizar el término de PTT; aunque esta clasificación clínica, sometida frecuentemente a superposiciones, actualmente está en revisión. Suelen presentar HTA que puede ser grave, incluso con manifestaciones de HTA maligna, situación en la que es difícil valorar si la lesión de la microangiopatía trombótica es causa o consecuencia de la misma malignización de la HTA.<sup>8, 25,26</sup>

Si la trombocitopenia y la situación clínica del paciente lo permiten, es aconsejable realizar una biopsia renal, que aportará mayor información del grado de lesión renal, del pronóstico e, incluso, de la existencia de otra glomerulopatía subyacente. Las opciones terapéuticas se basan en la práctica de plasmaféresis, infusión de plasma fresco, observándose un peor pronóstico que en los casos de microangiopatía trombótica idiopática, con frecuentes recidivas para lo cual podría considerarse la administración de eculizumab. El uso de antiagregantes plaquetarios, esteroides e Inmunoglobulina carece de evidencias sólidas para poder recomendarse.<sup>38, 39</sup>

### **3.8.4 Nefropatías con disfunción tubular**

Se debe considerar la posible afección tubular o túbulo intersticial ante cualquier paciente infectado por VIH-1 que presente alteración de la función renal, progresiva o no (siempre que se hubieran excluido causas prerrenales u obstructivas), y que conserve la diuresis, con o sin proteinuria leve-moderada (habitualmente menor de 2g/día, de origen tubular), con un sedimento normal o con leucocituria estéril, o trastornos electrolíticos acompañantes, como hipofosfatemia, hipocalcemia o acidosis metabólica.<sup>(8)</sup>

Aunque este primer enfoque es válido, el concepto “afección túbulo intersticial” es demasiado genérico para abarcarlo en su conjunto. El espectro de lesión es amplio, y puede ir desde defectos aislados en el túbulo proximal hasta necrosis tubular grave con fracaso renal. El contexto clínico subyacente del paciente es primordial, así como es importante una revisión en profundidad de los fármacos que recibe o ha recibido, tanto ARV como para el tratamiento de procesos intercurrentes.<sup>25</sup>

La presencia de necrosis tubular aguda debe considerarse ante un fracaso renal agudo progresivo habitualmente o con acúmulo sanguíneo de pigmentos por hiperbilirrubinemia grave o rhabdomiólisis, o que haya recibido alguno de los fármacos potencialmente implicados (aminoglucósidos, trimetoprima-sulfametoxazol, pentamidina, anfotericina B, foscarnet, cidofovir o tenofovir).<sup>26</sup>

La lesión isquémica o tóxica de las células tubulares provoca una apoptosis de estas con denudación de los túbulos, situación que puede recuperarse una vez desaparecido el factor precipitante tras días o semanas según el grado de lesión; con mejoría de la función renal y la función tubular.

La lesión túbulo intersticial puede deberse también a infiltración por células inflamatorias en relación con pielonefritis por patógenos, o por nefritis intersticial aguda habitualmente por reacción inmunoalérgica a fármacos, entre los que destacan diversos antibióticos (especialmente rifampicina), los antiinflamatorios no esteroideos y, de forma más infrecuente, algunos ARV (como abacavir, indinavir, atazanavir o efavirenz). El tratamiento específico de cada entidad deberá resolver el problema, mientras que en el caso de la nefritis intersticial aguda por fármacos, tras la retirada de estos, puede plantearse el tratamiento esteroideo si la disfunción renal es importante o si persiste en el tiempo más de 1-2 semanas, preferiblemente con previa realización de una biopsia renal para la confirmación diagnóstica y la valoración del daño en el tejido renal.<sup>26</sup>

Una lesión a considerar, aunque poco frecuente, es la nefropatía por cristales, que se presenta por el depósito masivo y la potencial obstrucción por cristales en la zona tubular tras el tratamiento con fármacos con baja solubilidad en la orina; sobre todo, ante elevadas concentraciones y determinados pH urinarios. Los fármacos implicados en los pacientes infectados por VIH-1 pueden ser la sulfadiazina, el foscarnet o altas dosis de aciclovir o indinavir, este último causante también de nefrolitiasis por acumulo de los mismos cristales excretados.<sup>8, 26</sup>

Cuando la lesión tubular no provoca apoptosis o pérdida de un número significativo de células tubulares, pueden manifestarse simplemente con defectos funcionales tubulares. Básicamente, estos defectos se centran en el túbulo proximal, zona donde tiene lugar la secreción de muchos de los fármacos administrados a estos pacientes.

La lesión del túbulo proximal provoca las manifestaciones del síndrome de Fanconi, que se caracteriza por fosfatemia e hipofosfatemia, glucosuria con normoglucemia, y proteinuria tubular, así como, de forma menos frecuente, por aumento de la concentración de creatinina, hipocalcemia e hipocalcemia, acidosis metabólica por pérdida de bicarbonato con anión-gap normal e hipouricemia por pérdida de ácido úrico.

Clínicamente, los pacientes pueden cursar asintomáticos o, puede manifestarse con astenia importante, polidipsia, poliuria, deshidratación y dolor óseo. Aunque en este tipo de pacientes la

lesión tubular proximal puede deberse a la posible presencia de paraproteínas en la orina en el contexto de síndrome linfoproliferativo, la principal causa suele ser farmacológica.<sup>25, 26</sup>

De los fármacos implicados cabe destacar, entre otros, el adefovir utilizado como tratamiento de la infección por VHB, el cidofovir como tratamiento de rescate de retinitis por citomegalovirus, o diversos ARV inhibidores de la transcriptasa inversa, como didanosina, lamivudina, estavudina y, sobre todo, tenofovir.

Las lesiones tubulares en otras zonas, como en el túbulo distal o colector, podrán traducirse en manifestaciones de acidosis tubular renal en mayor o menor grado y de diabetes insípida nefrogénica, respectivamente.<sup>8</sup>

### **3.8.5 Lesión renal aguda asociada a VIH**

Previo a la introducción de la terapia antirretroviral combinada, la lesión renal aguda en pacientes con VIH se asociaba frecuentemente a sepsis, depleción de volumen o toxicidad por medicamentos.<sup>2</sup> El desarrollo de lesión renal aguda incrementa la morbilidad y mortalidad en pacientes con infección por VIH.<sup>26</sup>

Los factores de riesgo para lesión renal aguda en pacientes con infección por VIH son similares a los de la población general. Dentro de estos factores se encuentran, edad avanzada, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica previa y enfermedad hepática aguda o crónica. Sin embargo, algunos factores de riesgo son específicos para VIH, como lo son pacientes recibiendo terapia antirretroviral y aquellos con enfermedad definitoria de SIDA. Otros predictores identificados incluyen cuenta baja de CD4 (< 200 células CD4/mm), carga viral alta (niveles de ARN viral >10,000 copias/ml) y co-infección con el virus de hepatitis C.

Las causas más comunes de lesión renal aguda en pacientes con infección por VIH, son similares a los pacientes sin la infección.<sup>8, 25, 26</sup>

Por otra parte, los pacientes con infección por VIH se encuentran en riesgo de nefrotoxicidad por antirretrovirales, así como de medicamentos usados para tratar infecciones oportunistas o de co-infección por virus de hepatitis.

Algunos de los medicamentos más frecuentemente implicados son los siguientes: *Inhibidores de proteasa*: Principalmente indinavir y atazanavir, asociados con cristaluria que puede llevar a lesión renal aguda.<sup>8</sup>

*Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)*: fármaco antirretroviral inhibidor de la transcriptasa reversa análogo nucleótido, que se ha asociado a lesión renal aguda, disfunción tubular proximal o la combinación de ambas. Se estima que el riesgo de toxicidad renal va del 2 al 10%. El nuevo fármaco, tenofovir alafenamida fumarato, disminuye significativamente el riesgo de enfermedad renal.<sup>25, 26</sup>

*Otros medicamentos*: La lesión renal aguda se ha asociado a otros fármacos antivirales como aciclovir, foscarnet y cidofovir, frecuentemente usados en el tratamiento de infecciones por virus del herpes simple o citomegalovirus. Por otro lado, se han asociado fármacos como el trimetoprim/sulfametoxazol (asociado a nefritis túbulo intersticial e hipercalemia) y pentamidina (asociado a lesión renal aguda por necrosis tubular aguda nefrotóxica), usados principalmente como tratamiento y profilaxis para infección de *Pneumocystis jirovecii*. Algunos otros fármacos interfieren en la secreción tubular de creatinina, por ende aumentan los niveles de la misma sin afectar el filtrado glomerular, como ejemplos tenemos cobicistat, dolutegravir.<sup>8, 25</sup>

Por último, la microangiopatía trombótica asociada al VIH se puede presentar con lesión renal aguda. Actualmente es una complicación rara de la infección por VIH. Puede resultar en enfermedad renal crónica en algunos pacientes con recuperación incompleta de la lesión aguda.<sup>26</sup>

### **3.8.6 Enfermedad renal crónica asociada a VIH**

La prevalencia de enfermedad renal crónica asociada a infección por VIH es variable de acuerdo a la población estudiada. Se proyecta que se incrementará la prevalencia y la incidencia de la enfermedad renal crónica terminal asociada a VIH, mientras la prevalencia de la infección se encuentre en incremento.

La ERC en sus diferentes estadios se relaciona de forma independiente con un mayor riesgo de muerte, desarrollo de enfermedades cardiovasculares y mayor número de ingresos hospitalarios.<sup>41,42</sup>

La prevalencia de ERC, en pacientes con infección por VIH-1, descrita en la cohorte EuroSIDA, que incluyó 4.474 pacientes, fue del 4,7% cuando se empleó la ecuación de modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD) para estimar el FG. Como era de esperar, esta cohorte europea incluyó mayoritariamente pacientes caucásicos; mientras que en estudios que incluyeron una mayor proporción de pacientes de raza negra, la prevalencia de insuficiencia renal fue del 15,5%.<sup>25</sup> Los factores que de forma más consistente se asociaron a ERC fueron una mayor edad, el grado de inmunodepresión, la raza negra, la coinfección por VHC y la presencia de enfermedades concomitantes como la hipertensión y la DM.

La etiología de la enfermedad renal crónica en pacientes con infección por VIH va desde trastornos independientes a VIH como: hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, y recuperación incompleta de episodio de lesión renal aguda; a trastornos asociados a VIH incluyendo la nefropatía asociada a VIH y enfermedad renal por complejos inmunes asociada a VIH. Por otro lado, estos pacientes se encuentran en riesgo de glomerulonefritis secundaria a coinfección por los virus de hepatitis B y C.<sup>41-43</sup>

La frecuencia de estas causas es variable dependiendo del nivel de desarrollo del área estudiada. De esta manera la HIVAN es la enfermedad dominante documentada hasta en 80% de muestras de biopsia renal en África sub-sahariana.

Es de esperar que al aumentar la esperanza de vida de los pacientes con infección por VIH-1 se incremente paralelamente la incidencia de ERC. Debido a que el deterioro de la función renal es clínicamente asintomático, solo mediante determinaciones analíticas apropiadas es posible evaluar y diagnosticar la presencia de nefropatía en estadios tempranos, y permitir así su adecuado control y tratamiento.<sup>8, 25, 41</sup>

Las tasas de supervivencia en pacientes con VIH en diálisis son similares a las tasas de pacientes sin infección por VIH. No hay evidencia que favorezca una modalidad de diálisis sobre otra. El trasplante renal es una opción viable para pacientes con nefropatía por VIH y enfermedad renal terminal en conjunto con la terapia antirretroviral combinada. Existe el riesgo de recurrencia de la nefropatía asociada a VIH en el injerto, además de que se ha asociado a una tasa alta de rechazo agudo (31% durante el primer año), tal vez debido a las interacciones entre los medicamentos inmunosupresores y la terapia antirretroviral. Sin embargo, el trasplante renal es una opción razonable en pacientes con VIH en adecuado control.<sup>8, 25, 41,43</sup>

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La nefropatía en paciente con infección por VIH es una complicación común, que va en incremento en los últimos años, generando nuevos retos diagnósticos y terapéuticos a los servicios de salud. La evolución clínica es invariablemente hacia enfermedad renal crónica, sin embargo, con el diagnóstico oportuno se puede retrasar la progresión.

En el Instituto Nacional de Pediatría se desconoce la frecuencia de esta complicación, pero a nivel internacional se ha estimado que la frecuencia de la nefropatía asociada a VIH/ SIDA en niños se encuentra entre el 3% y 15%, lo que ofrece un campo de investigación fructífero y de intervención diversa ya que hay factores de riesgo que se asocian a progresión de ésta enfermedad y características clínicas que se presentan al inicio de la misma condicionando un diagnóstico temprano, estrategias preventivas e intervención terapéutica oportuna.

#### **5. JUSTIFICACIÓN**

En el Instituto Nacional de Pediatría se desconoce la prevalencia de nefropatía asociada a VIH/SIDA, por lo que determinar la función renal y conocer los factores de riesgo de estos pacientes nos ofrece la oportunidad de desarrollar una intervención preventiva y diagnóstica que condicionará implementar programas de intervención temprana, optimizar los recursos de la institución, ofrecer un manejo integral a los pacientes de manera oportuna para evitar complicaciones y de esta manera mejorar la calidad de vida de estos pacientes, retrasando el manejo sustitutivo de la función renal que genere una alteración económica al paciente, la sociedad y al sistema de salud.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo General**

Describir la frecuencia de nefropatía en pacientes con diagnóstico de infección por VIH atendidos en el INP, enero 2008 a enero 2018.

### **6.2 Objetivos específicos**

- 1.-Describir la frecuencia de nefropatía asociada a infección por VIH.
- 2.-Describir el tipo alteración renal que presentan estos pacientes.

### **6.3 Objetivos secundarios**

- 1.-Describir la causa de la nefropatía.

## **7. HIPÓTESIS**

La frecuencia de nefropatía por VIH en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría es del 15%.

## 8. POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes pediátricos con infección por VIH.

### POBLACIÓN ELEGIBLE

Pacientes atendidos en el INP de enero 2008 a enero 2018.

## 9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

### 9.1 Criterios de inclusión

- Menores de 18 años.
- Cualquier género.

### 9.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de infección por VIH, en los que se observen alteraciones renales por causas distintas a la enfermedad por VIH.

### 9.3 Criterios de eliminación

- Pacientes en los que se pierda el seguimiento.
- Pacientes con datos incompletos en el expediente clínico.
- Pacientes que fallecen en presencia de sepsis, choque, o cualquier patología que pueda comprometer la función renal.

## 10. METODOLOGÍA

### **Diseño del Estudio:**

POR INTERVENCION -Observacional  
POR MUESTREO -No aleatorio  
POR ASIGNACION -No aleatorio  
POR COMPARACION DE ESTUDIO -Descriptivo  
POR SEGUIMIENTO DE ESTUDIO -Longitudinal  
POR DIRECCION DE SEGUIMIENTO -Retrospectivo  
POR FUENTE DE DATOS -Retrolectivo  
POR EVALUACION DE LOS DATOS -Abierto

**Descripción del estudio:** Se valoró la función renal y presencia de alteraciones renales a través de la medición de marcadores de daño renal como ser creatinina plasmática, sedimento urinario, proteinuria, ultrasonografía renal, alteraciones del estado ácido base y estimación de la filtración glomerular empleando la fórmula de Schwartz, en pacientes con diagnóstico de infección por VIH que cumplieron con los criterios de selección descritos en la sección correspondiente.

Las variables se registraron en 2 tiempos, el primero fue al momento en que encontró el abordaje de función renal más completo en el expediente clínico y el segundo fue la medición d creatinina sérica mas reciente registrada.

### **Técnicas y procedimientos para recolectar la información**

Se realizó una revisión del expediente en medio físico o electrónico de cada uno de los pacientes incluidos y posteriormente se recolectó datos en un formato previamente diseñado en Word versión 2011 el cual contempló las características de interés de la población en estudio (Anexo 1).

- Se garantizó la confidencialidad de la información.
- En el análisis y publicación de los datos no se hicieron reportes que violen la identidad del sujeto.

### **Tamaño del a muestra**

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de infección por VIH desde enero 2008 hasta enero 2018.

## 11. VARIABLES

<b>VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</b>			
<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Clasificación</b>	<b>Unidad de medición</b>
<b>Edad</b>	Tiempo en meses que han transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la entrevista.	Cuantitativa Continua	Años
<b>Sexo</b>	Género al que corresponde el individuo.	Cualitativa Nominal	1. Masculino 2. Femenino
<b>Talla</b>	Estatura de un individuo.	Cuantitativa continua	Centímetros
<b>Peso</b>	Medida de la masa de un cuerpo u objeto.	Cuantitativa continua	Kilogramos
<b>VARIABLES CLÍNICAS Y LABORATORIALES</b>			
<b>Categoría clínica de VIH según CDC</b>	Clasificación clínica realizada con el objeto de agrupar a los niños infectados por VIH en categorías que reflejen de manera más exacta sus manifestaciones clínicas y su pronóstico	Cualitativa ordinal	1. N 2. A 3. B 4. C
<b>Creatinina plasmática</b>	Compuesto orgánico generado a partir de la degradación de creatina, prueba simple e indicador más común de la función renal.	Cuantitativa Continua	mg/dl
<b>Cilindruria</b>	Presencia de formaciones microscópicas cilíndricas en sedimento urinario.	Cualitativa Nominal	1. Si 2. No
<b>Hematuria</b>	Presencia de más de 5 eritrocitos en sedimento urinario.	Cuantitativa Continua	Eritrocitos por campo

<b>Cristaluria</b>	Presencia de cristales en sedimento urinario.	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>Proteinuria</b>	Presencia excesiva de proteína en la orina.	Cuantitativa Continua	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Negativa (menor a 4mg/m<sup>2</sup>/h ó negativa en EGO)</li> <li>2. Significativa (4-40 mg/m<sup>2</sup>/h ó 1-3 cruces en EGO).</li> <li>3. Nefrótica (más de 40mg/m<sup>2</sup>/h ó más de 3 cruces en EGO).</li> </ol>
<b>Índice de filtrado glomerular (Formula de Schwartz)</b>	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo a través de los capilares glomerulares hacia la capsula de bowman. (ml/min/1.73m <sup>2</sup> ).	Cuantitativa Continua	ml/min/1.73m <sup>2</sup>
<b>Ecografía Renal y de vías urinarias</b>	Estudio de imagen en el que se utilizan ondas sonoras para obtener imágenes de los riñones, uréteres y vejiga.	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normal</li> <li>2. Anormal</li> </ol>
<b>pH</b>	Valor de pH medido en suero	Cuantitativa	Unidades
<b>Bicarbonato</b>	Valor de Bicarbonato medido en suero	Cuantitativa	mEq/L
<b>pCO2</b>	Valor de pCO2 medido en suero	Cuantitativa	mm/Hg
<b>Conteo CD4</b>	Recuento de linfocitos CD4 en sangre.	Cuantitativa Continua	Número de células CD4/mm <sup>3</sup>
<b>Carga viral</b>	Cantidad de copias de VIH por mililitro de sangre.	Cuantitativa Continua	Copias del ARN de VIH/ml
<b>Terapia Antirretroviral</b>	Uso de medicamentos contra el VIH para tratar dicha infección.	Cualitativa	
<b>Estado de inmunosupresión</b>	Inhibición de uno o más componentes del sistema inmunitario adaptativo o innato, en este caso secundario a VIH.	Cualitativo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sin inmunosupresión</li> <li>2. Inmunosupresión moderada</li> <li>3. Inmunosupresión severa</li> </ol>

## **12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó una descripción de las variables demográficas, clínicas y de laboratorio. En las variables cualitativas se utilizaron medidas de frecuencia absolutas y relativas, tablas y gráficas. En las variables cuantitativas se utilizó mediana, mínimo y máximo.

## **13. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Conforme al artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud el presente estudio corresponde a una investigación de riesgo mínimo, en la medida en que no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participarán en el estudio. Sin embargo, y basados en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos divulgados por la Asociación Médica Mundial mediante la declaración de Helsinki en el año 2008, se tuvieron en cuenta las siguientes consideraciones: 1. En el protocolo se formuló de manera clara la metodología del estudio y será puesto a consideración, y aprobación, del Grupo Académico del Instituto Nacional de Pediatría; 2. Los autores asumieron la obligación de publicar los resultados tanto positivos como negativos de la investigación, a mantener la exactitud de los datos y resultados; 3. Los investigadores adquirieron un compromiso de confidencialidad con el objetivo de proteger la intimidad de los sujetos del estudio y los datos se mantendrán resguardados por los investigadores del estudio; 4. El presente estudio no presenta en su génesis ni desarrollo ningún potencial conflicto de interés.

## **14. FINANCIACIÓN**

Este estudio se financió con recursos personales discriminados.

## **15. CONFLICTOS DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés para la realización de este trabajo de investigación.

## **16. FACTIBILIDAD**

Se cuenta con el personal capacitado para la realización del estudio. No se requieren gastos adicionales para el estudio, la papelería y equipo de cómputo, se financió por los investigadores.



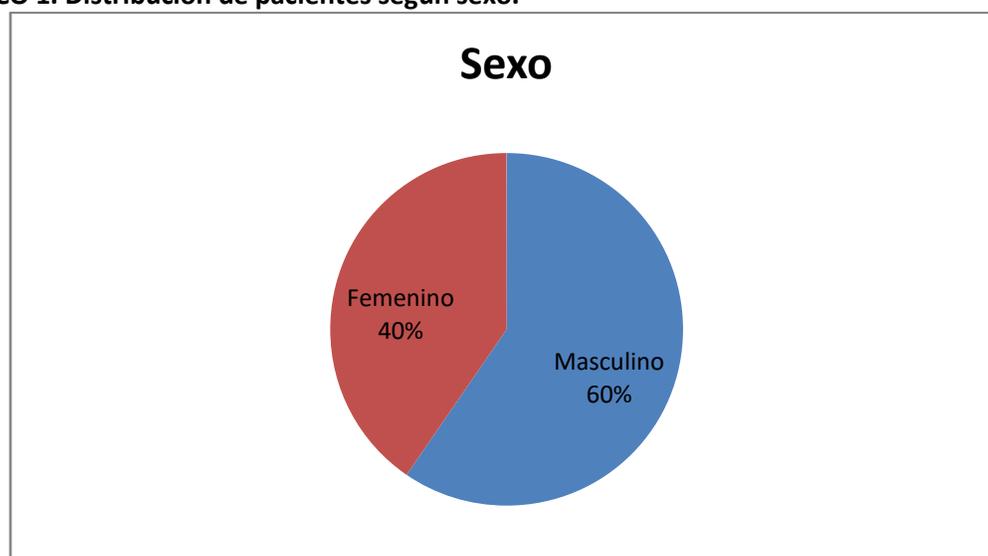
## 17. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL
Terminación Protocolo	■	■	■			
Sometimiento a Grupo Académico				■		
Recolección y tabulación de datos			■	■	■	
Interpretación de datos					■	■
Primera entrega						■
Correcciones						■
Entrega final						■

## 18. RESULTADOS

Se evaluó un total de 129 expedientes clínicos, de los cuales se eliminó 35 pacientes; 10 por abandono de seguimiento, 14 pacientes con datos incompletos en expediente clínico, 3 pacientes con diagnóstico no confirmado y 8 pacientes que fallecieron asociado a choque séptico. Se incluyeron un total 94 pacientes con seguimiento en Clínica de VIH entre Enero 2008 y Enero 2018, de los cuales 56 (60%) fueron del sexo masculino y 38 (40%) femenino. El diagnóstico de infección por VIH se realizó antes del primer año de vida en 33 pacientes (35%), y entre los 12 y 18 años de edad en 9 pacientes (9.5%).

**GRÁFICO 1. Distribución de pacientes según sexo.**



Se seleccionó el momento en el que se encontró el abordaje más completo para valorar función renal en los expedientes, encontrando en ese momento una mediana para la edad de 5 años. Se evaluó Índice de filtrado glomerular al momento de la toma de laboratorios, encontrando presencia de hiperfiltración en 52 pacientes (55.3%), y una TFG disminuida para la edad en ese momento, en 5 pacientes, siendo 3 menores de 1 año de edad, 1 paciente de 2 años y un paciente de 16 años. Se evaluó creatinina sérica control, tomando la última registrada en los expedientes, encontrando valores que oscilan entre 0.1 – 1 mg/dl, con mediana de 0.41 mg/dl. Se reporto toma de gasometría venosa únicamente en 32 pacientes.

**TABLA 1. Variables numéricas.**

Variable	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad al diagnóstico (años)	1	0.08	16
Edad al momento de la toma de laboratorios (años)	5	0.25	17
Creatinina sérica (mg/dl)	0.34	0.1	1.18
Bicarbonato sérico (mEq/L)	20.4	7	25
Conteo cd4 (células/mm <sup>3</sup> )	769.5	33.0	2760.0
Carga viral (copias de ARN VIH/ml)	249.5	0.0	1,700,000.0
Creatinina sérica control (mg/dl)	0.41	0.1	1.0

Al momento del registro de datos, el 60% de los pacientes se encontraron entre la categoría N y A de la clasificación clínica según el CDC, y 37 pacientes se encontraban en las categorías B y C, de los cuales solamente 3 se encontraron en el estadio más severo, siendo todos lactantes. En cuanto a situación inmunológica, el 41.7% presentaba algún grado de inmunosupresión, 18 de estos pacientes (19%) con inmunosupresión severa, de éstos, el 50% fueron lactantes.

**TABLA 2. Categorías clínica e inmunológica.**

Categoría clínica	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
N	14	14.9	14.9
A	42	44.7	59.6
B	35	37.2	96.9
C	3	3.2	100
<b>Categoría inmunológica</b>			
Sin inmunosupresión	51	54.3	54.3
Inmunosupresión moderada	25	26.6	80.9
Inmunosupresión severa	18	19.1	100

32 de los pacientes no tienen un examen de orina dentro de su valoración. De los 57 pacientes con examen de orina solicitado en algún momento de su evaluación, solamente 5 pacientes presentó cilindros en orina, considerándose como positiva la presencia de cilindros granulosos. El 24.5% (23 pacientes) presentó hematuria microscópica (definida como presencia de más de 5 eritrocitos en sedimento urinario), no se encontró hematuria macroscópica. De éstos pacientes, 12 presentaron hematuria monosintomática, 11 pacientes presentaron hematuria asociada a proteinuria. El 16% (15 pacientes) presentó proteinuria en examen general de orina o recolección de 24 horas, de éstos solamente 2 pacientes reportaron proteinuria en rango nefrótico, ambos asociado a hematuria. 8 de los pacientes que presentaron proteinuria, presentaba conteo de cd4 en menos de 500 células/mm<sup>3</sup>. Ningún paciente tiene control actual de examen general de orina o recolección urinaria de 24 horas.

Se realizó estudio de imagen (ultrasonido renal y de vías urinarias) en 14 pacientes, de éstos 3 se reportaron como anormal, el 100% con hiperecogenicidad, 2 pacientes presentaron tamaño renal aumentado según el índice de Hodson. No se encontró anomalía estructural en ninguno.

**TABLA 3. Datos de laboratorio y gabinete.**

Cilindruria	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Negativa	57	60.6	60.6
Positiva	5	5.4	66
No se realizó	32	34	100
<b>Hematuria</b>			
Negativa	39	41.5	47.8
Microscópica	23	24.5	66
No se realizó	32	34	100
<b>Proteinuria</b>			
Negativa	48	51.1	51.1
Significativa	13	13.8	64.9
Nefrótica	2	2.1	67
No se realizó	31	33	100

<b>Ultrasonido renal</b>			
Normal	11	11.7	11.7
Anormal	3	3.2	14.9
No se realizó	80	85.1	100

En cuanto a la terapia antirretroviral, 71 de los pacientes (75.5%) recibieron tratamiento con Zidovudina + lamivudina + Lopinavir/Ritonavir, al momento en que se recolectaron datos. El resto de los pacientes recibieron terapia con combinaciones entre abacavir, tenofovir, estavudina, emcitabina, Nevirapina, didanosina, efavirenz y Raltegravir.

## 19. DISCUSION

Con el advenimiento de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), la incidencia de infecciones oportunistas ha declinado substancialmente, y las enfermedades cardiovasculares, hepáticas y renales, han emergido como las principales causas de morbi-mortalidad en individuos con infección por el VIH.<sup>22,26</sup>

La nefropatía por VIH-1 presenta una prevalencia estimada entre 5 hasta 30% en adultos<sup>12</sup>, en niños de Estados Unidos de América, se ha reportado afección renal en un 2-15 % de los pacientes.<sup>22</sup> Si bien es cierto que el diagnóstico de la HIVAN se realiza con biopsia renal, hay signos de laboratorio que ayudan a sospecharla. En el pasado se utilizó el criterio clínico para el diagnóstico de HIVAN en niños: 1-proteinuria persistente (definida por proteinuria cualitativa de 1+ o más, o relación proteínas/creatinina mayor de 0.1 durante más de dos meses en ausencia de infecciones), 2-sedimento urinario anormal, 3- riñones aumentados de tamaño, hiperecogénicos, en ultrasonografía renal, al menos en dos estudios tomados con dos meses de diferencia.<sup>34, 35</sup>

En nuestro estudio encontramos que el 34 % de los pacientes no cuentan con un examen general de orina (ego) como parte de la valoración clínica, el 68% restante cuenta con al menos un ego, sin embargo ninguno tiene un ego actual (al menos 6 meses previo a la recolección de datos). Consideramos que la frecuencia de nefropatía por VIH podría encontrarse entre el 15 - 23% de los pacientes, ya que 23 pacientes presentaron hematuria microscópica, 11 pacientes con hematuria asociada a proteinuria. 15 pacientes presentaron proteinuria no significativa y solamente 2 pacientes reportaron proteinuria en rango nefrótico. Es importante el estudio de la hematuria ya que puede ser una de las formas de presentación de la nefropatía por IgA asociada a VIH<sup>10, 22, 16</sup>. Sin embargo ningún paciente con hematuria ha sido abordado.

La creatinina sérica actual, registradas todas en los 6 meses previos, se encuentra dentro de rango normal, sin embargo la elevación de azoados se presenta en etapas avanzadas de la enfermedad, así como al haber reducción de alrededor de un 50% de la función renal.

Varios estudios muestran que recuentos de CD4 bajos tienen mayor relación con NAVIH, sobre todo si hay co-existencia de proteinuria<sup>24, 31, 34</sup>. En nuestro estudio, de los 15 pacientes con proteinuria, 8 presentaban conteo de cd4 en menos de 500 células/mm<sup>3</sup>.

Se ha descrito, en pacientes portadores de HIVAN, riñones aumentados de tamaño para la talla o hiperecogénicos, lo que puede observarse en estadios tempranos o tardíos de la enfermedad<sup>22, 26</sup>. En nuestra serie, se realizó ultrasonido renal y de vías urinarias en 14 pacientes, de éstos 3 se reportaron como anormal, todos con hiperecogenicidad, 1 paciente con asimetría renal, 1 paciente con tamaño renal aumentado según el índice de Hodson, no sabemos si como una variante anatómica o como parte de una NAVIH no diagnosticada, pues los tres pacientes presentaron proteinuria y hematuria.

Los pacientes con infección por VIH se encuentran en riesgo de nefrotoxicidad por antirretrovirales, así como de medicamentos usados para tratar infecciones oportunistas o de coinfección. Algunos de los medicamentos más frecuentemente implicados son *Inhibidores de proteasa*: principalmente indinavir y atazanavir, asociados con cristaluria que puede llevar a lesión renal aguda.<sup>8, 40, 41</sup> No encontramos ninguna asociación entre los pacientes con probable nefropatía con la terapia antirretroviral recibida.

En la actualidad, no se cuenta con un tratamiento específico para la HIVAN, siendo por sí sola una indicación absoluta para iniciar TARGA, cuyo uso se ha asociado con remisión clínica e histológica, sin embargo hay medidas coadyuvantes (IECA o ARA-II) que parecen retrasar la evolución de la nefropatía siempre que esta no esté muy avanzada.<sup>18, 21, 39</sup>

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomienda realizar evaluación semestral con niveles séricos de nitrógeno ureico, creatinina, examen químico y microscópico de orina, estudio para proteinuria y además, biopsia renal a pacientes con proteinuria, deterioro de la función renal, insuficiencia renal aguda de etiología no precisada y síndrome nefrítico. Sugiere además, evaluar la necesidad de efectuar biopsia en pacientes con recuentos bajos de CD4 y carga viral elevada.<sup>36</sup> De nuestra serie, solamente 5 pacientes tenían valoración por el servicio de nefrología.

## 20. CONCLUSIONES

- Es probable que la frecuencia de HIVAN en nuestra población sea mayor que la identificada a nivel internacional, por lo que es necesaria la valoración y seguimiento por parte del servicio de Nefrología, de los pacientes que presenten alteración en sedimento del examen general de orina.
- El deterioro de la función renal es clínicamente asintomático, solo mediante determinaciones analíticas apropiadas es posible evaluar y diagnosticar la presencia de nefropatía en estadios tempranos, y permitir así su adecuado control y tratamiento.
- Se debe realizar un tamizaje como protocolo institucional, para detección oportuna de enfermedad renal a todos los pacientes con infección por VIH, así como valorar la toma de biopsia renal a aquellos con exámenes alterados para determinar la incidencia de HIVAN en nuestros pacientes, ya que su manejo oportuno puede retrasar la progresión del daño renal.

## 21. BIBLIOGRAFIA

1. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Harrison Principios de Medicina Interna, EUA; The McGraw-Hill; 18a. ed, Vol 2, 2012; capitulo182, 1513- 40.
2. Ray PE, Xu L, Rakusan T, Liu XH , A 20-year history of childhood HIV-associated nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2004, 19:1075– 92.
3. Ray PE, HIV-associated nephropathy: a diagnosis in evolution; *Nephrol Dial Transplant.* 2012, 27: 3969– 72.
4. Wyatt C, Klotman PE, and D’Agati VD, HIV-Associated Nephropathy: Clinical Presentation, Pathology, and Epidemiology in the Era of Antiretroviral Therapy; *Semin Nephrol.* 2008; 28(6): 513– 22.
5. Ray PE, Taking a hard look at the pathogenesis of childhood HIV-associated nephropathy; *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 2109–2119.
6. Zambrano P, Chávez A, Chaparro X, Castañeda H, Rakela S, Renal compromise in HIV/AIDS in patients attended at a Chilean children hospital; *Rev Chil Infect.* 2009; 26 (1): 21-25.
7. Nandí ME, Avila C, Tratamiento antirretroviral en pacientes pediátricos con infección por VIH/SIDA ; *Enfermedades Infecciosas y Microbiología.* 2002; 22: 182-191.
8. Domingo P, Knobel H, Gutierrez F, Barril G y Fulladosa X, Evaluación y tratamiento de la nefropatía en el paciente con infección por VIH-1. Una revisión práctica; *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(3):185– 98.
9. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39:S1–S266.
10. Macroft A., The difficulties of classifying renal disease in HIV-infected patients. *HIV medicine,* 2011; 12(11): 1-3.
11. Mofenson L, Williams P, Brady M, van Dyke R, Dankner W, Oleske J, Trends in mortality in HIV-infected children in the United States—1994–2006. *AIDS 2008 – XVII International AIDS conference:* Abstract no. MOPE0230
12. Purswani M, Chernoff M, Mitchell CD, Seage GS, Zilleruelo G, Chronic Kidney Disease Associated with Perinatal HIV infection in Children and Adolescents; *Pediatr Nephrol.* 2012 Jun; 27(6): 981– 89.
13. Antiretroviral Treatment in the Spotlight: The HIV epidemic and continuum of care in children in Latin America and the Caribbean, 2015 ISBN: 978-92-75-11907-5.
14. World Health Organization. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunologic classification of HIV-related disease in adults and children. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2007, 1-48.
15. Hoja informativa — Últimas estadísticas sobre el estado de la epidemia de sida, <http://www.unaids.org/es/resources/fact-sheet>
16. Información de Vigilancia Epidemiológica para Tabla de Resumen al Cuarto Trimestre de 2017 [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/301432/RN\\_4to\\_trim\\_2017.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/301432/RN_4to_trim_2017.pdf)
17. Documento de consenso sobre tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, (Enero 2016) Panel de expertos de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y del Plan Nacional sobre el SIDA (PNS).
18. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>

19. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach – 2nd ed.
20. León-Leal JA, González JC, Pacheco Y, Leal M, La infección por VIH en la infancia y la adolescencia: avances biomédicos y resistencias sociales; *Pediatr Integral* 2014; XVIII(3): 161- 74.
21. CDC: 1994 Revised Classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43 (RR-12):I-10
22. Avner Ellis D, Harmon William E, Niaudet Patrick, *Pediatric Nephrology*, Springer, 7ma. ed, 2016, capítulo 51, 1633-35.
23. Ray PE, HIV-associated nephropathy: a diagnosis in evolution; *Nephrol Dial Transplant*. 2012, 27: 3969 – 72.
24. Ramsuran D, Bhimma R, Ramdial P, Naicker E, Adhikari M, Deonarain J, The spectrum of HIV-related nephropathy in children; *Pediatr Nephrol*. 2012, 27:821– 27.
25. Han T M, Naicker S, Ramdial P K, Assounga A G, A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. *Kidney Int*. 2006; 69: 2243-50.
26. Rednor SJ, Ross MJ, Molecular Mechanisms of Injury in HIV-Associated Nephropathy; *Frontiers in Medicine*, 2018 Jun, Vol 5, Article 177.
27. González-Gámez M, Carrillo-Pérez DL, Carrillo-Maravilla E, Enfermedad renal asociada a infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) *Revista Médica MD*. 2015, Volumen 6, número 2: 127-133.
28. Silva GB, Libório AB, Mota RM, Abreu KL, Silva AE, AraújoSM, Daher EF, Acute kidney injury in AIDS: frequency, RIFLE classification and outcome; *Med Biol Res*. 2010, Volume 43(11) 1102- 8.
29. Wyatt C, Klotman PE, HIV-1 and HIV-Associated Nephropathy 25 Years Later. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul;2 Suppl 1:S20-4
30. Madrigal, H.M, Flores, L, Carrillo, EF, Niveles altos de RNA VIH-1, asociados a glomerulopatía temprana, en pacientes con infección por VIH. *Gac Méd Méx*, 2003; 139(3): 227- 33.
31. Muñoz R, Romero-Navarro B, Gómez-Chico R, Velásquez-Jones E, Samudio-Domínguez G, RamónGarcía G, Valencia-MayoralP, Síndrome nefrótico asociado al síndrome de inmunodeficiencia adquirida en niños, *Bo lMed Hosp Infant Mex*. 1992, Vol. 49: 600-3.
32. Wearne N, Swanepoel C, Boule A et al., The spectrum of renal histologies seen in HIV with outcomes prognostic indicators and clinical correlations, *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Nov;27(11):4109-18.
33. Felix FV, Menezes RC, Machado DM, Thomé Barbosa AF, Bononi do Carmo F, Vasconcelos S, Caçado MA, Abreu Carvalhaes JT, Renal abnormalities in a cohort of HIV-infected children and adolescents, *Pediatr Nephrol*. 2016 May;31(5):773-8.
34. Ray PE, Rakusan T, Loechelt BJ, Selby DM, Liu X-H, Chandra RS, Human immunodeficiency virus (HIV) associated nephropathy in children from the Washington, D.C. area: 12 years' experience; *SeminNephrol*. 1998, 18:396–405.
35. Ikpeme EE, Ekrikpo UE, Akpan MU, Ekaidem SI, Determining the prevalence of human immunodeficiency virus associated nephropathy (HIVAN) using proteinuria and ultrasound findings in a Nigerian paediatric HIV population; *Pan Afr Med J*. 2012, 11:13.
36. Szczech L, Gange S, Van der Horst C, Bartlett J, Young M, Cohen M, et al., Predictors of proteinuria and renal failure among women with HIV infection; *Kidney Int*. 2002; 61: 195-202.

37. Laradi A, Mallet A, Beaufils H, Allouache M, Martínez F, HIV-associated nephropathy: Outcome and prognosis factors; *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2327-35.
38. Gupta S, Eustace J, Winston J, Boydstun I, Ahuja T, Rodríguez R, et al, Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1559-85.
39. Chagal Khalid Hamid, Raina Abdul Hameed, Baba Iqbal Khaliq, Raina Manzoor, and Chagal Qayum Hamid, HIV Associated Lupus Like Nephropathy; *Ethiop J Health Sci.* 2014 Jul; 24(3): 277–83.
40. Kalayjian RC, The Treatment of HIV-Associated Nephropathy, *Adv Chronic Kidney Dis.* 2010 Jan; 17(1): 59–71.
41. Elewa U, Sandri AM, Rizza SA, Fervenza FC, Treatment of HIV-Associated Nephropathies; *Nephron ClinPract* 2011; 118:c346–c354.
42. Ganesan A, Krantz E, Huppler K, Determinants of incident chronic kidney disease and progression in a cohort of HIV-infected persons with unrestricted access to health care; *HIV medicine.* 2013; 14(2): 65-76.
43. Chaudhary SR, Workeneh BT, Montez-Rath ME, Zolopa AR, Klotman PE, Winkelmayr WE, Trends in the outcomes of end-stage renal disease secondary to human immunodeficiency virus-associated nephropathy ; *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Oct; 30(10): 1734– 40.

**22. ANEXOS :****FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS  
NEFROPATIA EN PACIENTE CON INFECCION POR VIH EN EL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA. MÉXICO.****Datos epidemiológicos:**

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

Expediente: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnostico \_\_\_\_\_

Peso:

Talla:

**Datos Patológicos:**

SIDA: SI NO

TFG:

ECOGRAFIA: NORMAL ANORMAL

**Datos laboratoriales:**

Fecha:

**Creatinina plasmática:****Proteinuria:****Hematuria:****Cristaluria:****Cilindruria:****pH:****Bicarbonato:****pCO2:****Conteo CD4:****Carga viral:****Terapia Antirretroviral:**