



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

Facultad de Medicina

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
“DR. EDUARDO LICEAGA”**

**TITULO**

**Estudio de cohorte: Evaluación de la función renal en  
pacientes con VIH en terapia antiretroviral**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. ESTHER BARUCH AGUILAR**



**TUTORES:  
DR. RAFAEL VALDEZ ORTÍZ  
DRA. LUCÍA MONSERRAT PÉREZ NAVARRO**

MÉXICO, D.F.

JULIO DE 2016



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.

## **HOJA DE FIRMAS**

**DR. CARDIEL M. LINO MARMOLEJO**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

**DR. RAFAEL VALDEZ ORTÍZ**  
**PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN NEFROLOGIA**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEFROLOGÍA DEL HOSPITAL**  
**GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”**

## **ABREVIATURAS**

<b>ERC</b>	Enfermedad Renal Crónica
<b>TFG</b>	Tasa de Filtrado Glomerular
<b>VIH</b>	Virus de Inmunodeficiencia Humana
<b>MDRD</b>	Modification of diet in renal disease
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology
<b>ESRD</b>	End stage renal disease
<b>HAART</b>	Terapia antiretroviral de gran actividad
<b>FG</b>	Filtrado glomerular
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal
<b>TARGA</b>	Terapia antiretroviral de gran actividad
<b>ECV</b>	Enfermedades Cardiovasculares
<b>SIDA</b>	Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida
<b>RNCS</b>	Registro Nacional de Casos de Sida
<b>PTH</b>	Parathormona
<b>HAS</b>	Hipertensión arterial sistémica
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus tipo2

## ÍNDICE

	Página
<b>I. Resumen .....</b>	<b>5</b>
<b>II. Antecedentes.....</b>	<b>6</b>
<b>III. Justificación.....</b>	<b>11</b>
<b>IV. Planteamiento del problema.....</b>	<b>12</b>
<b>V. Pregunta de Investigación.....</b>	<b>13</b>
<b>VI. Hipótesis.....</b>	<b>13</b>
<b>VII. Objetivos.....</b>	<b>14</b>
VII.I Objetivos Generales	
VII.II Objetivos específicos	
<b>VIII. Metodología.....</b>	<b>15</b>
VII.I. Tipo y diseño del estudio	
VII.II. Población y tamaño de la muestra	
<b>IX. Análisis estadístico.....</b>	<b>19</b>
<b>X. Aspectos éticos.....</b>	<b>19</b>
<b>XI. Resultados.....</b>	<b>20</b>
XI.I. Características demográficas	
XI.II. Terapia antirretroviral	
XI.III. Filtrado glomerular por fórmula de MDRD	
X.IV. Filtrado Glomerular por fórmula CKD-EPI	
X.V. Diferencias en proteinuria inicial y final	
X.VI. Supervivencia acumulada	
<b>XII. Discusión.....</b>	<b>28</b>
<b>XIII. Conclusiones.....</b>	<b>31</b>
<b>XIV. Referencias.....</b>	<b>32</b>
<b>XV. Anexos.....</b>	<b>36</b>
XIV.I. Consentimiento Informado	
XIV.II. Hoja de recolección de datos	

## I. RESUMEN

### **Título: Estudio de cohorte: Evaluación de la función renal en pacientes con VIH en terapia antiretroviral**

**Introducción:** Introducción: De acuerdo a la Fundación Nacional del Riñón, la Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define por alteraciones estructurales o funcionales de los riñones que se manifiestan como anomalías patológicas o marcadores de daño renal, incluyendo alteraciones en la sangre o en la composición de la orina y/o alteraciones en los resultados del estudio de imagen, o una disminución de la función renal con una tasa de filtración glomerular (FG) de  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> durante al menos tres meses consecutivos.

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) es un problema de salud pública en el mundo. Estudios previos, han demostrado que un reto importante en pacientes con VIH es la detección oportuna de la Enfermedad. El aumento de la incidencia de las enfermedades renales y otras enfermedades crónicas supone a la vez buenas y malas noticias para las personas con VIH. La terapia antirretroviral de alta actividad (HAART, por sus siglas en inglés) ha prolongado de manera muy eficaz su expectativa de vida, disminuyendo la mortalidad por VIH y otras enfermedades relacionadas con el virus. Sin embargo, esto también significa que hoy en día las personas con VIH son más propensas a morir de enfermedades crónicas, como la insuficiencia renal.

**Objetivo:** Evaluar la función renal en pacientes con diagnóstico de VIH en terapia antiretroviral.

**Metodología:** Estudio exploratorio de tipo cohorte, en donde se evaluó la función renal de los pacientes con VIH en terapia antiretroviral.

**Resultados:** Durante el periodo comprendido entre 2004 al 2016 se analizaron un total de 52 pacientes pertenecientes a la clínica de VIH del Hospital General de México. El tiempo de seguimiento promedio de los pacientes fue de  $56.76 \pm 41.92$  meses. Los fármacos empleados fueron ritonavir, lopinavir, efavirenz, tenofovir, emtricitabina y abacavir. El filtrado glomerular presentó un discreto incremento de la creatinina sérica inicial de  $0.95 \pm 0.41$  mg/dl, a una creatinina sérica promedio final de  $1.14 \pm 0.16$  mg/dl aunque esto no fue estadísticamente significativo  $p=0.196$ . Se calculó la tasa de filtrado glomerular (TFG) mediante la fórmula de CKD-EPI y observándose una TFG inicial de  $103.27 \pm 25.6$  y final de  $99,9 \pm 23.4$  ml/min ( $p=0.112$ ). Los pacientes con proteinuria inicial menor a 350mg en 24 hrs. mostraron un deterioro más lento de función renal al compararlos con aquellos pacientes con proteinuria mayor a este rango.

**Conclusiones:** Si bien es cierto la terapia antiretroviral confiere nefrotoxicidad *per se*, las modificaciones en el filtrado glomerular de acuerdo a nuestro seguimiento mostró un mayor beneficio que el riesgo al cual se expone los pacientes con este tipo de terapia, con mejoría a través del tiempo.

Palabras clave: Filtrado Glomerular, VIH.

## II.- ANTECEDENTES

De acuerdo a la Fundación Nacional del Riñón la Enfermedad Renal Crónica (ERC) se define como la presencia de alteraciones estructurales o funcionales renales que se manifiestan como anomalías patológicas o marcadores de daño renal, incluyendo alteraciones en la sangre o en la composición de la orina y/o alteraciones en los resultados del estudio de imagen, o una disminución de la función renal con una tasa de filtración glomerular (FG) de  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (1).

La enfermedad renal es una complicación grave de la infección por el Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en este sentido la literatura ha reportado que las personas con VIH presentan un riesgo sustancialmente elevado de enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en comparación con los individuos no infectados por VIH. (2) La introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha producido un cambio importante en la epidemiología de la enfermedad renal en pacientes infectados por el VIH. (2) Sin embargo, los diferentes tratamientos implican un riesgo de toxicidad, ya que algunos de los agentes antirretrovirales usados pueden contribuir a la alteración de la función renal en estos individuos. En muchos casos, la toxicidad renal puede pasar desapercibida por los clínicos, sobre todo en aquellos escenarios donde la depuración de creatinina es  $\geq 60 \text{ ml / min}$ . Se sabe que la disminución de la tasa de filtración glomerular (GF), incluso por encima de  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , se asocia con riesgo cardiovascular y aumento de la mortalidad. También se han incrementado los informes de participación tubular proximal como la alteración renal en pacientes VIH y esto parece ser particularmente importante en el caso del tratamiento a base de tenofovir. (2)

La creatinina elevada, es una medida estándar de la función renal, se asocia con resultados adversos para la salud en la infección por el VIH, incluida mortalidad, enfermedades cardiovasculares (ECV) e insuficiencia cardíaca (3). En las personas infectadas por el VIH, la reducción temprana en la función

renal, expresada como tasa de filtrado glomerular, puede ser medido a través de las fórmulas para tal propósito (MDRD, CKD-EPI, Cockcroft-Gault) (1).

## **ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

A nivel mundial, para el año 2012 las personas que vivían con el VIH eran 35,3 (32,2-38,8) millones, lo que representa un aumento en comparación con años anteriores (4) En el año 2002 se notificaron 2,3 (1,9–2,7) millones de nuevas infecciones por el VIH a nivel mundial, lo que representa una disminución del 33% en comparación con los 3,4 (3,1–3,7) millones del año 2001 (4). Al mismo tiempo, el número de muertes por SIDA también disminuyó de 2,3 (2,1–2,6) millones en 2005 a 1,6 (1,4–1,9) millones en 2012 (4). En México, la epidemia de VIH es concentrada; es decir, su prevalencia es de 5% en poblaciones en mayor riesgo y de menos de 1% en la población general. La vía de transmisión es principalmente sexual (94% del total de casos desde el inicio de la epidemia).(5) Según el Registro Nacional de Casos de Sida (RNCS) la prevalencia es de 0.24% (15 a 49 años de edad) con 170,000 casos (4). En el 2001, la prevalencia era de 0.3% y el número estimado de casos fue de 150,000 personas, lo cual muestra que la epidemia en el país se encuentra controlada y estable. (5) Mientras que para el año 2013, de acuerdo a lo reportado por Onusida-Censida, existían 180 mil personas viviendo con VIH y Síndrome de Inmuno Deficiencia Adquirida (SIDA), con una prevalencia de VIH en la población mayor de 15 años de 0.2%.(6) Por otro lado, la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) va desde el 7% hasta 33% en las personas con VIH, además de representar el 10% de las muertes relacionadas con VIH. (7) Se ha reportado que las personas infectadas por el VIH tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), en comparación con los individuos no infectados, así como una prevalencia cinco veces mayor de microalbuminuria y 10 veces mayor de presentar creatinina sérica en niveles elevados (3).

## **FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A ENFERMEDAD RENAL**

Existen múltiples factores asociados al daño renal en pacientes con VIH, entre los que destacan factores genéticos(etnia afroamericana), co-infección por



virus de Hepatitis C, incremento en la carga viral (> 4000 copias/ml), conteo celular de CD4 < 350 cel/mm<sup>3</sup>, edad mayor a 40 años, caída del filtrado glomerular asociado al decline de la edad, presencia de comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HAS), co-infección viral, proteinuria, elevación de marcadores tubulares, así como el esquema antiretroviral empleado.(6)

## **CARACTERÍSTICAS DE LA NEFROTOXICIDAD POR ANTIRETROVIRAL**

Con respecto a las alteraciones renales que pueden presentar los pacientes que reciben terapia antiretroviral, estas pueden ser clasificadas en:

### **a) Insuficiencia Renal Aguda (IRA)**

Fundamentalmente prerrenal o necrosis tubular aguda, secundaria a la administración de fármacos nefrotóxicos utilizados para tratar infecciones oportunistas (pentamidina, foscarnet, cidofovir, anfotericina B, aminoglucósidos, adefovir) o antirretrovirales (ritonavir, tenofovir) y síndrome urémico hemolítico, púrpura trombocitopenica trombocitopénica, procesos infecciosos, hipotensión.

### **b) Enfermedad Renal Crónica**

Asociada a diferentes factores, entre ellos los relacionados con el TARGA (tratamiento antiretroviral de gran actividad), falla renal aguda no recuperada, creciente incidencia de glomerulopatías no HIVAN (Nefropatía asociada a VIH) debido a depósitos de complejos inmunes masivos formados a nivel glomerular (membrana proliferativa asociada a la co-infección por el VHC (Virus de Hepatitis C), focal y segmentaria, mesangial IgA y glomerulopatía membranosa) y la presencia de factores tradicionales tales como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus.

### **c) Disfunción tubular**

Se ha relacionado con efectos renales adversos de TARGA, especialmente a nivel del túbulo proximal (tenofovir) y para la litiasis renal (indinavir, atazanavir), aunque sin afectar la función renal global o filtración glomerular. Tal alteración tubular sin otros trastornos renales puede tener consecuencias importantes en el equilibrio fósforo-calcio o sobre la secreción de hormonas tales como paratohormona. Sin embargo, con la excepción del síndrome de Fanconi, poco se sabe acerca de la incidencia, prevalencia y consecuencias clínicas de las

alteraciones tubulares.(1) Las manifestaciones clínicas de ERC en pacientes con VIH de acuerdo a terapia antiretroviral empleada, se resumen en la tabla 1. (8)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de ERC en pacientes con VIH de acuerdo a terapia antiretroviral empleada		
ANTIRETROVIRAL	ANORMALIDAD RENAL	EPIDEMIOLOGÍA
<b>TENOFOVIR</b>	1. Lesión renal aguda	1. RARA
	2. Nefritis tubulointersticial	( $\geq 1/10,000$ - $< 1/1000$ )
	3. Tubulopatía proximal	1. 0.5-2% (1-2/100 por año)
	- Sd. Fanconi	
	- Enfermedad ósea metabólica-osteomalacia	
<b>ATAZANAVIR</b>	1. Nefrolitiasis	1. 7.3 por 1000 por año.
	-Hematuria	2. Reporte de caso
	- Dolor en flanco abdominal	
	- Nefropatía obstructiva	
	2. Nefritis tubulointersticial	
<b>INDINAVIR</b>	1. Nefrolitiasis	1. Común ( $\geq 1/100$ - $< 1/10$ )
	- Hematuria/ dolor en flanco abdominal	
	- Nefropatía obstructiva	
	2. Nefritis tubulointersticial aguda/crónica	
<b>ABACAVIR</b>	1. Nefritis intersticial aguda	
	2. Síndrome de Fanconi	
<b>LAMIVUDINA</b>	1. Acidosis tubular renal	
<b>EFAVIRENZ</b>	1. Nefrolitiasis	
<b>RITONAVIR</b>	1. Lesión renal aguda	
<b>DIDANOSINA</b>	1. Lesión renal aguda	
	2. Síndrome de fanconi	

La creciente eficacia de los tratamientos antirretrovirales en la población VIH ha incrementado no solo la supervivencia de los pacientes, también ha contribuido a incrementar la prevalencia de las discapacidades ocasionadas por la sintomatología de la enfermedad, como lo es la desnutrición, la cual en estos pacientes se encuentra caracterizada por la pérdida de masa muscular, debilidad, disminución de peso, lipodistrofia, problemas psicológicos, deterioro inmunológico y las consecuentes infecciones oportunistas.(14, 22)

La lipodistrofia es uno de los problemas que comúnmente se han asociado a la medicación antirretroviral. Se trata de un síndrome asociado a cambios físicos y metabólicos del cuerpo, que empezó a manifestarse más claramente después de la introducción de la terapia antirretroviral, concretamente, los inhibidores de

la proteasa parecen estar implicados en la mayoría de los casos. (16) Una pérdida mayor del 45% de masa magra constituye un predictor de muerte en pacientes con VIH, incluso mejor que el propio recuento de células CD4. (17, 24)

La medición del filtrado glomerular (FG) constituye el mejor índice de valoración de función renal tanto en individuos sanos como en enfermos (18, 29-30). Idealmente, la valoración del FG con una sustancia endógena requiere que dicha sustancia mantenga una producción y concentración constante en plasma libre de unión a proteínas plasmáticas(25-27), con baja variación biológica intraindividual, filtrado libre a nivel glomerular, sin reabsorción ni secreción tubular y sin aclaramiento extrarrenal. (19)

Tanto la ecuación MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease), como la que emplea los valores de creatinina sérica, son muy precisas, siempre y cuando, estén ajustadas por la edad y el sexo del paciente, por lo que son una adecuada herramienta de estimación de FG. (20)

### **III. JUSTIFICACIÓN**

El evaluar la función renal, en pacientes con VIH en terapia antiretroviral, permitirá la detección oportuna y de manera temprana de ERC en estos pacientes. La terapia antiretroviral ha permitido mejorar la supervivencia de estos pacientes, sin embargo, existe asociación a nefrotoxicidad, misma, que se caracteriza por lesión renal aguda, enfermedad renal crónica y disfunción tubular.

Actualmente, no existe evidencia científica suficiente que justifique la sustitución de la creatinina y sus ecuaciones de estimación del FG en la evaluación de la función renal. En muchas ocasiones la presencia de ERC, puede pasar desapercibida en etapas tempranas y esta es detectada hasta que se encuentra en etapas muy avanzadas o cuando ya se requiere terapia de sustitución renal.

El estadificar el filtrado glomerular en los pacientes con VIH en terapia antiretroviral, permitirá la detección de ERC en etapa temprana y de esta manera implementar acciones preventivas que retarden la progresión a estadios más avanzados y disminuyan la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes.

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hallazgos recientes han reportado un aumento en la incidencia de las enfermedades renales y otras enfermedades crónicas en pacientes con VIH a nivel mundial(4).

Lo cual se ha visto favorecido por el empleo de la terapia antirretroviral de alta actividad (HAART), que ha contribuido de manera muy eficaz a prolongar la expectativa de vida, al disminuirla mortalidad por VIH y otras enfermedades relacionadas con el virus.(4)Sin embargo, esto también significa que actualmente, las personas con VIH son más propensas a morir de enfermedades crónicas, como la insuficiencia renal.(4)

En este sentido, se ha reportado que la prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) es del 7% hasta 33% en las personas con VIH, además de representar el 10% de las muertes relacionadas con VIH. Las personas infectadas por el VIH tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), en comparación con los individuos no infectados, así como una prevalencia 5 veces mayor de microalbuminuria y 10 veces mayor de presentar creatinina sérica en niveles elevados. Por otro lado la mortalidad de los pacientes con Enfermedad Renal Crónica es sumamente alta reportándose una mortalidad a los 5 años de 34 y 35 %.(5)

Estos datos son alarmantes si se considera que las personas infectadas por el VIH pueden ser susceptibles a presentar lesión renal significativa antes de la pérdida de la función de filtración, esta última es dependiente de la creatinina sérica. Debido a todo lo anterior, un reto importante del binomio VIH-ERC, es la prevención y detección oportuna de la enfermedad renal en la infección por el VIH.

En nuestro centro Hospitalario no se han realizado estudios encaminados a establecer la incidencia de le enfermedad renal en pacientes con infección por VIH, a pesar de que actualmente el Servicio de Infectología brinda atención a 300 pacientes de manera regular, los cuales están bajo terapia antiretroviral.

Es necesario evaluar la función renal de los pacientes sometidos a terapia antiretroviral con la finalidad de ajustar esquemas empleados e implementar medidas oportunas que eviten la progresión de daño renal.

## **V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el filtrado glomerular de los pacientes con VIH en terapia antiretroviral?

¿Es la proteinuria un factor de progresión de daño renal en pacientes con VIH?

## **VI. HIPÓTESIS**

Los pacientes con proteinuria mayor a 350 mg en 24 hrs, tendrán un mayor deterioro de función renal.

La prevalencia de ERC en los pacientes con terapia antiretroviral del HGM será del 7%.

## **VII. OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

1.-Evaluar la tasa de filtrado glomerular en pacientes portadores de VIH en terapia antiretroviral del Hospital General de México empleando las fórmulas de MDRD y CKD-EPI.

### **Objetivos Específicos**

1.- Estimar el filtrado glomerular de los pacientes con VIH en terapia antiretroviral en un periodo comprendido de 5 años.

2.- Correlacionar el esquema antiretroviral empleado y la tasa de filtrado glomerular pacientes con VIH del Hospital General de México.

3.- Determinar la asociación entre los niveles de proteinuria y la tasa de filtrado glomerular estimada mediante creatinina en los pacientes con infección de VIH del Hospital General de México.

4. Correlacionar el peso y la proteinuria de los pacientes con VIH en terapia antiretroviral.

## **VIII. METODOLOGÍA**

Estudio exploratorio de tipo cohorte, en el que se evaluarán las concentraciones séricas de creatinina, así como las tasas de filtración glomerular obtenidas mediante las fórmulas de MDRD y CKDEPI, en pacientes con diagnóstico de Enfermedad por VIH en terapia antiretroviral.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Al tratarse de un estudio exploratorio, el tamaño de muestra fue a conveniencia, en el que se incluyeron todos los pacientes que estuvieran recibiendo tratamiento antiretroviral en el Hospital General de México y que contarán con al menos el 90% de los datos que se evaluaron.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Pacientes con diagnóstico de enfermedad por VIH en tratamiento antiretroviral en el Hospital General de México “Eduardo Liceaga O.D.”

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- a) Pacientes con diagnóstico de VIH mediante prueba de ELISA y confirmados por Western Blot, sometidos a tratamiento.
- b) Pacientes con edad 18 años o más.
- c) Pacientes que acepten participar en el estudio.
- d) Pacientes que firmen consentimiento informado.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- a) Pacientes con diagnóstico de VIH que aún no reciben tratamiento.
- b) Pacientes con infección viral concomitante.
- c) Pacientes que no acepten participar en el estudio.
- d) Pacientes que no firmen consentimiento informado.
- e) Pacientes con enfermedad tiroidea.
- f) Pacientes con cáncer.



## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- a) Pacientes que revoquen consentimiento informado.
- b) Pacientes que abandonen el tratamiento anti.retroviral.
- c) Pacientes que no acepten la toma de muestras.
- d) Pacientes que fallezcan.

## VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICION	INDICADOR
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento.	Años de vida que tiene el paciente al momento de la aplicación del estudio	Cuantitativa continua	Frecuencias absolutas y porcentaje de la población por grupos quinquenales  Promedios
SEXO	Alude a las diferencias entre hombre y mujer, es una categoría física y biológica.	Femenino Masculino	Cualitativa nominal	Frecuencias absolutas Razón hombre-mujer Porcentaje de la población por sexo.
CREATININA SERICA	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos que habitualmente produce el cuerpo en una tasa muy constante (dependiendo de la masa de los músculos), y que normalmente filtran los riñones excretándola en la orina	Conteo de la concentración de creatinina en mg/dl en el primer examen tomado en el hospital  HOMBRES 0,98-1.2mg/dL  MUJERES 0,95-1mg/dL	Cuantitativa continua	edad, sexo  Promedios
UREA SERICA	Compuesto químico nitrogenado y cristalino con fórmula CO(NH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> , considerado como un producto terminal del metabolismo de las proteínas en el organismo.	concentración de urea en mg/dl en el primer examen tomado en el hospital HOMBRES 34,3±7 g/LMUJERES 30,1± 7g/L	Cuantitativa continua	Cifras normales para edad y sexo  Promedios

TASA DE FILTRADO GLOMERULAR	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman	Índice para medir la función renal a nivel del glomérulo. 2 Daño renal con disminución leve de la TFGe 60-89 ml/min 3 Disminución moderada de la TFG 30-59 ml/min 4 Disminución grave de la TFGe 15-29 ml/min 5 Falla renal < 15 (o diálisis)ml/min  Filtrado Glomerular (FG) < de 60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> de superficie corporal por ≥ 3meses para definir daño renal	Cuantitativa continua	Porcentaje de filtrado glomerular para edad y sexo  Promedios porcentaje de sujetos con Disminución leve, moderada, grave y falla renal.
PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HORAS	Cantidad de proteína secretada en la orina en un período de 24 horas.	Cantidad de proteína secretada en la orina en un período de 24 horas.  proteinuria a en la orina en cantidad superior a 150 mg en la orina de 24 horas	Cuantitativa continua	Promedios porcentaje de sujetos con proteinuria

## **IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó estadística paramétrica y no paramétrica dependiendo de la distribución de variables. Se emplearon promedio y desviación estándar para variables continuas, con prueba de t de Student, y prueba de X<sup>2</sup> para variables nominales, análisis de correlación para variables de interés cuantitativas, considerando un valor de  $p < 0.05$ , con IC 95% como estadísticamente significativa, así como análisis multivariado para identificar la asociación entre las concentraciones séricas de creatinina en pacientes con VIH, considerando un IC al 95%, y un valor  $p < 0.05$ .

## **X. ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio es observacional, transversal. En ninguno de los cuales se expone al paciente a riesgo alguno, toda la información obtenida será estrictamente confidencial. Se solicitará el consentimiento informado de cada paciente participante. El estudio será sometido a las comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad del Hospital General de México y de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México.

## **RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS**

Estadificar el filtrado glomerular de los pacientes con VIH en terapia antiretroviral, permitiría la atención temprana de estos pacientes y modificar así ciertas conductas, lo que se traduciría y un mejor pronóstico a nivel renal

## XI.RESULTADOS

Durante el periodo comprendido se analizaron un total de 52 pacientes de la clínica de VIH del Hospital General de México, de los cuales 8 eran mujeres y 44 hombres, identificándose que el 13.4% (7) de los pacientes evaluados presentaban proteinuria mayor a 350 mg en 24 hrs. Las características generales al momento del diagnóstico de VIH de los sujetos en el estudio se detallan en el **Tabla 1**. El promedio de edad para la población estudiada fue de  $35\pm 11.21$  años, sin diferencias estadísticamente significativas en esta variable de acuerdo al sexo ( $p=0.333$ ).

Siete pacientes (14%) presentaron comorbilidades, siendo las principales diabetes mellitus, tuberculosis, dislipidemia. Se observó que los pacientes con proteinuria mayor de 350 mg/día presentaron mayor frecuencia de hipertensión, en comparación con los pacientes con proteinuria menor, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p= 0.001$ )

Con respecto al IMC, la media fue de  $24.25\pm 5.2$  kg/m<sup>2</sup>, en aquellos sujetos con proteinuria mayor a 350 mg en 24 hrs, el IMC fue de  $22.8\pm 3.3$  kg/m<sup>2</sup>, mientras que en los pacientes con proteinuria menor a 350 mg en 24 hrs, la media de IMC fue de  $24.4\pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0.438$ ). El seguimiento promedio de los pacientes fue de  $56.76\pm 41.92$  meses.

<b>Tabla 1. Características basales de la población</b>				
<b>Pacientes</b>	<b>Total</b> <i>n</i> =52 (%)	<b>Proteinuria</b> <b>&gt; 350mg/24h</b> <i>n</i> =7(%)	<b>Proteinuria</b> <b>&lt; 350mg/24h</b> <i>n</i> =45(%)	<b><i>p</i></b>
<b>Género</b>				
<b>Hombres</b>	44(88.6)	7(100)	37(82.2)	
<b>Mujeres</b>	8 (15.4)	--	8 (17.8)	0.233
<b>Edad años</b>	35±11.21	35.8 ±10.7	34.4±11.28	0.333
<b>Comorbilidades</b>				
<b>DM</b>	2(3.8)	--	2(4.4)	0.57
<b>HAS</b>	2(3.8)	2(28.6)	--	<0.001
<b>TB</b>	5(9.6)	2(28.6)	3(6.7)	0.070
<b>IMC</b>	24.25 ±5.2	22.8±3.3	24.4±5.4	0.438
<b>Glucosa</b>	90.8±9.7	97.14±17.4	89.8±7.79	0.063
<b>Urea</b>	28.25±15.3	37.65±16.74	26.7±14.7	0.081
<b>Creatinina</b>	0.94±0.41	1.07±.33	0.92±0.42	0.373
<b>Colesterol</b>	169.8±29.05	177.28±39.45	168.7±27.49	0.474
<b>Triglicéridos</b>	177.7±92.5	202±69	173.9±95.7	0.461
<b>Ácido úrico</b>	5.2±1.1	4.84±1.18	5.3±1.17	0.309
<b>Albúmina</b>	3.8±.3	3.7±.19	3.8±.31	0.267
<b>Hemoglobina</b>	14.7±1.6	14.72±2.71	14.7±1.51	0.969
<b>VCM*</b>	85.9±4.5	84.6±2.24	86.15±4.75	0.966
<b>HCM**</b>	28.5±1.9	28.4±.83	28.52±2.12	0.408
<b>Hematocrito</b>	43.9±4.9	43.8±8.1	43.9±4.4	0.903
<b>Leucocitos</b>	5.7±.98	5.74±.76	5.75±1.01	0.981
<b>Neutrófilos</b>	3.2±.82	3.16±.65	3.21±.85	0.882
<b>Linfocitos</b>	1.79±.81	1.62±.65	1.81±.84	0.567
<b>Eosinófilos</b>	.02±.03	.02±0.009	.02±.03	0.851
<b>Plaquetas</b>	232±51	249.3±.758	230.38±52.8	0.375
<b>Densidad Orina</b>	1.016±.01	1.010±.001	1.017±.18	0.388
<b>pH</b>	5.74±.40	5.85±.55	5.7±.37	0.414
<b>Proteinuria</b>	222±257	663.85±517.21	158.2±96	<0.001
<b>*Volumen corpuscular medio, **Hemoglobina corpuscular media</b>				

El resto de variables incluidas hemoglobina, leucocitos, plaquetas, volumen corpuscular medio, creatinina, urea, glucosa, triglicéridos y colesterol, no mostró diferencias estadísticas al comparar el grupo de pacientes con proteinuria y sin proteinuria (Tabla 1)

El examen general de orina inicial, reportó una densidad urinaria de 1.01±.01 en pacientes con proteinuria mayor de 350 mg/día y una densidad urinaria de 1.017±0.18 en los paciente con proteinuria menor, sin diferencias significativas entre los grupos. La proteína en orina de 24 hrs. inicial para el grupo de los

pacientes con proteinuria fue de  $663.8 \pm 517.2$  mg/día mayor a 35 mg/día en comparación con la proteinuria de  $158.2 \pm 96$  mg/día del grupo de pacientes con proteinuria menor a 350 mg/día  $p= 0.001$ .

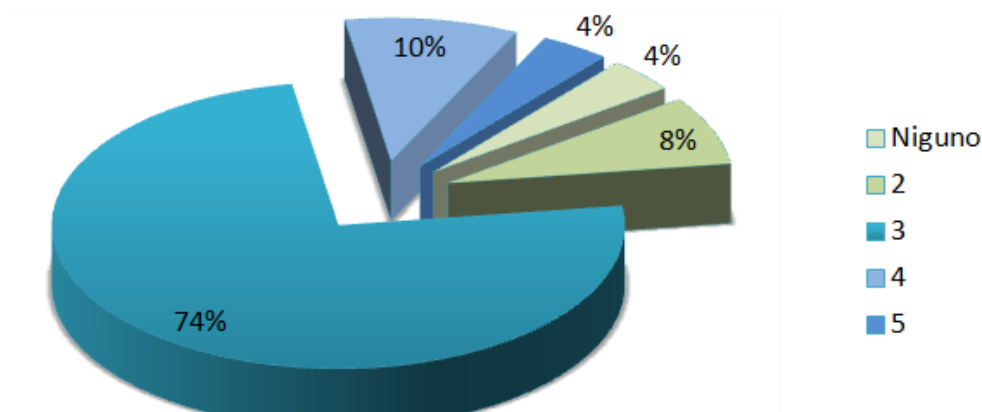
## TERAPIA ANTIRETROVIRAL

Los fármacos que se emplearon como terapia antiretroviral fueron los siguientes: ritonavir, lopinavir, efavirenz, tenofovir, emtricitabina y abacavir. En la Tabla 3, se observa la distribución de los fármacos administrados de acuerdo por grupo de estudio, sin que se identificarán diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 2. Terapia antiretroviral empleada				
FÁRMACO ANTIRETROVIRAL	TOTAL	PROTEINURIA > 350mg/24h	PROTEINURIA < 350mg/24h	<i>p</i>
Ritonavir	9 (17.3%)	0	9(20%)	0.201
Atazanavir	8(15.4%)	0	8(17.8%)	0.233
Tenofovir	3(5.8%)	0	3(6.3%)	0.491
Kivexa	3(5.8%)	0	3(6.3%)	0.697
Efavirenz	5(9.6%)	0	4(8.9%)	0.660
Emtricitabina	3(5.8%)	1(14.3%)	3(6.7%)	0.491
Abacavir	2(3.8%)	1(14.3%)	1(2.2%)	0.127
Lamivudina	2(3.8%)	1(14.3%)	1(2.2%)	0.127

La terapia antiretroviral en los pacientes con VIH, en la clínica de VIH, está constituida de múltiples fármacos. Observándose que el 8% (4) de los pacientes analizados recibía más de tres fármacos, el 74%(39) recibía tres fármacos antirretrovirales, 8% (4) de los pacientes toman dos antirretrovirales y solo el 10 % (5) de los pacientes ningún antiretroviral. Figura 3

### Numero de Antirretrovirales



**FIGURA 3. NÚMERO DE ANTIRETROVIRALES POR PACIENTE.**

Se realizó una  $\chi^2$  entre el grupo de pacientes con proteinuria mayor y menor de 350 mg/día y no se encontró diferencia estadística entre los diferentes antirretrovirales en relación con la proteinuria. El tiempo de seguimiento promedio de los pacientes fue de  $56.76 \pm 41.92$  meses, en la tabla número 3 se muestran las características que presentaron los pacientes al final del seguimiento

Durante el seguimiento se obtuvieron química sanguínea, biometría hemática, examen general de orina y recolección de orina para 24 hrs. No existieron durante el seguimiento diferencias estadísticas entre las distintas variables obtenidas. Se observó diferencia estadísticamente significativas ( $p=0.030$ ) al comparar los valores de pH urinario entre los grupos, identificándose que los sujetos con proteinurias mayor a 350 mg /día este era más elevado ( $6.2 \pm 0.48$ ) en comparación los sujetos con proteinuria menor ( $5.8 \pm 0.49$ ),

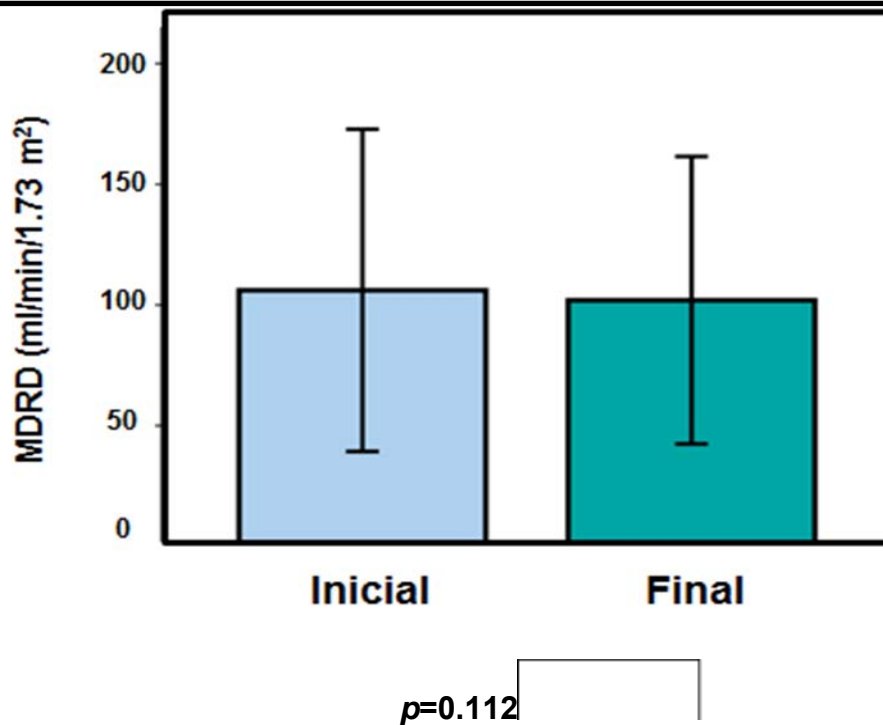


**Tabla 3. Características población seguimiento a 12 años**

	Total n=52 (100%)	Proteinuria > 350mg/24h n=7	Proteinuria < 350mg/24h n=45	p
<b>Edad años</b>	39.43±9.9	40.29 ±9.35	39.3±10.1	0.809
<b>IMC*</b>	24.1 ±4.09	24.1±3.8	25.3±4.15	0.482
<b>Glucosa</b>	97.5±13.02	102.2±17.4	96.8±12.2	0.305
<b>Urea</b>	28.25±15.49	29.7±14.8	27.63±15.73	0.736
<b>Creatinina</b>	1.14±1.19	1.06±.23	1.15±1.28	0.852
<b>Colesterol</b>	169.8±29.05	173.57±44.85	178.04±27	0.789
<b>Triglicéridos</b>	177.4±40.47	209.2±86	178.63±93.3	0.404
<b>Albúmina</b>	4.09±0.31	4.01±0.27	4.1±.31	0.473
<b>Hemoglobina</b>	15.35±2.42	14.9±2.82	15.4±2.38	0.653
<b>VCM**</b>	92.4±7.15	94.87±6.89	92.08±7.19	0.342
<b>HCM***</b>	30.67±5.69	31.53±3.03	30.5±6.01	0.673
<b>Hematocrito</b>	43.8±6.8	43.71±9	44±6.6	0.770
<b>Leucocitos</b>	6.04±1.43	5.66±1.49	6.1±1.43	0.455
<b>Neutrófilos</b>	3.52±1.23	3.16±1.11	3.56±1.09	0.549
<b>Linfocitos</b>	1.86±0.98	2.15±1,39	1.81±0.91	0.403
<b>Eosinófilos</b>	0.145±0.13	0.02±0.018	0.14±0.12	0.403
<b>Plaquetas</b>	214780±57000	218 971±.63670	214114±57100	0.838
<b>Densidad orina</b>	1.014±.006	1.011±.004	1.015±0.006	0.136
<b>pH</b>	5.8±0.51	6.2±.48	5.8±0.49	0.030
<b>Proteinuria</b>	11.7±31.44	7.14±18.8	12.4±33.1	0.684

**\*índice de masa corporal, \*\*Volumen Corpuscular Medio, \*\*\*Hemoglobina Corpuscular media.**

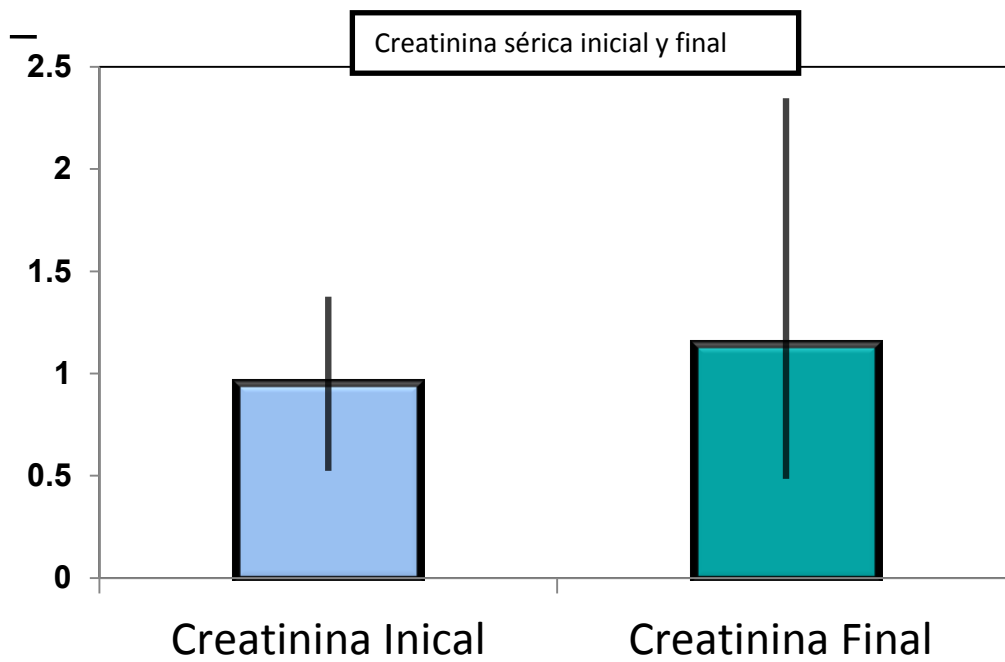
ESTIMACIÓN DE FILTRADO GLOMERULAR INICIAL Y FINAL CON FÓRMULA MDRD



**FIGURA 4. DIFERENCIA DE FILTRADO GLOMERULAR CALCULADO POR MDRD**

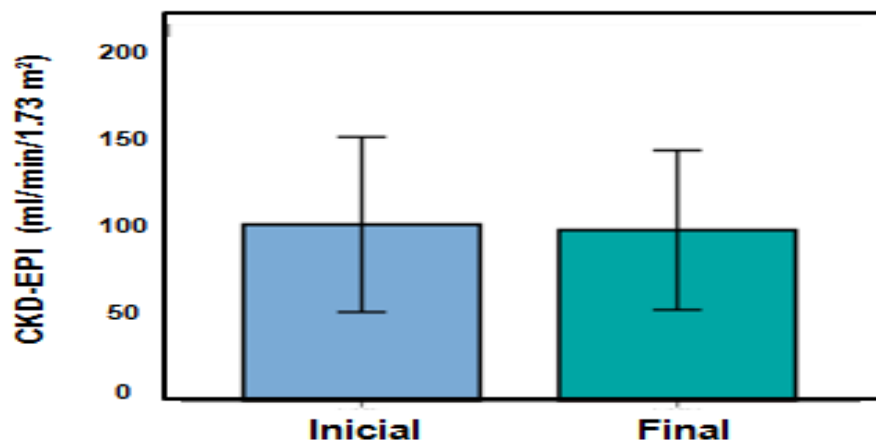
En la figura 4, se presenta la media del filtrado glomerular calculado por MDRD, obtenido por los pacientes al inicio ( $105.29 \pm 33.21$ ) y fin del seguimiento ( $101.11 \pm 29.4$  ml/min), no se identificó diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.112$ ). También se observó que la creatinina final ( $1.14 \pm 0.16$  mg/dl) incremento en comparación con la inicial ( $0.95 \pm 0.41$  mg/dl) sin que fuera estadísticamente significativo  $p=0.196$  (Figura 5).

Con respecto a la tasa de filtrado glomerular obtenida mediante la fórmula de CKD-EPI, la media inicial fue de  $103.27 \pm 25.6$  y final de  $99,9 \pm 23.4$  ml/min ( $p=0.112$ ). La proteinuria mostró una disminución en todos los pacientes independientemente del grado de proteinuria que presentarán al inicio La proteinuria inicial de los pacientes con macroproteinuria fue de  $663.8 \pm 517.21$  mientras que al final del seguimiento esta disminuyó a  $7.14 \pm 18.8$  mg/día con una  $t$  de student significativa de  $p=0.016$ . En este sentido en los sujetos con microproteinuria, esta disminuyó de  $158.2 \pm 96$  a  $12.4 \pm 4.99$  con una  $t$  de student significativa de  $p < 0.001$  (Figura 6).



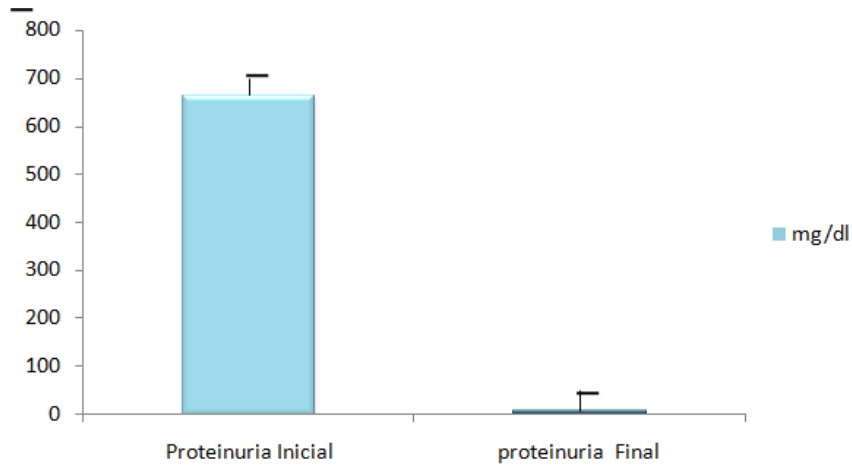
**Figura 5. CREATININA INICIAL Y FINAL**

**FIGURA6. ESTIMACIÓN DE FILTRADO GLOMERULAR CON FÓRMULA CKDEPI, INICIAL Y FINAL**



**Figura 6. CKD-EPI Inicial y Final**

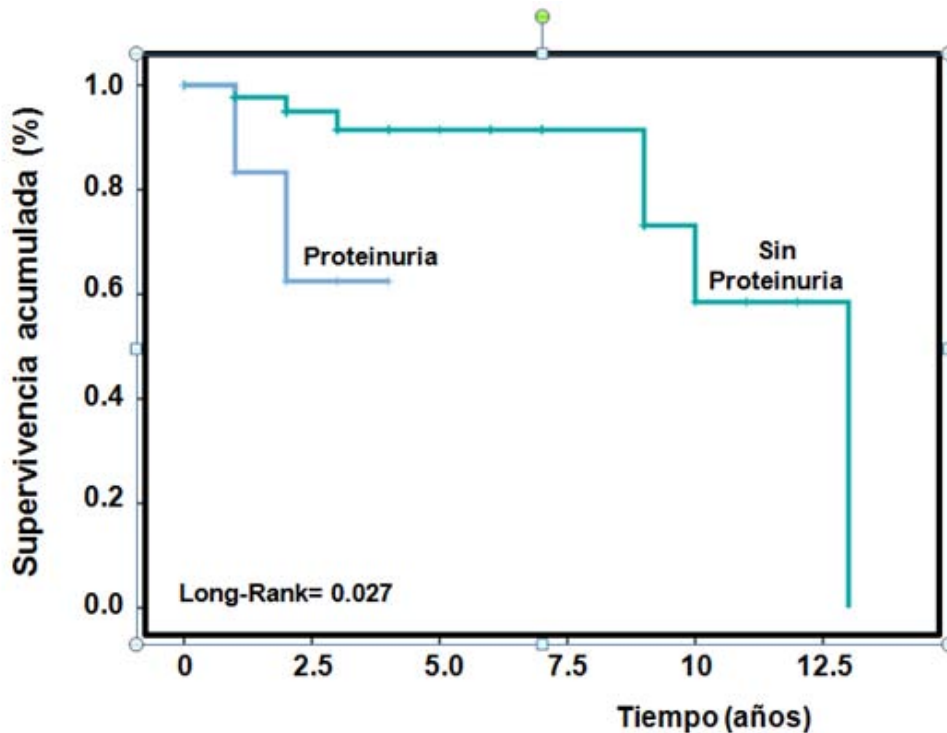
FIGURA7. DETERMINACIÓN DE PROTEINURIA DE 24 HRS POSTERIOR AL TRATAMIENTO



**Figura 7. PROTEINURIA INICIAL Y FINAL**

Durante el tiempo de seguimiento se observó una disminución del filtrado glomerular entre los pacientes con proteinuria mayor de 350 con una sobrevida a 12 años de 71.4%, comparado con los pacientes que debutaron con micro proteinuria con una sobrevida renal de 84.4% en 12 años. Lo cual fue estadísticamente significativo  $p=0.027$ .

## SUPERVIVENCIA ACUMULADA A 12.5 AÑOS



## XII. DISCUSIÓN

Nuestros resultados muestran un estudio clínico retrospectivo en que se evaluaron diferentes marcadores de función renal de 52 pacientes con VIH que acuden a la consulta de infectología del Hospital General de México. El análisis reportó de inicio un sesgo de género en donde sexo masculino predominó en la muestra analizada y una limitada frecuencia de mujeres analizadas. Este resultado es diferente a lo reportado en la literatura en donde la prevalencia de mujeres con VIH asciende alrededor de un 25% (3). Nuestros resultados mostraron un seguimiento de aproximadamente 12 años, en donde se determinó una disminución en el filtrado glomerular de 4 ml/min estimada por la fórmula de MDRD resultado que fue equiparable al analizar el deterioro de la función renal utilizando la fórmula de CKD-EPI con una disminución de filtrado glomerular también de 4 ml/min. A este respecto, la literatura reporta que la fórmula de MDRD en pacientes con VIH tiende a sobreestimar el filtrado glomerular (14) observándose que en nuestra cohorte la disminución del filtrado glomerular fue de 0.3 ml /min año, por arriba a lo reportado por Robert C. Kalayjan (29), quien observó que los pacientes con infección de VIH

presentaba una disminución por año de 0.2 ml (en 12 años de 2.4 ml /min). Esta diferencia en la disminución del FG, podría estar vinculado con la carga viral inicial mayor de 400,000 copias, tal como lo reportó Kalayjan y colaboradores en un estudio publicado (29). En nuestro estudio, no fue posible evaluar esta asociación, ni su papel en la progresión a daño renal, ya que no se contaban con determinaciones iniciales y prospectivas de viremia.

De acuerdo a la literatura, la enfermedad renal es una complicación frecuente en pacientes con VIH, secundario a factores de riesgo inherentes de la infección y debido a una compleja interacción de factores de riesgo tradicionales asociados (diabetes, hipertensión arterial sistémica, obesidad, etc.) (4). Por otro lado, la lesión renal aguda en pacientes con VIH es común y está asociada principalmente a estados hipovolémicos por infecciones agudas y oportunistas. En nuestro estudio no se documentaron registros o antecedentes de lesión renal aguda, sin embargo de igual forma al tratarse de un estudio retrospectivo podría estar participando sesgo de memoria o de registro que limite esta información. Respecto a la nefrotoxicidad por fármacos antirretrovirales y uso de fármacos profilácticos se sabe que su uso es un factor de riesgo que contribuye a la presencia de lesión renal aguda (31). En diversos estudios se ha observado que implementar la terapia antirretroviral altamente activa mejora la función renal (29-30). En nuestro estudio no se relacionó el uso de la terapia antirretroviral con daño renal ( $p= 0.455$ ) o con el aumento en la proteinuria ( $p= 0.127$ ), concordando con lo publicado por otros autores. (25)

Se ha documentado que hasta el 30% de los pacientes con infección por VIH presentan enfermedad renal crónica (3, 4, 29, 30). A pesar de que la proteinuria es un factor asociado con daño renal en la población general, no es considerado como un factor de riesgo para progresión de enfermedad renal en diferentes cohortes a nivel mundial (3, 4, 29, 30). En nuestra cohorte el grado de proteinuria que presentaron los pacientes al momento del ingreso al Hospital General de México, con una macroproteinuria de  $663.8 \pm 517$  en 24hrs, ésta mejoró de manera significativa en el seguimiento con descenso significativo a  $11.70 \pm 31.4$  mg/24hrs, demostrando la mejoría de la proteinuria en el transcurso del tiempo por el uso de la terapia antirretroviral. Lo relevante de nuestro trabajo fue documentar que la reducción de la proteinuria fue un factor de

riesgo independiente relacionado con una menor tasa de filtrado glomerular, en el contexto de pacientes estables con terapia retroviral altamente efectiva y sin un aparente evento de deterioro agudo.

La evaluación de la proteinuria (microalbuminuria) en pacientes con VIH ha sido documentado por Hadigan en una cohorte de paciente con HIV (32) en donde demostró que el 14 % de los pacientes con infección de HIV presentaban proteinuria, estos resultados contrastan con los nuestro en donde en nuestra población el 85% de los pacientes con HIV presentaron proteinuria clínica. Además nuestros pacientes presentan medias más altas de proteinuria que en dicho estudio (32).

La proteinuria se ha demostrado como un factores de riesgo cardiovascular y renal en pacientes con infección de HIV (32), se ha demostrado que los pacientes con proteinuria tienden a ser más hipertensos. En nuestro estudio solo el 5% de los pacientes presentaban hipertensión, aun cuando presentaron mayor grado de proteinuria.

Lo que nosotros presentamos y enfatiza la importancia de tener un seguimiento estrecho de la proteinuria en pacientes con VIH con evaluaciones que consideramos deberían ser obligatorias y periódicas como la ha demostrado otros centros (33). Peyriere, en una cohorte de estudio de 32 meses mostró que la proteinuria tenía un efecto negativo en la función renal disminuyendo un filtrado glomerular de hasta 5.8 ml /min año con la presencia de proteinuria(33). Nuestro estudio a correlacionado la disminución de la progresión de daño renal al disminuir la proteinuria, la cual se redujo con la terapia anti- retro viral altamente activa en el 89 % de los pacientes, solo 6 pacientes (11%) continuaron con proteinuria. Nuestro estudio aun cuando es retrospectivo, es el de mayor tiempo que correlaciona la asociación de la terapia antirretroviral y la disminución de la proteinuria.

### **XIII. CONCLUSIONES**

La nefropatía asociada a infección VIH es una indicación para inicio de terapia antirretroviral combinada en pacientes que no reciben este tratamiento; esto es independiente del número de linfocitos T CD4. Actualmente se ha demostrado que el control de la replicación viral puede prevenir la nefropatía asociada a VIH; además estudios retrospectivos sugieren que el tratamiento antirretroviral en pacientes con nefropatía asociada a VIH establecida puede prolongar la sobrevida renal. Si bien es cierto, también se ha documentado que la terapia antiretroviral confiere nefrotoxicidad *per se*, al modificar el filtrado glomerular. Nuestro estudio, mostró que los pacientes que recibieron terapia antirretroviral, mejorarán sustancialmente el filtrado glomerular durante el transcurso del tiempo, identificándose mayor beneficio al emplear ésta.

Por otro lado es necesario realizar un estudio en el que se evalúe la carga viral inicial de los pacientes y su correlación con los cambios en la TFG y el grado de proteinuria, así como la presencia de eventos de lesión renal aguda.

No encontramos diferencias significativas entre la estimación del FG mediante MDR y CKD-EPI.

Nuestros hallazgos sugieren la necesidad de llevar a cabo de manera rutinaria el monitoreo de la función renal en este grupo poblacional, con la finalidad de implementar medidas oportunas para evitar la progresión del daño renal, tales como la modificación de la posología de los antiretrovirales así como los esquemas empleados.



#### **XIV. REFERENCIAS**

1. Gordon K, et al, Hepatitis C and the risk of kidney disease and mortality in veterans with HIV, *Current HIV Research* 2012, 10, pp 521-531
2. Surendra K. Sharma & Manish Soneja, HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), *Indian J Med Res* 134, December 2011, pp 866-877
3. Myron S. Cohen, M.D, et al, Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission, *The New England Journal of Medicine*, July 18, 2016
4. Informe Mundial ONUSIDA, informe sobre la epidemia mundial deSIDA, 2013 "ONUSIDA/JC2502/1/S"
5. Winston JA, Bruggeman LA et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *NEJM* 2001 , 344: 1979-1984.
6. Brewster UC, Perazella MA. Acute interstitial nephritis associated with atazanavir, a new protease inhibitor. *Am J KidneyDis* 2004;44:e81-4.
7. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, Serwadda D, Li C, Wabwire-Mangen F, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:921-929.
8. Attia S, Egger M, Müller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS* 2009;23:1397-1404.
9. Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al.; for the HIV Outpatient Study investigators. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998;338:853-860.
10. Bärnighausen T, Chaiyachati K, Chimbindi N, Peoples A, Haberer J, Newell ML. Interventions to increase antiretroviral adherence in sub-Saharan Africa: A systematic review of evaluation studies. *Lancet Infect Dis* 2011;11(12):942-951.

11. Burris S, Cameron E. The case against criminalization of HIV transmission. *JAMA*. 2008;300(5): 578-581.
12. Arribas JR, Horban A, Gerstoft J et al. The MONET trial: darunavir/ritonavir with or without nucleoside analogues, for patients with HIV RNA below 50 copies/mL. *AIDS* 2010;24: 223–230.
13. Greub G, Cozzi---Lepri A, Ledergerber B et al. Intermittent and sustained low---level HIV viral rebound in patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1967–1969.
14. DHSS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV---1 infected adults and adolescents. 2014.
15. Paton NI, Kityo C, Hoppe A et al. Assessment of second---line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med* 2014; 371: 234–247.
16. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, De Wit S, Sedlacek D, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010, 24: 1667-1678.
17. Brennan A, Evans D, Maskew M, Naicker S, Ive P, et al. Relationship between renal dysfunction, nephrotoxicity and death among HIV adults on tenofovir. *AIDS* (2011) 25: 1603-1609.
18. Hsieh MH, Lu PL, Kuo MC, Lin WR, Lin CY, et al. Prevalence of and associated factors with chronic kidney disease in human immunodeficiency virus-infected patients in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* (2015) 48: 256-262.
19. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*(1999) 130: 461-470.
20. Ray PE HIV-associated nephropathy: a diagnosis in evolution. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 3969-3972
21. Kalayjian RC. The treatment of HIV-associated nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010; 17:59-71.
22. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, Shlipak MG, Wyatt CM, Gupta SK, Atta MG, Wools-Kaloustian KK, Pham PA, Bruggeman LA, Lennox JL, Ray PE, Kalayjian RC. Clinical practice guideline for the management of

- chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: e96-e138.
23. Dybul M, Fauci AS, Bartlett JG, Kaplan JE, Pau AK. Guidelines for using antiretroviral agents among HIV-infected adults and adolescents. *Ann Intern Med*. 2002; 137:381-433.
  24. Bigé N, Lanternier F, Viard JP, Kamgang P, Daugas E, Elie C, Jidar K, alker-Combrouze F, Peraldi MN, Isnard-Bagnis C, Servais A, Lortholary O, Noël LH, Bollée G. Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 1114-1121.
  25. Fabian J, Naicker S, Goetsch S, Venter WD. The clinical and histological response of HIV-associated kidney disease to antiretroviral therapy in South Africans. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28: 1543-1554.
  26. Lescure FX, and cols. HIV-associated kidney glomerular diseases: changes with time and HAART. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27: 2349-2355
  27. Kopp JB and cols. APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22: 2129-2137.
  28. Naicker S. and cols. HIV and Chronic Kidney Disease. *Clinical Nephrology* ; Vol 83 – supp; 1 /2015
  29. Kalayjian R and cols. Suppression of HIV-1 replication by antiretroviral therapy improves renal function in persons with low CD4 cell counts and chronic kidney disease. *AIDS* 2008 February 19; 22(4): 481-487.
  30. Mocroft A. and cols. Development and validation of a Risk Score for Chronic Kidney Disease in HIV infection using Prospective Cohort Data From D:A:D Study. *Plos Medicine*. March 2015: PAg 1-31.
  31. Choi A and cols. Long-term clinical consequences of acute kidney injury in the HIV infected. *Kindney International* 2010 (78); pag 478-485.
  32. Colegan H. And cols. Microalbuminuria in HIV Disease. *Am J NePhrol*. 2013 ;37(5)

33. Peyriere H. And Cols. Long term Follow-up of proteinuria and Estimated Glomerular Filtration Rate in HIV-Infected Patients with Tubular Proteinuria. Plos One Novembre 2016; pag 1-8

## XV. ANEXOS



Facultad de Medicina



### Anexo 1. Hoja de consentimiento informado

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo: Estudio de cohorte: Evaluación de la función renal en pacientes con VIH en terapia antiretroviral

Hoja 1 de 4.

Investigador principal: Dr. Rafael Valdez Ortiz.

Sede donde se realizará el Estudio: Servicio de Nefrología, Unidad 105B, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga O.D."

Iniciales del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica, el cual tiene como objetivo como objetivo medir función renal a través de las muestras de creatinina en sangre. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto. Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

#### Justificación del estudio.

Existe poca evidencia de la medición de la función de los riñones en los pacientes con diagnóstico de VIH y medicamentos empleados contra ese virus, es por ello que es necesario evaluar su función renal y determinar si tiene Enfermedad Renal Crónica.

#### Objetivo del estudio

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos conocer el filtrado glomerular en pacientes con VIH bajo tratamiento antiretroviral para el Diagnóstico temprano de Enfermedad Renal Crónica.

#### Beneficios Del Estudio

Con estos resultados esperamos que los pacientes con Diagnóstico de VIH en terapia antiretroviral puedan tener un diagnóstico más temprano de Enfermedad Renal Crónica y con ello implementar medidas oportunas para mejorar condiciones y calidad de vida de los mismos.



Título del protocolo: Estudio de cohorte: Evaluación de la función renal en pacientes con VIH en terapia antiretroviral  
Hoja 2 de 4

**Alternativas a su participación:**

No hay propiamente alternativas, solo la voluntad de no participar que sería respetada.

**Procedimientos Del Estudio**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, edad, antecedentes médicos y mediciones de peso, , estatura y presión arterial. También se le tomará una muestra de sangre. La toma de muestra de sangre no tendrá costo para usted, el riesgo sería el sangrado o dolor que pudiera presentar durante la punción.

**Privacidad y confidencialidad:** Los datos del estudio serán tratados de forma confidencial, y su utilidad será para investigación científica . Los resultados de este estudio de investigación podrán ser presentados en reuniones de investigación científica o en publicaciones médicas. En estos casos su identidad no será revelada en ninguna de esas presentaciones.

**Aclaraciones**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. No recibirá pago por su participación. En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador Responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.



Facultad de Medicina



Título del protocolo:  
Estudio de cohorte: Evaluación de la función renal en pacientes con VIH en terapia antiretroviral  
Hoja 3 de 4

Nombre del participante (iniciales)                      firma                      Fecha (DD/MM//AAAA)  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Testigo 1  
Nombre

Firma \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Parentesco \_\_\_\_\_

Fecha (DD/MM/AAAA) \_\_\_\_\_

Testigo 2  
Nombre

Firma \_\_\_\_\_

Dirección \_\_\_\_\_

Parentesco \_\_\_\_\_

Fecha (DD/MM/AAAA) \_\_\_\_\_



Título del protocolo: Estudio de cohorte: Evaluación de la función renal en pacientes con VIH en terapia antiretroviral  
Hoja 4 de 4

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Si tiene alguna duda favor de comunicarse con Dr. Rafael Valdez Ortiz al teléfono 521285063 y/o con la Dra. Estela García Elvira presidente del comité de Ética al teléfono 27892000 extensión 1330.

Nombre de quien explica el documento \_\_\_\_\_

firma \_\_\_\_\_

Fecha (DD/MM//AAAA) \_\_\_\_\_





HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE (INICIALES)	
ECU	
SEXO	
EDAD	
PESO	
TALLA	
TA	
COMORBILIDADES	
FECHA DE DX DE VIH	
TIEMPO DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL	
TERAPIA ANTIRETROVIRAL EMPLEADA	
OTROS FÁRMACOS EMPLEADOS	
GLUCOSA	
UREA	
CREATININA	
ELECTROLITOS SÉRICOS	Na K Cl Ca P

	Mg
CISTATINA C	
PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HRS	
BH	
CARGA VIRAL	
EGO	