



**UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN
NICOLAS DE HIDALGO**

**FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS Y BIOLOGICAS " DR
IGNACIO CHAVEZ "**

TESIS

**NEFROPATIA ASOCIADA A EL USO DE TERAPIA TAAR
EN PACIENTES VIH POSITIVOS, HOSPITAL INFANTIL DE
MORELIA EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS.**

Para obtener la especialidad en

PEDIATRIA

Presenta:

Dr. Miguel Ángel Sánchez Valadez.

Asesor: Dr. Jorge Alejandro Vázquez Narváez

Morelia Michoacán, Octubre 2015

**“ NEFROPATIA ASOCIADA A EL USO DE TERAPIA TAAR EN PACIENTES VIH
POSITIVOS, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EVA SAMANO DE
LOPEZ MATEOS.”**

Dr. Miguel Ángel Sánchez Valadez

DIRECTOR:

DR. Jorge Alejandro Vazquez Narvaez

Medico infectologo- Inmunologo Pediatra, Adscrito al Hospital Infantil de Morelia.

Dr. Antonio Sanchez Sanchez

Subdirección de Enseñanza e Investigación.

Hospital Infantil de Morelia “Eva Samano De Lopez Mateos ”

Por este conducto nos permitimos presentar a la dirección de Enseñanza e Investigación del Hospital Infantil de Morelia Eva Samano de Lopez Mateos el presente trabajo como tesis profesional con el siguiente tema:

“ NEFROPATIA ASOCIADA A EL USO DE TERAPIA TAAR EN PACIENTES VIH POSITIVOS, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS.”

Elaborado por: Dr. Miguel Ángel Sánchez Valadez.

A fin de concluir la especialidad de:

PEDIATRIA.

Agradeciendo de antemano las atenciones brindadas a la presente, nos despedimos de usted, no sin antes enviarle un cordial saludo.

ATENTAMENTE

Dr. Jorge Alejandro Vazquez Narvaez

Dr. Miguel Ángel Sánchez Valadez

Autor de la Tesis

-

**“ NEFROPATIA ASOCIADA A EL USO DE TERAPIA TAAR EN PACIENTES VIH
POSITIVOS, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EVA SAMANO DE
LOPEZ MATEOS.”**

Dr. Antonio Sanchez Sanchez

**Jefe de Enseñanza e Investigacion del Hospital Infantil de Morelia Eva
Samano de Lopez Mateos.**

Dr. Jorge Tapia Garibay

Coordinador de Enseñanza UMSNH

Dr. Miguel Ángel Sánchez Valadez

Médico Residente de la especialidad en Pediatría.

Hospital Infantil de Morelia Eva Samano de Lopez Mateos (Investigador)

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar debo agradecer a dios por permitirme realizar uno más de mis sueños, y que a pesar de la dureza del camino una vez más me ha dejado vislumbrar por fin el final de un camino emprendido hace ya 12 años, y al mismo tiempo el inicio de uno nuevo.

A mi esposa Susana quien sin ser médico, a lo largo de estos años, ha sufrido al mismo tiempo los altibajos de esta profesión, pero que sin chistar me ha brindado de manera incondicional, su amor, su comprensión, sacrificando en más de una ocasión su confort y sus propios sueños.

A mis hijos Ángel Naim y Suzette, quienes han sido capaces de hacer desaparecer cualquier rastro de frustración y cansancio, con solo una sonrisa, siendo hoy y para siempre el motor de todas mis motivaciones.

A mis padres quienes desde muy pequeño me enseñaron los beneficios de la responsabilidad, el trabajo duro, y el amor por la profesión, al mismo tiempo que me impulsaban incluso aun hoy, para continuar preparándome y mejorando como profesionista y como ser humano, sin ellos no habría alcanzado las metas que hoy día e cumplido.

Al Dr. Jorge Alejandro Vazquez Narvaez Maestro y amigo, y con quien comparto el gusto por la infectologia Pediatrica.

A TODOS MUCHAS GRACIAS.

Dr. Miguel Ángel Sánchez Valadez

INDICE:

1.- Titulo.....3
2.- Identificación de investigadores....4
3.- Agradecimientos..... 5
4.- Resumen 7
5.- Introducción.....8
6.- Marco Teórico.....10
7.- Justificación.....35
8.- Hipótesis.....38
9.- Objetivo.....38
10.- Diseño de Estudio.....39
11.- Material y Métodos.....40
12.- Anexos.....48
13.- Resultados.....49
14.- Conclusiones.....54
15.- Bibliografía.....55

**“ NEFROPATIA ASOCIADA A EL USO DE TERAPIA TAAR EN PACIENTES VIH
POSITIVOS, EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA EVA SAMANO DE
LOPEZ MATEOS.”**

4 Resumen:

Palabras clave: Nefropatía, VIH, TAAR, antiretrovirales, morbilidad.

La infección por virus de VIH se mantiene como una constante causa de morbi-mortalidad en el mundo, sin embargo cada vez son mas , los pacientes logran una esperanza de vida mayor que en antaño, y debido a esto las causas de morbilidad en estos pacientes son diferentes que hace unos años. Material y Metodos : se realizo a todos los pacientes Pediatricos con VIH que acuden a la consulta de infectologia pediátrica en el HIM, valorando perfil hemalogico y renal para fallo renal agudo y crónico, Resultados 33% de pacientes con nefropatía asociada a VIH, y al uso de antiretrovirales, Conclusiones, s necesita un escrutinio puntual y adecuado para seguimiento de estos pacientes y evitar la morbilidad asociada al mismo

ABSTRACT :

Infection with HIV virus remains a constant cause of morbidity and mortality worldwide , but are becoming more , patients achieve a higher life expectancy than in the past, and because of this the causes of morbidity in these patients are different a few years ago . Material and Methods : Pediatric all HIV patients attending pediatric consultation infectologia in HIM was performed , evaluating hemalogic and renal profile to acute and chronic renal failure, Results 33% from patients with HIV-associated nephropathy , and use of antiretrovirals, conclusions are

need timely and adequate scrutiny to monitor these patients and avoid associated morbidity

5. Introducción.

La infección por el virus de VIH, se mantiene constante como una causa de morbi mortalidad, aun en países desarrollados, se sabe que existen 3.2 millones de personas que viven con la infección en el mundo.

Aun sabiendo esto, los índices de mortalidad asociadas al virus han disminuido de manera contrastante con el desarrollo de Terapia antirretrovirales altamente efectivos (TAAR), por lo que las causas de morbilidad son diferentes a las de hace 20 años.

Es sabido que la nefropatía en pacientes con VIH no está documentada debido a que los centros especializados no se realiza de manera rutinaria el escrutinio, por lo que consideramos es de vital importancia, sobre todo tomando en cuenta, el universo de pacientes, adultos y pediátricos, que viven con la enfermedad, se realice un abordaje adecuado, para con ello no solo mejorar la calidad de vida, si no disminuir en la medida de lo posible, el índice de complicaciones.

Problema

El diagnostico de nefropatía asociada a HIV (HIVAN) es un reto para todo medico debido a la gran variedad de causas que la ocasionan, incluyendo la misma infección por VIH, Drogas e infecciones oportunistas, La causa mayor causa de HIVAN, es una enfermedad glomerular severa ligada directamente a la infección de las células epiteliales.

La incidencia de HIVAN se estima entre 3.5 % en estudios clínicos y un 12% en autopsias, la infección por VIH, representa la tercera causa de enfermedad renal terminal en pacientes de entre 20-40 años.

La relación entre la infección por VIH y HIVAN está bien establecida, ocurre cuando la infección esta descontrolada, caracterizada por niveles bajos de CD4 y alta carga viral, por lo cual se sospecha que al instaurarse una adecuada terapéutica antirretroviral es una estrategia adecuada para disminuir la incidencia de HIVAN.

Ahora bien; la nefropatía asociada al uso de anti -retro virales en particular el Tenofovir, al igual que la del HIVAN no se encuentra identificada, por lo menos no su prevalencia en edades pediátricas, debido, que no se realiza la búsqueda de manera intencionada, por lo menos no de manera rutinaria, y si bien la instauración de la terapia TAAR en particular el tenofovir, ha demostrado una disminución notable, en la incidencia de nefropatía asociada a VIH(HIVAN), también se ha demostrado cierto grado de disfunción renal representada por disminución en la filtración glomerular, sospechándose que la incidencia es de 10-15% de pacientes con VIH tratados con antirretrovirales, esto descartando que haya factores de co –morbilidad además de VIH que descarten nefropatía previa, y dado el universo de pacientes infectados es necesario e imperativo realizar el abordaje tratando a disminuir el mínimo la morbilidad.

6. MARCO TEORICO:

Descripción Virus VIH.

El virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) es el agente productor del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) una enfermedad reconocida desde hace 30 años que ha alcanzado proporciones pandémicas. ⁽⁶⁾

Su origen se remonta a la transmisión a humanos de retrovirus que infectan a poblaciones de chimpancés en África central hace aproximadamente 100 años.

Desde esta localización su expansión a todo el mundo ha sido espectacular principalmente en las últimas décadas.

La intensa investigación realizada nos permite disponer de un tratamiento eficaz para controlar la replicación del virus y evitar la progresión de la enfermedad, sin embargo no disponemos aún de una vacuna que impida la continua extensión de la pandemia.

No es posible entender estos fenómenos sin un conocimiento detallado de la biología del VIH-1 y los mecanismos que se han seleccionado en este asombroso agente para infectar una célula clave como el linfocito T CD4+ y evadir la respuesta inmune. ^(6,12)

Origen de la infección por VIH en humanos: historia de los retrovirus

El primer miembro de los Retrovirus fue inicialmente descrito en 1911 por Rous como un agente filtrable, más pequeño que una bacteria, capaz de transmitir la producción de tumores en pollos: el virus del Sarcoma de Rous.

Posteriormente en 1970; Howard Temin y David Baltimore realizaron independientemente el descubrimiento central del mecanismo de retro transcripción. La caracterización de esta nueva enzima, la retrotranscriptasa (RT) que permitía sintetizar ADN a partir de ARN, cuestionaba el dogma prevalente hasta el momento en la biología molecular que establecía que la expresión del gen siempre se realizaba en el sentido ADN→ARN→Proteína.

La RT explicaba por qué esta creciente familia de virus ARN podía convertir su genoma en ADN e integrarlo como un gen más en el cromosoma de la célula infectada. Ahora sabemos que este mecanismo ha sido compartido a lo largo de la evolución por diferentes retrovirus y otros retroelementos de tal forma que en la actualidad más del 10% del genoma humano tiene este origen. ^(6,12)

En los años posteriores se describieron numerosos agentes retro virales relacionados en su mayoría con tumores en aves y ratones.

En 1980 Robert Gallo y su grupo, en plena expansión de las teorías del origen vírico de los tumores, descubren el primer retrovirus humano, el HTLV-I, un agente relacionado inicialmente con leucemia de células T y posteriormente con un cuadro neurológico conocido como paraparesia espástica tropical.

Este mismo grupo describiría al año siguiente otro agente, el HTLV-II, relacionado esta vez con una rara leucemia de células peludas.

Este acontecimiento es doblemente relevante en la historia del VIH y el SIDA, porque si bien la investigación sobre los retrovirus humanos estaba ya plenamente establecida, precisamente el hecho de que se trataran en su mayoría de virus oncogénicos fue motivo de confusión inicial en la interpretación de la patogenia de la infección por VIH, un retrovirus cuya característica principal es la destrucción del linfocito T CD4+, y no la transformación e inmortalización celular.

El VIH se descubrió en 1983, a los dos años de la comunicación de los primeros casos de sida, por el grupo de Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier en el Instituto Pasteur de París³ y posteriormente en 1984 por el propio grupo de Robert Gallo en el Instituto Nacional de Cáncer en Veteada, EE.UU.⁴

Después de una importante polémica sobre la autoría del descubrimiento, y la diferente nomenclatura propuesta por cada unos de los laboratorios, en 1986 se acordó la denominación de virus de la inmunodeficiencia humana. (6,12,15)

Origen del virus de la inmunodeficiencia humana

El VIH pertenece a la familia de los *lentivirus* y se clasifica en dos tipos: VIH-1 y VIH-2 que tienen un 40-50% de homología genética y una organización genómica similar.

El VIH-1 es el causante de la pandemia mundial de SIDA mientras que el VIH-2, aunque también puede producir SIDA, se considera menos patogénico y menos transmisible.

El VIH-2 se encuentra confinado principalmente a zonas del África occidental, aunque se han detectado algunos casos en Europa y EE.UU.

Tanto el VIH-1 como el VIH-2 provienen de diferentes saltos inter-especie de virus que infectan en la naturaleza a poblaciones de simios en África. El VIH-2 está muy cercano filogenéticamente al, virus de la inmunodeficiencia del *Sooty mangabey*, (SIVsm) una variedad de mono muy frecuente en África occidental. ^(6,12,15)

El origen del VIH-1 ha sido mucho más laborioso de esclarecer ya que proviene del agente que infecta en la naturaleza a la variedad de chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* que habita en zonas poco accesibles del sur de Camerún (SIVcpzPtt)⁽⁶⁾.

Las cepas del VIH-1 se han clasificado en tres grandes grupos según su homología genética y se piensa que representan diferentes episodios de salto inter-especies. Estos son: el grupo M (*main* o principal), el grupo O (*outlier*), y el grupo N (no M, no O).

El grupo M se ha dividido en 9 subtipos (A, B, C, D, F, G, H, J, K) y en cepas recombinantes entre ellos, denominados CRF (formas recombinantes circulantes). Los CRF se forman por recombinación de fragmentos genómicos de distintos subtipos. Actualmente se han descrito más de 30 CRF y su número se incrementa constantemente.^(12,15)

¿Cuál ha sido la vía de diseminación más probable del VIH-1 desde los reservorios naturales?

Por medio del estudio evolutivo de secuencias se piensa que el SIVcpz pasó del chimpancé a la especie humana alrededor de 1900.

El mecanismo de exposición más probable ha sido la caza y el consumo de carne de chimpancé, práctica muy popular en la zona donde se han descrito infecciones en humanos de agentes que son característicos de simios como SFV (Espumavirus de simio) y nuevas variedades de HTLV⁷; estos virus no tienen potencial patogénico aparente pero son marcadores de la transmisión de agentes entre simios y humanos.^(6,15)

La infección en humanos por el VIH-1 probablemente se mantuvo inicialmente limitada a pequeños grupos de población hasta que alcanzó, seguramente a través del Río Congo, un núcleo urbano en rápida expansión como era la ciudad de Kinshasa alrededor de 1930-40.

En esta ciudad existe la mayor variedad de cepas y los indicios de la divergencia del virus en una nueva especie, los humanos, en lo que hoy conocemos como subtipos.

A partir de este punto el VIH se diseminó por el continente por contacto sexual, y muy probablemente por prácticas sanitarias con material contaminado, hasta que se introdujo en el mundo desarrollado durante los años setenta, causando los primeros casos de SIDA detectados inicialmente en EE.UU. ^(6,12,15)

A principios de los ochenta. El VIH-1 grupo M se convirtió en el responsable principal de la pandemia de SIDA. Dentro de este grupo, las cepas del subtipo B predominan en Europa y América y son poco frecuentes en África. ⁽⁶⁾

Este hecho es todavía motivo de discusión aunque la explicación más probable es que el VIH-1 subtipo B ingreso en EE.UU, y posteriormente en los países desarrollados, vía Haití. De nuevo el estudio evolutivo de las secuencias nos da la clave: los aislamientos de VIH-1 en Haití durante los años ochenta son las secuencias ancestrales del subtipo B y han dado lugar a los primeros aislamientos en EE.UU. y posteriormente en Europa, Australia y Japón. ^(6,12,15)

En el Congo pos-colonial francófono está confirmada la presencia de nativos de Haití en tareas de cooperación sanitaria y educación.

La hipótesis más probable es que durante los años sesenta unos pocos individuos, incluso un solo individuo, de Haití llevó una variedad muy particular de VIH-1, el subtipo B, desde Congo hasta Haití donde se expandió e introdujo en EE.UU. a finales de los años sesenta, dando lugar a una rapidísima diseminación⁹.

Actualmente, y en relación principalmente con la inmigración, al menos el 25% de las nuevas infecciones en Europa se producen por variantes no-B procedentes de África y Asia, los subtipos A, C y los recombinantes CRF01_AE y CRF02_AG representan las variantes más frecuentes . ^(6,12)

Los virus N y O, han pasado también a la especie humana pero no han tenido diseminación epidémica y han dado solo lugar a unos pocos casos de infección en humanos detectados principalmente en África occidental.

Recientemente se ha descrito un cuarto grupo de VIH-1, denominado "P". Este virus está más cercano filogenéticamente al SIVgor que infecta al gorila occidental (*Gorilla gorilla*) habitante de las mismas áreas donde se han identificado chimpancés infectados con los ancestros del grupo M y N. Las vías de la transmisión entre chimpancés y gorilas del ancestro del grupo P, y posiblemente del O, no están totalmente aclaradas. (6,12,15)

Características estructurales del VIH: La envoltura del VIH

El VIH-1 tiene forma de esfera con un diámetro de 100-120nm. Al igual que en todos los virus envueltos, la envoltura consiste en una bicapa lipídica tomada de la membrana de la célula humana durante el proceso de gemación de nuevas partículas.

En esta envoltura se encuentran presentes algunas proteínas de la célula huésped y muy significativamente Env, la glicoproteína de envoltura del VIH. Env se encuentra anclada en la membrana y consiste en un hetero-trímero formado por tres moléculas llamadas glicoproteína 120 (gp120), en la zona más externa, y un tronco de una estructura transmembrana que consta a su vez de tres moléculas llamadas glucoproteína 41 (gp41). (24,15)

La estructura y funcionalidad de Env son claves para entender aspectos importantes de la biología del VIH-1, tales como la interacción con receptores celulares (tropismo) y la evasión inmune.

Cada partícula de VIH-1 tiene una cantidad de estas estructuras de Env (*spikes*) relativamente pequeña: 14 ± 7 , a lo que se añade su fragilidad al ser la unión entre gp120 y gp41 no-covalente.

Este factor probablemente es responsable de la fragilidad y corta infectividad de las partículas de VIH-1 ya que la mayoría de los *spikes* no son funcionales.

No obstante, el diseño de la envoltura encierra algunas ventajas biológicas muy especiales de tal forma que precisamente Env es en gran parte responsable de que todavía no exista una vacuna protectora frente a la infección por VIH-1.

Los factores relacionados con la dificultad de neutralizar la infección por VIH-1 están directamente relacionados con Env:

- 1) Gran variabilidad de la envoltura con 5 regiones hipervariables en la zona más externa de gp120,
- 2) Alto nivel de glicosilación de Env con más del 50% de su masa en azúcares (N-glicosilación), que impide la unión de anticuerpos (escudo de glicanos) y
- 3) enmascaramiento conformacional, término que describe el que una de las zonas más vulnerables de Env, el sitio de unión con los co-receptores (CCR5 ó CXCR4), no existe hasta que se organiza espacialmente después del cambio en la conformación de gp120 inducido por la interacción con CD4, y es por tanto muy poco susceptible a la neutralización mediada por anticuerpos.^(6,12,15,24)

Otras proteínas del VIH

El gen *gag* codifica las principales proteínas estructurales: la proteína de matriz p17, anclada en el interior de la membrana y la proteína de la cápside p24, que forma por polimerización una estructura nuclear cónica que contiene en su interior un complejo proteína-ácido nucleico formado por dos copias del ARN genómico del VIH-1, la nucleoproteína p7 y la transcriptasa inversa p66 (RT). El gen *pol* codifica los tres enzimas necesarios para el ciclo infectivo del virus: la proteasa (PR), la transcriptasa inversa (RT) y la integrasa (IN). .(6,12,15,24)

Además, el VIH-1 contiene otros seis genes denominados inicialmente accesorios: *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpu* y *vpr*, que dan lugar a sus correspondientes proteínas con un papel muy importante en el ciclo biológico del virus

Tat y Rev son proteínas reguladoras que se acumulan en el núcleo y se unen a regiones específicas del ARN viral: TAR y RRE respectivamente. La proteína Tat es un potente activador de la transcripción y es esencial para la replicación del virus. Rev es un factor de exportación nuclear que facilita la salida al citoplasma de los ARN mensajeros largos antes de ser procesados en el núcleo y permite así la traducción y expresión de las proteínas estructurales. .(6,12,15,24)

La proteína Nef ha sido motivo de numerosas investigaciones ya que participa en funciones diversas.

Nef induce regulación negativa de CD4 y moléculas HLA de clase I en la superficie de las células infectadas, lo que puede representar un mecanismo de escape importante al evadir un ataque mediado por linfocitos CD8 + citotóxicos.

Nef también parece interferir con la activación del linfocito T al unirse a varias proteínas que intervienen en las vías de transducción de señales intracelulares.

Vif es importante para el transporte al núcleo del complejo viral pre-integración, inmediatamente después de la entrada del virus a la célula lo que permite al VIH-1, a diferencia de la mayoría de los retrovirus, infectar células que no estén activamente dividiéndose. .(6,12,15,24)

Y algunos antídotos:

El papel principal de Vif ha quedado claro que consiste en interaccionar con una proteína de defensa antiviral en la célula humana llamada APOBEC3G (A3G). Vif interfiere con la actividad de A3G, anulando su efecto antiviral y favoreciendo la replicación del VIH. A3G era una proteína conocida pero su función no estaba clara.(24)

Este tipo de moléculas celulares con efecto antiviral se conoce como “factores de restricción” y parecen constituir un nuevo sistema de defensa intracelular frente a diferentes agentes virales.

A3G es un deoxi-citidina deaminasa que actúa sobre el ADN recién sintetizado por retro-transcripción y modifica así las citosinas en uracilos.

Estos cambios C por U tiene como resultado bien la destrucción de la cadena por el enzima UNG (solo se permite U en cadenas de ARN) o sí la cadena escapa a la

destrucción se produciría el cambio paulatino de residuos G por A (hipermutación) con la consiguiente acumulación de mutaciones.

El estudio de esta interacción puede servir como una nueva diana para los fármacos antivirales. Recientemente se ha descrito que Vpu, otra de estas llamadas proteínas accesorias, tiene, al igual que Vif, la función de interferir con un nuevo factor de restricción denominado *Tetherin* y que tiene como mecanismo antiviral la misión de impedir la liberación de partículas de la membrana celular.^(6,24)

Global summary of the AIDS epidemic | 2013

Number of people living with HIV in 2013	Total 35.0 million [33.1 million – 37.2 million]
	Adults 31.8 million [30.1 million – 33.7 million]
	Women 16.0 million [15.2 million – 16.9 million]
	Children (<15 years) 3.2 million [2.9 million – 3.5 million]
<hr/>	
People newly infected with HIV in 2013	Total 2.1 million [1.9 million – 2.4 million]
	Adults 1.9 million [1.7 million – 2.1 million]
	Children (<15 years) 240 000 [210 000 – 280 000]
<hr/>	
AIDS deaths in 2013	Total 1.5 million [1.4 million – 1.7 million]
	Adults 1.3 million [1.2 million – 1.5 million]
	Children (<15 years) 190 000 [170 000 – 220 000]

SUMARIO GLOBAL DE LA EPIDEMIA DE VIH

	Adults and children living with HIV	Adults and children newly infected with HIV	Adult prevalence (15-49) [%]	Adult & child deaths due to AIDS
Sub-Saharan Africa	24.7 million [23.5 million - 26.1 million]	1.5 million [1.3 million - 1.6 million]	4.7% [4.4% - 4.9%]	1.1 million [1.0 million - 1.3 million]
Middle East and North Africa	230 000 [160 000 - 330 000]	25 000 [14 000 - 41 000]	0.1% [<0.1% - 0.2%]	15 000 [10 000 - 21 000]
Asia and the Pacific	4.8 million [4.1 million - 5.5 million]	350 000 [250 000 - 510 000]	0.2% [0.2% - 0.2%]	250 000 [210 000 - 290 000]
Latin America	1.6 million [1.4 million - 2.1 million]	94 000 [71 000 - 170 000]	0.4% [0.4% - 0.6%]	47 000 [39 000 - 75 000]
Caribbean	250 000 [230 000 - 280 000]	12 000 [8400 - 14 000]	1.1% [0.9% - 1.2%]	11 000 [8300 - 14 000]
Eastern Europe and Central Asia	1.1 million [880 000 - 1.3 million]	110 000 [86 000 - 130 000]	0.6% [0.6% - 0.8%]	53 000 [43 000 - 69 000]
Western and Central Europe and North America	2 300 000 [2.0 million - 3.0 million]	88 000 [44 000 - 160 000]	0.3% [0.3% - 0.5%]	27 000 [23 000 - 34 000]
2013 TOTAL	35.0 million [33.2 million - 37.2 million]	2.1 million [1.9 million - 2.4 million]	0.8% [0.7% - 0.8%]	1.5 million [1.4 million - 1.7 million]

WHO-HIV departamento. agosto 13-2014

ESTADISTICAS POR REGION

	Adultos y niños que viven con VIH	Adultos y niños recientemente infectados con VIH	Prevalencia en adultos	Adultos y niños fallecidos por sida
África sub-	24.7	1.5	4.7%	1.1

sahárica	millones	millones		millones
Medio este y África del norte	230 000	25 000	0.1%	15 mil
Asia y el pacífico	4.8 millones	350 000	0.2%	250 000
Latinoamérica	1.6 millones	94 000	0.4%	47 000
Caribe	250 000	12 000	1.1%	11 000
Este de Europa y Asia central	1.1 millones	110 000	0.6%	53 000
Oeste y Europa central y Norteamérica	2.3 millones	88 mil	0.3%	27 mil
Total	35 millones	2.1 millones	0.8%	1.5 millones

WHO-HIV departamento, agosto 13-2014

Estadísticas en México

Distribución de los Casos Notificados de SIDA según Grupo de Edad y Sexo; México, 1983-2013*

Grupo de Edad	Hombres		Mujeres		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
< de 1	530	52.9	472	47.1	1,002	0.6
1 - 4	739	51.7	690	48.3	1,429	0.9
5 - 9	366	51.3	347	48.7	713	0.4
10 - 14	286	60.7	185	39.3	471	0.3
15 - 19	2,066	67.6	989	32.4	3,055	1.9

Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al 30 de junio de 2013 (CENSIDA)

NEFROPATIA POR VIH (HIVAN)

En 1984, médicos en Miami, y New York, reportaron casos de pacientes infectados con el virus de VIH, con intensa proteinuria y rápida progresión a estadios finales de enfermedad renal, la biopsia renal mostraba riñones grandes y edematosos, en combinación con cambios glomerulares y túbulo intersticiales.

Los glomérulos renales mostraban un colapso capilar extenso, inclusiones túbulo reticulares en las células endoteliales, y pronunciada hipertrofia e hiperplasia, del epitelio visceral, asociado con esclerosis segmental y global.

La enfermedad túbulo-intersticial, incluye infiltrado de células mononucleares, dilataciones microquísticas de los túbulos renales, y fibrosis intersticial. Este

síndrome es llamado HIVAN, este síndrome encontrado predominantemente en pacientes afroamericanos infectados por el virus de VIH.^(1,7,13,30)

EPIDEMIOLOGIA.

Desafortunadamente la prevalencia real de HIVAN en la infancia es desconocida, debido a que en muchos de los centros pediátricos, las biopsias renales no son efectuadas de manera regular, en pacientes infectados con el virus de VIH y con proteinuria.

Sin embargo en años recientes Strauss y cols., reportaron que la prevalencia de HIVAN es aproximada entre 10%-15%, en poblaciones en cuyos pacientes infectados por virus de VIH son en su mayoría, pacientes afroamericanos (95%).^(5,13,4,18,19)

Cotidianamente los siguientes criterios han sido utilizados para el diagnostico de HIVAN.

- 1) Proteinuria adaptada según la edad y la superficie corporal en rangos nefroticos, según sea el caso..^(5,24,27,30)
- 2) Examen microscópico anormal del sedimento urinario, bajo las mismas condiciones, incluyendo casos con presencia de micro quistes. ^(5,24,27,30)
- 3) Presencia de crecimiento y aumento en la ecogenicidad de los riñones, o alteración en la relación cortico medular. ^(5,24,27,30)
- 4) Pacientes de raza negra e historia clínica, que coincida con el diagnostico típico de HIVAN, proteinuria en rangos nefroticos, sin edema significativo y/o hipertensión. ^(5,24,27,30)

Los siguientes Hallazgos clínicos no son típicos de HIVAN pero pueden usarse bajo sospecha de otra enfermedad renal. (5,24,27,30)

- 1) Hematuria microscópica.
- 2) Hematuria microscópica con proteinuria.
- 3) Niveles elevados de urea, nitrógeno ureico, y creatinina séricos, pero con proteinuria no significativa.
- 4) Hematuria y/o proteinuria en pacientes caucásicos o latinos infectados por VIH. (5,24,27,30)

A pesar de todos los criterios clínicos y de laboratorio previamente establecidos, el diagnóstico definitivo de la nefropatía asociada a VIH es la BIOPSIA RENAL.

(5,24,27,30)

PATOGENESIS.

Rol de los genes de VIH en HIVAN.

El Genoma de el virus de VIH-1, contiene al menos 9 genes que codifican proteínas virales, 4 de estos genes, *env,tat, nef y vpr* , están ligadas a la patogénesis de la enfermedad renal. (4,11,13,30)

El gen *env*, codifica las proteína de VIH-1, gp120, y gp 41, estos constituyen la unidad envolvente y la superficie de HIV-1, gp120 se une a los receptores de quimicina, e induce señalización de vía, en muchos tipos de células. (4)

Esta transcripción es esencial para la replicación viral, pero también al liberarse pueden tomar a células no infectadas, además pueden ligarse a los proteoglicanos de heparan sulfato, y activas varios genes en el huésped, Ambos gp120 y el gen

Tat se encuentran presentes en la circulación en los pacientes infectados por VIH-1, y pueden activar el sistema inmune e inducir disfunción endotelial.

Los productos del gen nef, ocasionan regulación a la baja de leucocitos CD4. El gen nef también activa una variedad de vías de señalización, que involucran el crecimiento y diferenciación, produciendo el crecimiento y des diferenciación de los podocitos. Nef también puede evitar la expresión del gen de supresión tumoral, que inhibe normalmente la proliferación de podocitos.

Vpr cuenta con efectos múltiples en la célula huésped, que incluyen la regulación del arresto celular, apoptosis, producción de citocinas, y puede actuar como un activador o un supresor, Vpr puede facilitar la entrada del DNA y las proteínas al núcleo celular. Y a pesar de todos los avances en el rubro de la genética, el mecanismo de lesión causante de lesión renal no se encuentra bien dilucidada.⁽⁴⁾

VARIACIONES GENETICAS EN HUESPED PORTADOR DE HIVAN.

Los factores genéticos del huésped, juegan un rol esencial, en el rol de la patogénesis de HIVAN, en personas con ascendencia africana, incrementa el riesgo de desarrollar HIVAN, comparados con personas con ascendencia Europea. ^(4,11,13)

Uno de los primeros factores genéticos del huésped, explorados, para identificar la susceptibilidad, de los pacientes con ascendencia africana fue la llamada “ Genotipo negativo Duffy”, este fenotipo es determinado por la mutación, en el antígeno Duffy, receptor de citoquinas (DARC), con disrupción del sitio de unión del factor de transcripción (GATA-1), esta acción es requerida para expresar DARC en la superficie de los eritrocitos.

Estudios previos muestran que el DARC, puede promover, el aclaramiento y neutralización, de las citoquinas pro inflamatorias, de esta forma liga a las moléculas de VIH-1.

Por tanto los pacientes que cuentan con el genotipo negativo, Duffy/DARC, no tienen la capacidad de neutralizar las citoquinas, y/o HIV-1, de manera efectiva.

(4,11,13)

Los niños con HIVAN muestran una expresión incrementada, para DARC en el endotelio glomerular y las células tubulares epiteliales. Estos cambios pueden facilitar el reclutamiento de las células infectadas con HIV, incrementando con ello la toxicidad renal, sin embargo, estudios realizados en adultos no muestran una relación entre el antígeno Duffy negativo y la progresión a HIVAN. (4,11,13)

FACTORES GENETICOS RELACIONADOS CON CROMOSOMA 22q12 y EL HIVAN.

A últimas fechas se ha estudiado una gran variedad de afecciones renales, incluyendo la HIVAN en pacientes con ascendencia africana, y tras la investigación se ha observado que el origen de este desequilibrio se encuentra localizado en el cromosoma 22q12, este incluye el gen MYH9. (4,11,13)

El Gen MYH9, decodifica las cadenas pesadas IIA de la miosina no muscular, es un motor del cito esqueleto proteico, expresado en muchos tipos de células, incluyendo podocitos glomerulares.

El mapeo de MYH9 ha logrado identificar el polimorfismo individual (SNPs) relacionado con diversos padecimientos entre los que podemos enumerar:

Enfermedad renal de etiología diabética, familiar, y enfermedad de plaquetas gigantes; además tras realizar una re secuenciación de el gen MYH9, mutaciones no funcionales, pero patológicas han sido identificadas, en pacientes con HIVAN.

En estudios recientes (2011), en ratones, se reportó la delección del Gen MYH9 específico para podocitos. Los ratones no desarrollaron proteinuria, o insuficiencia renal, pero se encuentran predispuestos para la glomérulo esclerosis, cuando se estimula con adriamicina. Estos hallazgos sugieren que la falta de expresión de MYH9 en los podocitos, en conjunto o secundario a stress /provocación puede inducir insuficiencia renal. ^(4,11,13)

ROL RENAL Y DE FACTORES CIRCULANTES EN EL HIVAN EN LA INFANCIA.

Varios modelos de ratones transgénicos, demostraron que la expresión selectiva de los genes HIV-1, en los podocitos, incluyendo Nef y Vpr, juegan un papel importante en la patogénesis de HIVAN. Estos hallazgos no excluyen la posibilidad, de que los factores circulantes, jueguen un rol adicional en el desarrollo de HIVAN. ^(4,17,25,26)

Los niños con HIV desarrollan daño progresivo endotelial, en respuesta a altas cargas virales, proteínas virales circulantes, y citoquinas liberadas por la respuesta inmunológica del huésped; además la expresión forzada de niveles altos de los genes HIV en los podocitos, pueden causar daño renal por mecanismos alternativos en ratones transgénicos, que expresan de lleno el genoma de HIV, o HIVnef.

Bajo el control de CD4, restringen la expresión de HIV-1, principalmente en la células circulantes, pueden desarrollar micro quistes, y al final se nos refiere que la expresión renal de genes de HIV, y las citoquinas liberadas por las células, inducen el desarrollo de HIVAN, sin establecer una primo infección a nivel renal.

(4,17,25,26)

INFECCION DE CELULAS RENALES.

Se ha demostrado que al cultivar células epiteliales renales, cosechadas de pacientes infectados por el virus de VIH, pueden infectarse por vía de los CD4, este evento sin embargo, da como resultado la generación, de niveles muy bajos de proteínas virales.

Más que esto, son necesario altas cargas virales, para infectar estas células, sin embargo el mecanismo de entrada del virus a estas células aun permanece como un misterio.

Células epiteliales renales, cosechadas de pacientes infectados con VIH, no expresan niveles detectables de CD4 en el receptor primario de VIH o en sus co receptores, sin embargo el contacto célula a célula y las interacciones con células mononucleares, facilitan la entrada y transferencia de HIV-1, a las células epiteliales renales. (4,17,25,26)

PROLIFERACION DE CELULAS EPITELIALES RENALES EN INFANTES CON HIVAN.

Una de de las presentaciones distintivas del HIVAN es la presencia de micro quistes renales, y la proliferación de células epiteliales glomerulares, el mecanismo básico responsable de estos cambios no está completamente entendido y es por tanto objeto de diversos estudios y controversias.

Una de las hipótesis iniciales, propone con HIV-1, que puede inducir una infección productiva de los podocitos, liderando la expresión del gen Nef y su subsecuente activación, este estudio sin embargo se basa en el estudio de podocitos murinos inmortalizados y ratones transgénicos, por lo que aun necesitan ser validados en células cosechadas de pacientes HIV-1 positivos. (4,6,17,25,26)

NEFROPATIA ASOCIADA A TERAPIA TAAR

El daño renal causado por drogas antirretrovirales, es causado por una gran variedad de efectos tóxicos secundarios a estos fármacos, como son fallo renal agudo, necrosis tubular, litiasis renal, o enfermedad renal crónica. (2,8,9)

INHIBIDRES DE PROTEASAS.

INDINAVIR

El indinavir es un inhibidor de proteasa, asociado frecuentemente con efectos renales adversos, incluyendo nefrolitiasis, cristaluria, necrosis papilar, y falla renal aguda.

Los cristales urinarios compuestos de indinavir ocurren en el 20% de los pacientes que lo usan, y esta condición progresa a nefrolitiasis en un 3%. Otros pacientes en

los cuales no hay evidencia de formación de lito renal(12.5%), presentan síntomas como disuria, o dolor en flanco, la incidencia estimada, de complicaciones urológicas es de 8.3 casos por cada 100 años de tratamiento.

La formación de un lito puede ocurrir en cualquier estructura desde el riñón y todo el tracto urinario, con factores de riesgo como: pH urinario mayor de 6, bajo índice de masa corporal magra, alta concentración de indinavir, e influencias ambientales (clima cálido), tratamiento concomitante con trimetoprim mas sulfametoxazol, aciclovir, o coinfecciones crónicas por virus de Hepatitis B o C.

La terapia antirretroviral combinada con bajas dosis de ritonavir incrementa la toxicidad renal del indinavir, la vía segura para mantenerse sin síntomas urológicos, es el mantenimiento del gasto urinario alto por arriba de 1500 ml día (adultos).

Tras ocurrir la falla renal, es seguro reiniciar el tratamiento con Indinavir al restablecer una adecuada rehidratación.

Un incremento de los niveles séricos de creatinina, frecuentemente precedida por leucocituria estéril se observa en un 14-33% de los pacientes, además de que los síntomas urológicos y la elevación de los azoados pueden normalizarse semanas después de discontinuar el tratamiento. Sin embargo, han sido descritas toxicidad renal irreversible.

La lesión básica que es la nefritis intersticial debe ser corroborada con biopsia, aunque también puede tomar un curso auto limitado, o pasar a fibrosis intersticial o atrofia renal.^(2,10,12,22,23)

RITONAVIR

El ritonavir ha sido vinculado a falla renal reversible. Todos los pacientes reportados mostraron un incremento de niveles de creatinina sérica, habían recibido Ritonavir a dosis terapéuticas(800-1200mg por día). (22,23)

SAQUINAVIR-NELFINAVIR

Este par de fármacos han sido reportados, generalmente como inocuos para la función renal, en estudios control, sin embargo en casos individuales, sugieren que potencialmente pueden inducir cálculos, reportándose en el sedimento urinario hasta 99% de nelfinavir y 1% indinavir. (22,23)

ATAZANAVIR

Esta no es asociado con toxicidad renal en estudios clínicos, sin embargo se han descrito nefritis intersticial y falla renal reversible, después de la adición de atazanavir al régimen TAAR.

Se corroboró esta patología mediante la toma de biopsia la lesión fundamental que es la glomérulo esclerosis y nefritis intersticial. (22,23,29)

OTROS INHIBIDORES DE PROTEASAS

Otros inhibidores de proteasas como amprenavir, fasamprenavir, y lopinavir no se han asociado con nefropatía. (22,23,29)

INHIBIDORES DE LA TRASCRIPTASA REVERSA (NUCLEOTIDOS)

Tenofovir, adefovir, y cidofovir son nucleosidos fosfonatos, esto está asociado con daño tubular renal. (20,21,32,34)

Los efectos renales adversos, producen una gran variedad de presentaciones clínicas, que varían desde muerte de células tubulares, necrosis tubular aguda , disfunción tubular reversible y síndrome de función. (20,21,32,34)

Existe un número de casos reportados en donde se liga el uso de tenofovir con toxicidad tubular y síndrome de función de severidad variable. (20,21,32,34)

El síndrome de Fanconi, consiste en un defecto de los transportadores de membrana en el túbulo proximal, con consecuente pérdida de glucosa, fosfato, calcio, acido úrico, aminoácidos, bicarbonato, y proteínas tubulares.

En la mayoría de los casos asociados con tenofovir, no se cumplían por completo los criterios para síndrome de Fanconi, pero se presenta una disfunción tubular severa, con elevación de los niveles de creatinina, hipofosfatemia y glucosuria.

La biopsia renal revela daño tubular renal, o necrosis tubular aguda sin que esta envuelva el glomérulo. Los factores de riesgo incluyen bajo peso, daño renal previo, uso concomitante de drogas nefrotoxicas, en general la disfunción tubular es reversible, después del retiro del tenofovir aunque el daño renal persistente con el deterioro de la función renal también ha sido reportado. (20,21,32,34)

Se ha reportado también , que pacientes con terapia TAAR que contiene tenofovir, cuentan a mediano plazo con elevación en suero de los niveles de creatinina y disminución del grado de filtración glomerular. (20,21,32,34)

La nefro toxicidad está causada, por un imbalance entre el flujo de entrada y salida de las drogas en las células renales, incrementando con ello la concentración de la droga a nivel intracelular.

El flujo de tenofovir a las células renales es mediado vía transportador de los aniones orgánicos humanos.

Las bombas responsables del flujo de Tenofovir, fuera de las células tubulares proximales no han sido identificadas, sin embargo se ha realizado la hipótesis de que la proteína 4 multidrogo resistente es la responsable de trasladar el tenofovir a al lumen tubular.

Esta teoría se basa en que el ritonavir se ha asociado con la proteína 2 multidrogoresistencia por medio de bombas de flujo que incrementan la concentración intracelular del tenofovir, a su vez las concentraciones intracelulares altas de las drogas facilitan con ello la toxicidad. (20,21,32,34)

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (NUCLEOSIDOS)

La toxicidad asociada con estos antiretrovirales generalmente es rara, solo se han hecho reportes aislados relacionados con didanosina, lamivudina stavudina relacionados con disfunción tubular o síndromes Fanconi-like, y también se han descrito reportes en pacientes con falla renal nefritis intersticial, posterior a la exposición con abacavir. (20,21,32,34)

INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA REVERSA (NO NUCLEOSIDOS).

La información aportada es limitada, porque la nevirapina, efavirenz, y delavirdina han demostrado ser seguros en las pruebas de control.⁽⁹⁾

INHIBIDORES DE FUSION

El Enfuvirtida no ha sido asociado con efectos adversos a nivel renal.⁽⁹⁾

7. JUSTIFICACIÓN

Magnitud

Según la epidemiología *mundial*, observamos una prevalencia de 3.2 millones de pacientes menores de 15 años en el mundo, que viven actualmente con infección por VIH.

Se han estimado cada año 280 000 nuevos infectados, en pacientes menores de 15 años, a nivel mundial. Con una Mortalidad de 190 mil pacientes menores de 15 años al año.

En *México* se reportaron un total de 3615 pacientes infectados, desde 1983 a 2013.

Trascendencia

La nefropatía asociada a VIH es causa importante de morbi-mortalidad, pero aunque el estimado varía entre el 20-30% de los casos, además de esto la nefropatía asociada al uso de antirretrovirales, no se encuentra debidamente estudiada, y aunque se estima entre el 10-15%, sin embargo la falta de abordaje para esta patología ha sido notable, de tal forma que hasta el momento no se encuentra reportado la prevalencia de la nefropatía asociada al uso de antirretrovirales, por lo menos no en edades pediátricas.

Factibilidad:

La factibilidad de este estudio, recae, en la disponibilidad y cooperación de los pacientes detectados, que acuden a la unidad pediátrica de VIH del Hospital Infantil de Morelia Eva Samano de Lopez Mateos

Para la realización del escrutinio, contamos en el hospital con material humano y de laboratorio certificado en la determinación de los exámenes laboratoriales: Biometría hemática, Química sanguínea, Electrolitos, Prueba de Función Hepática, Acido Úrico, Determinación de creatinina en Orina, Proteínas en orina, Depuración de Creatinina y electrolitos urinarios. Así como la colaboración de especialistas expertos en el manejo nefrológico, radiológico e infectológico del paciente pediátrico.

Vulnerabilidad:

Debido, a que una vez reportada la primera fase de estudios, donde observamos los pacientes sugestivos de cursar con nefropatía asociada a VIH, se plantea la necesidad de confirmación por Biopsia, este es un proceso que requiere costos y procesos que dependerán del paciente para su cobertura.

Así mismo, un buen porcentaje de pacientes radica fuera de la zona metropolitana, y esto puede desembocar en la pérdida de oportunidades ya que simbolizan gastos de transporte extra para los pacientes.

En el caso de los pacientes menores de 5 años de edad podría significar un reto, la recolección urinaria de 24 hrs, necesaria para la determinación de algunas constantes..

8. HIPÓTESIS

Dado que no se estudia de manera dirigida a los pacientes, se sospecha que la prevalencia de la nefropatía asociada a VIH y asociada a Terapia TAAR, es mayor a la reportada en la literatura.

Pregunta de Investigación:

¿Cual es la prevalencia de Nefropatía asociada a terapia TAAR, en los pacientes VIH positivos, que son tratados en el hospital Infantil de Morelia Eva Samano de Lopez Mateos en el periodo Febrero 2013- Febrero de 2014.

9. OBJETIVO

Determinar la prevalencia de Nefropatía asociada a El uso de antirretrovirales (terapia TAAR) en pacientes pediátricos VIH positivos en el hospital Infantil de Morelia Eva SAMANO de Lopez Mateos

Objetivos Específicos:

- Determinar el porcentaje de pacientes VIH positivos tratados con terapia TAAR, cursan con manifestaciones clínicas y/o para clínicas asociados al nefropatía
- Valorar la frecuencia de daño renal en pacientes VIH positivos tratados con terapia TAAR, clasificándolos por edad , sexo, tiempo de diagnostico, cantidad de CD4, Carga viral.
- Valorar la prevalencia de Nefropatía asociada a VIH, en los pacientes Pediátricos en estudio.

10. DISEÑO DE ESTUDIO:

El estudio es de tipo observacional, descriptivo, transversal o también llamado de **Prevalencia**. Dónde .

Población de Estudio:

Se realizó la convocatoria a todos los pacientes pediátricos VIH positivos, que cursan con terapia TAAR, que acuden a la consulta externa del Hospital Infantil de Morelia Eva Samano de Lopez Mateos.

Lugar de Estudio:

Hospital Infantil de Morelia Eva Samano de Lopez Mateos

Tiempo de Estudio:

Se realizó en el estudio de Febrero 2013- Febrero 2014

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes VIH positivos Menores de 18 años, que cursen con tratamiento con terapia TAAR, y que acudan a la consulta externa del servicio de Infectología Pediátrica, del Hospital Infantil de Morelia Eva Samano de Lopez Mateos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con Infecciones de vías urinarias de repetición.
- Pacientes con Co-morbilidades tales como Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica, o patologías renales de base.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con diagnostico confirmado de Nefropatía asociada a VIH y/o Nefropatía asociada a terapia TAAR.

11. MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio transversal y descriptivo, realizado propuesto a todos los pacientes VIH positivos que acuden a la clínica de VIH, en la consulta de Infectología pediátrica del hospital Infantil de Morelia Eva Samano de Lopez Mateos, en el periodo febrero 2013- Febrero 2014 este estudio conducido bajo las normas éticas internacionales, y la autorización de el Hospital Infantil de Morelia Eva Samano de Lopez Mateos, así como también de los padres de los menores a los que realizaríamos el estudio, se solicitó su consentimiento informado y voluntario a los padres de los menores.

Fueron incluidos los pacientes VIH positivos con uso de Terapia TAAR, y excluidos aquellos, con IVU de repetición, Hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus, y eliminados pacientes con enfermedad renal confirmada. Además de los que no aceptaron realizarse el estudio.

Recolección de Datos.

Se realizó abordaje en un tiempo, citamos a todos los pacientes, para realizar al mismo tiempo Interrogatorio en el cual recabamos las variables: Edad, Sexo, Tiempo de diagnóstico y de terapia, Tipo de tratamiento, apego al mismo; últimos conteos de linfocitos CD4 y Carga viral, Medición de tensión arterial, y valoración clínica de edema mediante el signo de Godette clasificándolo solo como positivo o negativo.

Una vez concluida la entrevista, se realizó la toma de Biometría Hemática, Química Sanguínea, Electrolitos séricos, Acido Úrico, proteínas séricas, Examen general de orina, Proteínas en orina, Depuración de creatinina de 24 hrs, electrolitos urinarios. Dichas muestras sanguíneas y urinarias fueron tomadas en estado de ayuno al menos de 8 hrs y procesados en menos de 30 min después de su recolección (excepto la orina de 24 hrs) por el laboratorio central del hospital certificado por medio de PACAL, con reportes en rangos de cifras para adultos y evaluados los mismos, por medio de los rangos contenidos en el Manual Harriet Lane Ed. X, para posteriormente, en caso de contar con anormalidades, valorar el grado de severidad de los eventos adversos a antirretrovirales.

Medición de Resultados.

Para realizar la evaluación de la lesión renal, tanto por VIH y por el uso de los antirretrovirales tomando en cuenta los siguientes parámetros.

1. Proteinuria adaptada según la edad y la superficie corporal en rangos nefroticos, según sea el caso.
2. Examen microscópico anormal, del sedimento urinario, bajo las mismas condiciones, incluyendo casos con presencia de micro quistes.
3. Presencia de crecimiento y aumento en la ecogenicidad de los riñones, o pérdida de la relación cortico medular.
4. Pacientes de raza negra, e historia clínica, que coincida con el diagnostico típico de HIVAN, proteinuria en rangos nefroticos, sin edema significativo y/o hipertensión.

Los siguientes Hallazgos clínicos no son típicos de HIVAN pero pueden usarse bajo sospecha de otra enfermedad renal.

- Hematuria Microscópica.
- Hematuria microscópica con proteinuria.
- Niveles elevados de urea, nitrógeno ureico, y creatinina séricos, pero con proteinuria no significativa.

Hematuria y/o proteinuria en pacientes caucásicos o latinos infectados por VIH. (Esto para HIVAN), Agregándose Disminución en el filtrado Glomerular para Nefropatía asociada a terapia TAAR, así como hipercalciuria arriba de 200 g/d e HiperFosfaturia arriba de 650 g/d

ANALISIS ESTADISTICO

La información fue recolectada como en hojas o directo a la base de datos en Excel versión 2007.

Tasa de Prevalencia, Mortalidad , Variables según tipo el análisis.

Número de personas que tienen una enfermedad o afección /numero de personas con riesgo x 100.Durante el periodo 1 enero 2014- 1 enero 2015.

No se requiere calculo de muestra debido a que se capturo a los pacientes que acuden a la consulta externa de VIH del servicio de Infectologia pediátrica del Hospital Infantil de Morelia Eva Samano de Lopez Mateos(Muestra no aleatorizada de casos subsecuentes), en el periodo. Febrero 2013- febrero 2014

Frecuencias y proporciones de variables cuantitativas , y las variables categoricas fueron analizadas por medio de chi cuadrada o test exacto de Fisher con *P menor de 0.05*.

Etica:

Todos los padres o tutores de los pacientes otorgaron su consentimiento por escrito para ser sometidos a procedimientos diagnosticos o terapéuticos.El estudio se catalogo, como de amnejo clínico terapéutico, con procedimientos aceptados, en las especialidades de : Infectologia y Nefrología Pediatricas, sin fases experimentales, farmacológicas, o de nueva metodología.

TABLA DE CATEGORIZACION DE VARIABLES

Núm	VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA	REACTIVO	Análisis Estadístico
1	Edad	Medición	años	Continua	1-18	Media, Mediana, Moda, DS
2	Peso	Medición	Kgs.	Continua / Ordinal	3-60 Peso bajo, Normal y sobrepeso	Media, Mediana, Moda, DS
3	Exposición a Tenofovir	Medición	Registro de prescripción	Dicotómica	Si/No	Proporción, prevalencia
4	Exposición a Tenofovir > 2 años	Medición	Años	Continua/Dicotómica	1-15 Si/No	Media, Mediana, Moda, DS
5	Carga Viral	Medición	Copias ARN VIH/mL	Continua	>39 copias/mL	Media, Mediana, Moda, DS
6	Linfocitos CD4	Medición	Cel./mm ³	Continua/Nominal	>400 cel/mm ³ Si/No	Media, Mediana, Moda, DS, Proporción, prevalencia

						a
7	Tiempo de Diagnostico	Medición	años	Continua	1-15	Media, Mediana, Moda, DS
8	Hipertensión	Medición	Mm/hg	Dicotómica	Si / No	Proporción , prevalenci a
9	Edema	Evaluación Clínica	Signo de Godette positivo	Dicotómica	Si / No	Proporción prevalenci a
10	Proteinuria	Medición	g/d, g/m2/d	Ordinal	Grado I Grado II Grado III Grado IV	Mediana, Rango
11	Microquistes en orina	Medición urinaria	Unidades	Dicotómica	Si/No	Proporción , prevalenci a
12	Sedimento urinario	Medición Urinaria	Unidades	Dicotómica	Si/No	Proporción , prevalenci a
13	Disminución en filtrado Glomerular	Medición	Mil/min/1.73	Ordinal	Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3 Estadio 4 Estadio 5	Mediana, Rango
14	HiperCalciuria	Medición	Mg/24hrs	Continua	90-100	Media, Mediana, Moda, DS
15	Hiperfosfatur	Medición	Mg/24 hrs	Continua	500-650	Media,

	ia					Mediana, Moda, DS
16	Ultrasonido	Evaluación sonografica	Alteraciones en relación cortico medular	Nominal	Normal/Anormal	Proporción , prevalenci a
17	Biopsia	Evaluación Histopatológi ca	Glomerulopat ia colapsante	Nominal	Presente/Ausen te / No	Proporción , prevalenci a

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

1 enero 2014-1 junio 2014	Información de protocolo y capacitación a paciente y/o tutores del proceso, para la realización del mismo.
2 junio- 2 octubre	Revisión de la literatura
3 octubre – 1 diciembre	Toma de muestras y recolección de resultados de laboratorio, cotejo de los mismos por

	nefrología pediátrica, emisión de resultados.
2 diciembre -1 enero 2015	Valoración de resultados,.

en el estudio todos cumplieron con los criterios de inclusión, ninguno fue excluido, ninguno fue eliminado, teniendo al final del estudio una mortalidad de cero.

Tasa de Prevalencia:

Tee TFV= 12.5×100 .(tasa de enfermedad en expuestos a tenofovir)

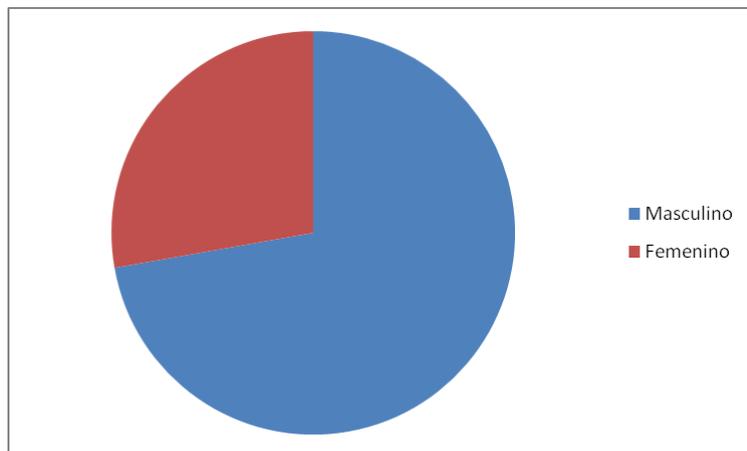
Tene a TFV= 0(tasa de enfermedad a no expuestos a tenofovir)

Tee a TFV mayor 2 = 33%(tasa de enfermedad en expuestos a tenofovir)

Tene a TFV menor 2= 0(tasa de enfermedad en no expuestos a tenofovir)

Hallazgos:

Del total de los 18 pacientes involucrados en el estudio, 13 pacientes fueron del sexo masculino, 5 del sexo femenino.



Que equivalen al 72% y 18% respectivamente.

En cuanto a las Variables representativas y significativas realizamos calculo estadistico para decretar minimo, maximo, mediana, moda, promedio y desviacion estandar, estos datos se observan en la tabla 1.

	EDAD	EXPOSICION TFV (AÑOS)	EXPOSICION A TAAR (AÑOS)	CALCIO URINARIO	FOSFOROURINARIO
Minimo	1	0	3	42	200
Maximo	18	4	15	150	800
Mediana	9.5	0	8	65	401
Moda	0	0	8	90	400
Promedio	9.5	1.2	9.3	70.7	401.4
DS	5.33853913	1.7	4.2	25.3	155.0

(Tabla 1).

En cuanto a las variables carga viral y cantidad de linfocitos CD4 , es importante señalar que todos los pacientes se encontraban, con un buen control ya que ninguno se encontraba con CD4 por debajo de 400 cel/ml, ni mas de 1000 copias en carga viral(factor de riesgo para pacientes adultos).

Las variables de evaluación clínica como son Hipertension y/o Edema, resultaron negativas en el total de los pacientes.

La evaluación de la composición urinaria no encontramos la presencia de microquistes, ni de anormalidades en el sedimento urinario en ningún paciente.

En la Evaluacion de Proteinuria encontramos a un paciente con proteinuria grado I y a uno con proteinuria grado II lo que representa el 11.1% del total de pacientes.

Evaluando la disminución en el filtrado glomerular encontramos y paciente en estadio I, que equivale al 5.5% de los pacientes.

HiperCalciuria e HiperFosfaturia, son dos variables, que encontramos positivas en un paciente mismo que representa el 5.5% del total de pacientes.

Asi mismo el Us Renal anormal en el cual encontramos positivo en un paciente, que equivale el 5.5% del total de pacientes, encontramos alteraciones en la relación cortico-medular, como las descritas en la literatura.

Y por ultimo en cuanto a la confirmación por medio de Biopsia, cabe señalar que la Nefrologo pediatra nos señalo que no era posible su realización debido a los altos costos de la misma(mismos que tendría que cubrir en su totalidad del paciente, además de que desafortunadamente como habíamos descrito en las vulnerabilidades de este estudio, el no contar con Nefropatólogo Pediatra arrojaría un sesgo importante a los resultados).(Todas las variables observadas en la tabla 2)

PACIENTE	SEXO	EXPOSICION	TEMPORALIDAD	HIPTENSION	EDEMA	PROTEINURIA	PROTEINURIA	SEDIMENTO	HIPER CALCIU	CALCIO URINA	HIPERFOSFAT	FOSFORO URIN	US ANORMAL
1	Masc	0	8	No	No	No	No	Normal	No	70	No	402	no realizado
2	Masc	0	7	no	No	No	No	Normal	No	90	No	400	no realizado
3	Masc	0	12	No	No	Si	No	Normal	No	83	No	305	no realizado
4	Fem	0	6	No	No	No	No	Normal	No	65	No	200	no realizado
5	Masc	4	8	No	No	No	No	Normal	No	50	No	550	no realizado
6	Masc	3	15	No	No	No	No	Normal	No	55	No	400	no realizado
7	Fem	4	15	No	No	No	No	Normal	No	53	No	405	no realizado
8	Masc	0	5	No	No	No	No	Normal	No	42	No	403	no realizado
9	Masc	0	8	No	No	No	No	Normal	No	65	No	502	no realizado
10	Fem	0	6	No	No	No	No	Normal	No	63	No	500	no realizado
11	Masc	0	6	No	No	No	No	Normal	No	45	No	300	no realizado
12	Masc	0	3	No	No	No	No	Normal	No	80	No	206	no realizado
13	Masc	0	4	No	No	No	No	Normal	No	82	No	210	no realizado
14	Fem	0	8	No	No	No	No	Normal	No	85	No	400	no realizado
15	Masc	3	14	No	No	No	No	Normal	No	90	No	600	no realizado
16	Fem	3	15	No	No	No	No	Normal	No	50	No	422	no realizado
17	Masc	0	13	No	No	No	No	Normal	No	55	No	220	no realizado
18	Masc	4	15	No	No	Si	No	Normal	Si	150	Si	800	RELACION AN

tabla de recoleccion de datos

14. CONCLUSIONES:

- La prevalencia de Nefropatía asociada a Uso de Antiretrovirales es mayor a la descrita en la literatura, sin embargo el tamaño de la muestra no fue del todo representativa.
- La prevalencia de la nefropatía asociada a VIH es al parecer menor a la descrita en la literatura sin embargo, ante la ausencia de la biopsia renal para confirmar la nefropatía colapsante este resultado quedara como probable.
- El uso de Tenofovir a largo plazo se relaciona con disminución en el
- filtrado glomerular, sin embargo no puede tomarse este parámetro como predictor de disfunción renal, por lo que se recomendara la toma seriada de Proteínas urinarias, electrolitos urinarios, y todas las pruebas hematológicas descritas en este estudio.
- El deterioro de la función tubular y glomerular son mas precoces que la disminución en el filtrado glomerular, por lo que se deberán evaluar de manera periodica estos dos parámetros y con ello determinar, la nefrotoxicidad por exposición al fármaco.
- Debido al tamaño de la muestra se deberá continuar con el escrutinio en los pacientes de manera rutinaria, ya que la nefropatía asociada a Tenofovir represento un 33%(relacionado con el tamaño de la muestra), deberá continuarse en un estudio de cohorte.

15. Bibliografía:

1. Patricio E Ray, Chien-An A. Advances in our understanding of the pathogenesis of HIV-1 associated nephropathy in children. Revista. 2012; 12: 134-
2. Santos-Corraliza E, Fuertes-Martín A. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales. Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. An. Med. Interna. 2006; 23:338-344.

3. Patricio E Ray and cols.

Advances in our understanding of the pathogenesis of HIV-1 associated nephropathy in children.

3.- Vigilancia Epidemiológica de casos de VIH/SIDA en México Registro Nacional de Casos de SIDA Actualización al 30 de junio de 2013 (CENSIDA)

4. - Angel A Soler-Garcia, Natella Y. Rakhmania, Parnell C Mattison, Patricio E. Ray.

A Urinary biomarker profile for children with HIV associated renal diseases

5.- Frank A. Post,¹ Lucy J. Campbell,¹ Lisa Hamzah Predictors of Renal Outcome in HIV-Associated Nephropathy Clinical Infectious Diseases 2008; 46:1282–9

6.- Corina Gonzalez, C Arcieta, C.B Lagman, P. Zibai, L. Escalona. L.F Domingues.

Hypercalciuria is the Main renal abnormality finding in human Immunodeficiency Virus – Infected Children in Venezuela. Eur J Pediat (2008), 167: 509-515.

7.- Patricio E. Ray · Lian Xu · Tamara Rakusan ·

Xue-Hui Liu

A 20-year history of childhood HIV-associated nephropathy

Pediatr Nephrol (2004) 19:1075–1092.

8.- José Julio Sierra García de Quevedo

Taxonomía y virus de la inmunodeficiencia humana

Rev Mex Patol Clin, Vol. 51, Núm. 1, pp 37-41 • Enero - Marzo, 2004 MG.

8.- Nai'ke Bige¹, Fanny Lanternier², Jean-Paul Viard³, Prochore Kamgang

Presentation of HIV-associated nephropathy and outcome in HAART-treated patients.

Nephrol Dial Transplant (2012) 27: 1114–1121.

9.- Jean C. Leea and Randy D. Marosokb, aMcAuley Health Center, Saint Mary's

Mercy Medical Center, Grand Rapids

Acute tubular necrosis in a patient receiving tenofovir

AIDS 2003, 17:2543–2545

10.- J. Ro¹ ling,¹ H. Schmid,² M. Fischereder,² R. Draenert,¹ and F. D. Goebel¹

HIV-Associated Renal Diseases and Highly Active Antiretroviral Therapy–Induced Nephropathy.

Clinical Infectious Diseases 2006; 42:1488–95.

11.- Robert C. Kalayjian, MD

The Treatment of HIV-Associated Nephropathy

Adv Chronic Kidney Dis. 2010 January ; 17(1): 59–71.

doi:10.1053/j.ackd.2009.08.013.

12.- Shivaram Hegde & Cheentan Singh & Bernadette Óhare

HIV-associated nephropathy in the setting of maximal virologic suppression.

Pediatr Nephrol (2011) 26:973–977.

13.- 1Nitipong Permpalung, 2Wikrom Chaiwatcharayut, 3Sira Korpaisarn,1Wisit Cheungpasitporn

IN-DEPTH REVIEW OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-ASSOCIATED NEPHROPATHY

American Medical Journal 4 (1): 82-90, 2013.

14.- E. Gutiérrez, E. Morales, E. Gutiérrez Martínez, M. J. Manzanares, G. Rosello, E. Mérida y M. Praga, Nefropatía asociada a ret Hospital Doce de Octubre. Madrid.

NEFROLOGÍA. Volumen 27. Número 4. 2007.

15.- M Gary Brook and Robert F Miller

HIV associated nephropathy: a treatable condition.

Sex. Transm. Inf. 2001;77;97-100.

16.- Bosco Barón Franco, José Manuel Lomas Cabezas y Juana M^a García
Moreno.

NEFROPATÍA EN EL PACIENTE VIH

Clin Infect Dis 2001; 33: 115-9.

17.- Ira Shah

Nephrotic proteinuria and renal involvement in HIVinfected children.

Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS 2011; Vol. 32, No. 2.

17.- Hassane Izzedine, MD, Vincent Launay-Vacher, PharmD, and Gilbert Deray,
MD.

Antiviral Drug–Induced Nephrotoxicity

American Journal of Kidney Diseases, Vol 45, No 5 (May), 2005: pp 804-817.

18.- AIDA I. CHAPARRO, MD, CHARLES D. MITCHELL, MD, MS, CAROLYN L.
ABITBOL, MD, JAMES D. WILKINSON, MD

Proteinuria in Children Infected with the Human Immunodeficiency Virus.

J Pediatr 2008;152:844-9.

19.- MICHAEL J. ROSS and PAUL E. KLOTMAN

Recent Progress in HIV-Associated Nephropathy.

J Am Soc Nephrol 13: 2997–3004, 2002.

20.- Brian S. Rifkin, MD Mark A. Perazella TENOFOVIR-ASSOCIATED NEPHROTOXICITY: FANCONI SYNDROME AND RENAL FAILURE.

August 15, 2004 THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE_ Volume 117.

21.- Rachael Jones, MRCP,* Justin Stebbing, MRCP, PhD,† Mark Nelson

Renal Dysfunction With Tenofovir DisoproxilFumarate–Containing Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens Is Not Observed More Frequently A Cohort and Case-Control Study.

J Acquir Immune Defic Syndr • Volume 37, Number 4, December 1 2004.

22.- Mohammed I Danjuma†1, Atif Mohiuddin2, Munir Pirmohamed1 & Saye Khoo3.

Tenofovir disoproxil fumarate and the kidney in HIV-infected patients: the evidence thus far.

HIV Ther. (2010) 4(3), 345–359

23.- Alessandra Viganò¹, Giorgio Bedogni², Valeria Manfredini

Long-Term Renal Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Vertically HIV-Infected Children, Adolescents and Young Adults A 60-Month Follow-Up Study.

Clin Drug Investig 2011; 31 (6): 407-415.

24.- Rafael Delgado

Características virológicas del VIH.

Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(1):58–65.

25.- Dr S. Wyatt

The Kidney in HIV Infection: Beyond HIV-Associated Nephropathy.

The Kidney Volume 20 Issue 3 August/September 2012.

26.- Rajendra Bhimma§,1, Murli Udham Purswani² and Udai Kala³.

Kidney disease in children and adolescents with perinatal HIV-1 infection.

Journal of the International AIDS Society 2013, 16:18596.

27.- José António Lopes^{1*†}, Maria João Melo^{1†}, Mário Raimundo¹, André Fragoso² and Francisco Antunes.

Long-term risk of mortality for acute kidney injury in HIV-infected patients: a cohort analysis

BMC Nephrology 2013, 14:32.

28.- Dr. Rodolfo Rodríguez-Jurado,* Dra. Michelle Cecilia Aréchiga-Andrade,** M en RN Chiharu Murata, ***Dr. Samuel Zaltzman-Girshevich.

Glomerulopatía colapsante. Informe de cinco casos

Acta Pediatr Mex 2012;33(4):175-181

29.- Derek M. Fine and Joel E. Gallant

Nephrotoxicity of Antiretroviral Agents: Is the List Getting Longer?

Journal of Infectious Diseases Advance Access published February 27, 2013.

30.- Michael J Ross.

Advances in the pathogenesis of HIV-associated kidney diseases

Kidney International 86, 266-274 (August 2014)

31.- The significance of antiretroviral-associated acute kidney injury in a cohort of ambulatory human immunodeficiency virus-infected patients.

Nephrol Dial Transplant (2013) 28: 2073–2081

32.- Lene Ryom,¹ Amanda Mocroft,³ Ole Kirk,^{1,2} Signe W. Worm,¹ David A. Kamara,³ Peter Reiss,⁴ Michael Ross

Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-Positive Persons With Normal Baseline Renal Function: the D:A:D Study

The Journal of Infectious Diseases 2013;207:1359–69

33.- Dr S. Wyatt

The Kidney in HIV Infection: Beyond HIV-Associated Nephropathy.

Top Antiviral Med. 2012;20(3):106-110

34.- Dr S. Wyatt

Antiretroviral Therapy and The Kidney

Top Antiviral Med. Volume 22-issue 3 June/July 2014.

