

## Prevalencia de daño renal en pacientes de reciente diagnóstico con infección por VIH sin experiencia con antirretrovirales (naïve)

Corona-Ruiz F. (1), Rodríguez-Toledo A. (2), Rodríguez-Ruiz J. A. (3).

(1) Médico Internista, Hospital General de Occidente (HGO); (2) Médico Infectólogo, HGO; (3) Médico Internista, Jefe de Servicio de Medicina Interna. HGO.

### Resumen

La enfermedad renal crónica (ERC) es una causa significativa de morbilidad en pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida (VIH). La prevalencia de ERC en pacientes con VIH se estima entre 5 – 30%. Existen factores que pueden influir en el desarrollo de daño renal como son bajo número linfocitos CD4+ o valores elevados virus en sangre. Esto afectando la decisión del tratamiento inicial. **Objetivos:** Correlacionar la función renal en pacientes con infección por VIH sin experiencia con antirretrovirales (naïve) con los niveles de linfocitos CD4+. **Material y Métodos:** Es un estudio de prevalencia, con un diseño transversal descriptivo, retrospectivo. Se usan como variables generales el sexo y la edad de los pacientes. Variables analíticas como CD4+, carga viral, urea y creatinina. **Resultados:** Se incluyeron 119 pacientes, 93.2% de género masculino, la edad promedio fue de 32 años, creatinina promedio 0.87 mg/dL, Urea promedio 24.4 mg/dL, TFG por CKDEPI promedio 112 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, CD4+ en promedio 363 células mm<sup>3</sup> y la carga viral promedio 334,671 copias/ml. Encontrándose en el 16.6% de los pacientes proteinuria. Se encontró una prevalencia de 14.8% de daño renal. La asociación de daño renal con el conteo CD4+ bajos P = 0.0001. Existe también una asociación con carga viral alta. P = 0.0001. **Conclusiones:** La prevalencia de daño renal fue moderada. Es importante hacer siempre escrutinio de daño renal en paciente diagnosticados con VIH.

**Palabras clave:** Daño Renal, Virus de Inmunodeficiencia Humana, Enfermedad Renal Crónica, Prevalencia.

### Abstract

Chronic kidney disease (CKD) is a significant cause of morbidity in patients infected with the Acquired Immune Deficiency Virus (HIV). The prevalence of CKD in patients with HIV is estimated between 5-30%. There are factors that can influence the development of kidney damage such as low CD4 + lymphocytes or high blood virus values. This affects the decision of the initial treatment. **Objective:** Relate renal function in patients with HIV infection inexperienced antiretroviral (naïve) with levels of CD4 + lymphocytes. **Materials and Methods:** The present study is a prevalence study, which is a descriptive, retrospective cross-sectional design. General variables sex and age of patients. Analytical variables such as CD4 +, viral load, urea, and creatinine. **Results:** A 119 patients were included, 93.2% of male, the average age was 32 years, mean creatinine 0.87 mg/dL, mean Urea 24.4 mg/dL, eGFR CKD-EPI average 112 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, CD4 + on average 363 mm<sup>3</sup> cells and viral load average 334.671 copies/ml. Proteinuria in 16.6% of patients. The prevalence of 14.8% of the renal damage was found. The association of kidney damage with low CD4 + counts P = 0.0001. There is also an association with high viral load. P = 0.0001. **Conclusions:** The prevalence of renal damage was moderate. It is important always to a scrutiny of kidney damage in patients diagnosed with HIV.

**Keywords:** Kidney damage, Human Immunodeficiency Virus, Chronic Kidney Disease, Prevalence.

Recibido: 07/06/2018

Aceptado: 08/03/2019

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es una causa significativa de morbilidad en pacientes con infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Adquirida (VIH). Esta enfermedad se presenta cuando la tasa de filtración glomerular (TFG) disminuye por debajo de un nivel crítico, usualmente 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>, necesario para mantener la correcta depuración de azoados y otros productos de eliminación del organismo, ocasionando un espectro de alteraciones sistémicas y manifestaciones clínicas características<sup>1</sup>. Los pacientes con VIH pueden presentar durante el curso de infección alteraciones en la función renal los cuales pueden relacionarse o no al VIH, e influir en un peor pronóstico.

La prevalencia de ERC en la población general es de 3.5 a 9.7%, en pacientes con VIH se estima entre 5 – 30%.<sup>2-3</sup> Si bien, esta situación no conllevaría por sí sola la necesidad de establecer un punto de corte distinto para estos pacientes, sí obligaría a identificar y controlar precozmente las causas de enfermedad renal crónica. Por lo cual el escrutinio de daño renal es una indicación para todo paciente con diagnóstico de infección por VIH.<sup>2</sup>

Múltiples factores se han relacionado con la destrucción progresiva e irreversible de nefronas que ocasiona cambios estructurales y funcionales tempranos en el riñón de estos pacientes. Algunos de los factores etiológicos involucrados son específicos de estos pacientes como la nefropatía inducida por el mismo VIH (HIVAN), la cual se ha considerado la causa más frecuente de ERC en infectados de VIH de raza negra.<sup>4-5</sup> Además, estarían los efectos nefrotóxicos del tratamiento antirretroviral que ocuparían una causa importante de daño renal. Otros son más prevalentes en estos pacientes como la coinfección por el Virus de la Hepatitis tipo B (VHB) o tipo C (VHC). Finalmente, estas causas pueden interactuar con otros factores tradicionales de daño renal como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial o la historia familiar de nefropatía para acelerar la aparición y progresión de ERC.<sup>6</sup>

La relación entre la inmunodepresión y el daño renal en la infección por VIH se ha estudiado recientemente y parece estar mediada por vías múltiples y complejas, donde al menos participarían dos mecanismos. Por un lado, la incapacidad cada vez mayor, para controlar el daño citopático local del virus aun cuando las cargas virales sistémicas sean bajas, a medida que desciende el número relativo de células CD4+. Un mecanismo adicional sería una deficiencia para regular las respuestas inmunitarias

que ocasionan la destrucción del glomérulo y el intersticio, relacionado a la deficiencia o el exceso de sustancias como factores de crecimiento, factor de necrosis tumoral e interleucinas. El desequilibrio de dichos factores humorales podría alterar por sí misma la microanatomía y fisiología de la nefrona, especialmente en pacientes con factores de riesgo genéticos o adquiridos. En todos los casos anteriores, la integridad cualitativa y cuantitativa de las células CD4+, la principal línea linfocitaria afectada por el VIH, sería necesaria para mantener un equilibrio a nivel local.

A pesar de que la deficiencia de linfocitos CD4+ es más bien sostenida a lo largo del curso de la infección por VIH, es difícil establecer su peso específico desde el punto de vista epidemiológico. La razón de ello es que, en todos los casos detectados en la literatura, la investigación clínica ha sido hecha en población que recibe tratamiento antirretroviral.<sup>8-9</sup> Esto obedece, por un lado, a que precisamente ha sido uno de los principales factores de interés como exposición tanto para propiciar como para evitar la ERC en este grupo, y además es una variable difícil de controlar tanto en estudios transversales como en series prospectivas. Esto se debe, en el primer caso a la escasez de individuos diagnosticados sin tratamiento antirretroviral en la población general, y en el segundo a que desde hace años la indicación para iniciar tratamiento antirretroviral es inmediata y no considera conteo de linfocitos CD4+ ni Carga Viral (CV) como en el pasado.

## Objetivos

### General

Correlacionar la función renal en pacientes con infección por VIH sin experiencia con antirretrovirales (naïve) con los niveles de linfocitos CD4+.

### Específicos

1. Evaluar la función renal en pacientes con infección por VIH sin experiencia con antirretrovirales (naïve).
2. Cuantificar los niveles de linfocitos CD4+ en pacientes con infección por VIH sin experiencia con antirretrovirales (naïve).
3. Clasificar a los pacientes con infección por VIH sin experiencia con antirretrovirales (naïve) según su función renal y niveles de linfocitos CD4+.
4. Asociar el grado de disfunción renal con los niveles de linfocitos CD4+ en pacientes con infección por VIH sin experiencia con antirretrovirales (naïve).

## Materiales y métodos

El presente estudio es un estudio de prevalencia, que es un diseño transversal descriptivo, retrospectivo. Es un estudio con propósito exploratorio, no controlado, que hace una asociación simple entre las dos variables, sin pretender una estimación estadística del riesgo que requiere el ajuste de factores de confusión. El universo de trabajo está integrado por los expedientes de los pacientes con infección por VIH naïve en el manejo de su enfermedad. Para ello se tomará una muestra representativa de pacientes que acuden a consulta de primera vez al servicio de Infectología del Hospital General de Occidente (HGO) de la Secretaría de Salud.

### Criterios de Inclusión

1. Seropositividad demostrada por dos pruebas de tamizaje positivas mediante detección de anticuerpos anti-VIH 1 y/o anti-VIH 2 por inmunoanálisis enzimático (EIA) o por prueba rápida, más positividad en la prueba suplementaria de Western Blot (WB).
2. No uso de antirretrovirales anteriormente a ser vistos en la consulta de infectología.

### Criterios de Exclusión

Serán excluidos del estudio si presentan una o más de los siguientes datos:

1. Diabetes mellitus en su historia clínica.
2. Hipertensión arterial en su historia clínica.
3. Infección por el Virus de la Hepatitis tipo B o tipo C en su historia clínica.
4. Antecedente en familiar de primer grado (padres, hermanos, tíos) de enfermedad renal crónica de probable componente genético.
5. Antecedente personal de glomerulonefritis, nefrolitiasis o enfermedad renal conocida.
6. Uso regular de antiflamatorios no esteroideos (AINEs) por motivo médico, antecedente de su uso frecuente (más de una vez por semana) por largo periodo de tiempo (más de un año) o de cualquier medicamento considerado altamente nefrotóxico.
7. Su expediente no aporte datos completos sobre estos factores de riesgo.

### Variables

Se usan como variables generales el género y la edad de los pacientes. Se toma como variable dependiente la función

renal que estará en relación con el nivel de linfocitos CD4+, que a su vez es la variable independiente al igual que las siguientes: creatinina sérica, BUN y urea, la tasa de depuración de creatinina como estimado de la tasa de filtración glomerular mediante la fórmula CKD-EPIe y la presencia de proteínas en orina.

### Manejo y análisis de resultados

Se construirá una base de datos en hoja de cálculo utilizando el programa Excel de Office 2007. El control de calidad se realizará capturando dos veces la información en bases gemelas para comprobar su concordancia. Se utilizará la Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) como prueba de hipótesis entre grupos para variables cualitativas y Mann Whitney test. En todos los casos se tomará como prueba estadísticamente significativa un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se revisaron un total de 143 expedientes, de los cuales se descartaron 24 por presentar alguna de las condiciones de exclusión para el estudio dentro de las cuales fueron 2 pacientes por HAS, 5 pacientes por DM, 4 pacientes por VHC, 3 pacientes por VHB, 3 pacientes por no naïve y 7 pacientes por no contar con estudios laboratorio. Para el estudio únicamente se incluyeron 119 pacientes, de los cuales fueron 111 (93.2%) de género masculino, la edad promedio fue de 32 años, dentro de las variables que se midieron con creatinina promedio 0.87 mg/dL, Urea promedio 24.4 mg/dL, TFGe por CKD-EPI promedio 112 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, CD4+ en promedio 363 células mm<sup>3</sup> y la carga viral promedio 334,671 copias/ml. (Tabla 1)

**Tabla 1.**  
**Características Clínico – Demográficas**

Pacientes incluidos	
Pacientes	119
Edad (Med; VM a Vmax)	32 (17 - 63)
Género femenino (%)	8 (6.7%)
CD4 (Med; VM a Vmax)	362 (8 - 1483)
Carga viral (Med; VM a Vmax)	334,671 (877 – 10,000,000)
Creatinina sérica (Med; VM a Vmax)	0.87 (0.18 – 2.66)
TFGe (Med; VM a Vmax)	112 (32 - 190)

±DE: Media más/menos desviación estándar. TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada. Med; VM a VMax: Mediana; Valor Mínimo a Valor Máximo.

Del total de paciente únicamente 14.8% (12/119) de los pacientes cumplieron criterios para ERC por KDIGO con  $\text{TFGe} < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , estos pacientes eran en su totalidad del género masculino, representados en la tabla 2.

**Tabla 2.**  
**Características de pacientes con daño renal**

Pacientes seleccionados con daño renal	
Pacientes	12
Edad (Med; VM a Vmax)	35 (17 - 63)
Género Masculino (%)	12 (100%)
Linfocitos CD4 (Med; VM a Vmax)	424 (33-773)
Carga viral (Med; VM a Vmax)	466,767 (4,610 – 3,330,00)
Creatinina sérica (Med; VM a Vmax)	1.37 (1.06 – 2.66)
TFGe (Med; VM a Vmax)	71 (32 - 89)

TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada. Med; VM a VMax: Mediana; Valor Mínimo a Valor Máximo.

En base a estos pacientes con daño renal se estratificaron en base a las KDIGO, obteniéndose 75% (9/12) con daño renal leve, 25% (3/12) con daño renal moderado y ningún paciente con daño renal severo. (Tabla 3)

Los CD4+ bajos (CD4+ <350) se encontraron en 54.6% (65/119) de los pacientes, con un promedio 424 células/ $\text{mm}^3$ . En los pacientes con daño renal moderado 100% (3/3) presentaron CD4+ bajos y 66.6% (2/3) tuvieron proteinuria moderada (2+), del total de pacientes únicamente 16.6% (16/119) presentaron algún grado de proteinuria. Los pacientes con daño renal moderado tuvieron en promedio la cantidad más baja de CD4+ de 132 células/ $\text{mm}^3$ .  $P = 0.09$  Así como en la cantidad de creatinina sérica el promedio fue 1.98 mg/dL en comparación con pacientes sin daños renal con promedio 0.81 mg/dL  $P = 0.001$ . Y la TFGe del paciente con daño renal moderado fue 47 mL/min/1.73m<sup>2</sup> y sin daños renal 112 mL/min/1.73m<sup>2</sup>  $P = 0.0003$ . Se encontró relación entre la TFGe y la cantidad de CD4+ en pacientes con daño renal moderado.  $P = 0.0001$ . (Tabla 4).

**Tabla 3.**  
**Características de pacientes con daño renal leve y moderado**

Daño renal	Leve	Moderado
Pacientes	9	3
Edad (Med; VM a Vmax)	37 (23 - 63)	30 (24 - 40)
Linfocitos CD4 (Med; VM a Vmax)	522 (134 - 706)	132 (33 - 225)
Carga viral (Med; VM a Vmax)	214,090 (4610 – 912,000)	1,224,800 (71,400 – 3,330,000)
Creatinina sérica (Med; VM a Vmax)	1.18 (1.06 – 1.42)	1.98 (1.49 – 2.66)
TFGe (Med; VM a Vmax)	79 (67 - 89)	47 (32 - 58)

TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada. Med; VM a VMax: Mediana; Valor Mínimo a Valor Máximo

**Tabla 4.**  
**Comparación entre paciente con daño renal moderado y sin daño renal**

	Daño renal moderado N = 3	Sin daño renal N = 107	*p
Edad	30 (24 - 40)	31 (17 - 63)	0.53
Linfocitos CD4(Med; VM a Vmax)	132 (33 - 225)	358(8 - 1483)	0.09
Carga Viral (Med; VM a Vmax)	1,224,800 (71,400 – 3,330,000)	322,572 (877 – 10,000,000)	0.001
Creatinina Serica(Med; VM a Vmax)	1.98 (1.49 – 2.66)	0.81 (0.18 – 1.1)	0.001
TFGe(Med; VM a Vmax)	47 (32 - 58)	112 (90 - 190)	0.003

TFGe: Tasa de Filtrado Glomerular estimada. Med; VM a VMax: Mediana; Valor Mínimo a Valor Máximo

En la medición de la carga viral, se obtuvo un promedio general de 334,671 copias/ml, con diferencia en los pacientes que presentaron daño renal con promedio de 466,767 copias/ml, haciendo la comparación de subgrupos en los pacientes con daño renal moderado se encontró un promedio de 1,224,800 copias/ml relacionado con disminución en TFGe.  $P = 0.0001$

## Discusión

El objetivo del trabajo fue determinar la función renal en los pacientes con VIH naïve en un hospital de concentración. Se utilizó la TFGe como pauta para definir el daño renal, como valor de  $< 90 \text{ mL/min/1.72m}^2$  acorde a lo descrito en el KDIGO, con esto se encontró una prevalencia de 14.8%, que se encuentra dentro de los rangos reportados para los pacientes con infección por VIH. Siendo mayor que el reportado en la población general. Al disminuir el valor de TFGe a  $< 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ , el cual se asocia con mayor daño renal la prevalencia fue únicamente del 2.5%, un valor bajo a diferencia de lo reportando en otros estudios realizados Rwanda<sup>10</sup> con 2.7% y el Congo<sup>11</sup> con 7.9%, encontrándose en otros lugares prevalencias mayores como en Nigeria<sup>14</sup> con 24%. La prevalencia de proteinuria fue de 16.6% una prevalencia baja en comparación a lo reportado en otros estudios hechos en Nigeria<sup>14</sup> con 51.2% y Uganda<sup>15</sup> con 52.4%, también se ha reportado prevalencias muy bajas de hasta 6.2% en Kenya.<sup>16</sup> La presencia de proteinuria moderada se detectó el 66.6% de los casos con daño renal moderado.

En el conteo de CD4+ el 54.6% de los pacientes tuvieron un grado de inmunosupresión,<sup>10-16</sup> catalogado por la presencia de CD4+  $< 350$  células/mm.<sup>3</sup> Esto se relacionó en los pacientes con daño renal moderado, presentaban el promedio más bajo de CD4+ 132 células/mm,<sup>3</sup> esto concuerda con lo reportado en varios países de África y

estudios hecho en India,<sup>12</sup> donde el conteo de CD4+ es un marcador de riesgo independiente en los pacientes con VIH para el desarrollo de daño renal. El otro marcador en el estudio fue la creatinina con un promedio 1.98 mg/dL en comparación paciente sin daño renal los cuales tuvieron un promedio 0.81 mg/dL.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentra el tipo de estudio al ser retrospectivo, que se realizó en un único centro de atención, las mediciones de creatinina y proteínas se realizaron en única ocasión. Existen múltiples condiciones que pueden afectar la medición analítica de la creatinina y por tanto limitar el cálculo de la tasa de filtrado glomerular.

Este trabajo abre la puerta para continuar con la investigación en daño renal en pacientes con infección por VIH naïve en nuestro medio, es necesario el hacer una muestra más amplia de pacientes para catalogar con mayor precisión la prevalencia.

## Conclusiones

La prevalencia de daño renal en nuestro centro fue moderada, es de vital importancia determinar en todo paciente que se ingresa con infección por VIH, su estado de función renal para dirigir en tratamiento antirretroviral y tratar de determinar la causa del daño renal para hacer énfasis en el tratamiento de causas reversibles de daño renal. Son útiles como marcadores del daño renal la carga viral y el conteo de CD4+. El tener un marcador sencillo como es la proteinuria en examen de orina, nos puede orientar a hacer una búsqueda intencionada de compromiso en la función renal.

Contacto:

Corona Ruiz-Felisardo

Fex\_1985@hotmail.com

## Referencias bibliográficas

1. Górriz José L. et al: Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH. *Nefrología* (Madrid) 2014; jul:126 - 174
2. Lucas G.M., et al: Clinical Practice Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease in Patients Infected With HIV: 2014 Update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Disease* (Boston) 2014; 59(9): 96-138
3. Calza L, et al. Prevalence of renal disease within an urban HIV-infected cohort in northern Italy. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(1):104-12.
4. Crowley S, Rigsby M. The spectrum of HIV-associated renal disease. *AIDS Clin Care*. 1996;8(7):53-6.
5. Campbell LJ, et al: Spectrum of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *HIV Med* 2009, 10(6):329-336.



6. Deti E, et al: Chronic Renal Failure in HIV-Infected Patients: Incidence and Risk Factors (ANRS CO3 Aquitaine Cohort, France). 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections San Francisco, CA.; 2010.
7. Winston J, et al: Kidney disease in patients with HIV infection and AIDS. *Clin Infect Dis* 2008 Dec 1;47(11):1449-57.
8. Phair J, Palella F: Renal disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011 Jul;6(4):285-9..
9. Ibrahim F, et al: Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV-associated acute renal failure. *AIDS* 2010, 24(14):2239-2244.
10. Wyatt CM, et al: Prevalence of Kidney Disease in HIV-Infected and Uninfected Rwandan Women. *PLoS One*. 2011;6(3):e18352.
11. Ekat E, Diafouka D. Renal dysfunction and factors associated among newly identified HIV-infected patients in Brazzaville, Republic of Congo. *J Int AIDS Soc*. 2012;15 Suppl 4:18313.
12. Janakiraman H, et al: Correlation of CD4 Counts with Renal Disease in HIV Positive Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008;19:603-7.
13. Krawczyk CS, et al: Factors associated with chronic renal failure in HIV infected ambulatory patients. *AIDS* 2004, 18(16):2171-2178.
14. Chioma PE, Arogundade F, Sanusi A, Kayode A, Wokoma F, Akinsola A. Renal disease in HIV-seropositive patients in Nigeria: an assessment of prevalence, clinical features and risk factors. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:741-6.
15. Odongo P et al: Impaired renal function and associated risk factors in newly diagnosed HIV-infected adults in Gulu Hospital, Northern Uganda. *BMC Nephrol*. 2015 Mar 31;16:43
16. Kaloustian KW, et al. Renal disease in an antiretroviral-naïve HIV-infected outpatient population in Western Kenya. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2208-12
17. NORMA Oficial Mexicana NOM-001-SSA2-2010 Para la prevención y el control del virus de la inmunodeficiencia humana. In: Secretaría de Salud, editor. México 2000.
18. NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico. In: Secretaría de Salud, editor. México 2000.
19. Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación en salud. In: Cámara de Diputados H. Congreso de la Unión, editor. Mexico2014.
20. Montañés BR, et al: Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología (Madrid)* 2010; 30(2): 185-194.