

UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN - TACNA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE CREATININA PLASMÁTICA  
EN PACIENTES CON VIH Y CO-INFECTADOS TBC/VIH  
TRATADOS EN EL HOSPITAL HIPÓLITO UNANUE  
DE TACNA, 2005 AL 2019

TESIS

Presentada por:

Bach. Diego Alfredo Mendoza Figueroa

Para optar el Título Profesional de:

QUÍMICO FARMACÉUTICO

TACNA - PERÚ

2019

**UNIVERSIDAD NACIONAL JORGE BASADRE GROHMANN – TACNA**

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE CREATININA PLASMÁTICA EN  
PACIENTES CON VIH Y CO-INFECTADOS TBC/VIH TRATADOS EN  
EL HOSPITAL HIPÓLITOUNANUE DE TACNA, 2005 AL 2019**

TESIS

Presentado por:

Bach.: DIEGO ALFREDO MENDOZA FIGUEROA

Para optar el Título Profesional de:

**QUÍMICO FARMACÉUTICO**

Aprobado por: UNANIMIDAD, ante el siguiente jurado:



Dr. Edgard Guido Calderón Copa  
**Presidente**



Dr. Juan José Evaristo Changlío Roas  
**Miembro**



Q.F. Orlando Agustín Rivera Benavente  
**Miembro**



Dr. Ricardo Ernesto Ortiz Faucheux  
**Asesor**

## **DEDICATORIA**

A Dios, mis padres y hermanos les dedico con mucho amor todo mi esfuerzo y trabajo puesto para la realización de la presente Tesis.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, mis padres, hermanos y enamorada, que han sido un pilar fundamental en mi formación durante mi vida académica por las aulas de la Universidad. A mis asesores por la orientación, el tiempo, paciencia y facilidades para la realización de este trabajo, y en general, a todas las personas que me apoyaron con su confianza, consejos y tolerancia para la culminación de la presente Tesis

## ÍNDICE

DEDICATORIA.....	iii
AGRADECIMIENTOS.....	iv
RESUMEN.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
INTRODUCCIÓN.....	1
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>3</b>
1.1. Descripción del problema.....	3
1.2. Formulación del problema.....	7
1.2.1. Problema principal.....	7
1.2.2. Problema específicos.....	7
1.3. Justificación e Importancia de la Investigación.....	8
1.4. Alcances y Limitaciones.....	10
1.5. Objetivos.....	11
1.5.1. Objetivo Principal.....	11
1.5.2. Objetivos Específicos.....	11
1.6. Hipótesis.....	12
1.6.1. Hipótesis general.....	12

1.6.2. Hipótesis específicas.....	12
1.7. Variables.....	13
1.7.1. Variable X.....	13
1.7.2. Variable Y.....	13
1.7.3. Operacionalización de Variables.....	14
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>15</b>
2.1. Antecedentes del Estudio.....	15
2.1.1. Antecedentes internacionales.....	15
2.1.2. Antecedentes nacionales.....	21
2.1.3. Antecedentes locales.....	25
2.2. Bases Teóricas o Científicas.....	28
2.2.1. Insuficiencia Renal Aguda.....	28
2.2.2. Insuficiencia Renal Crónica.....	31
2.2.3. Evaluación renal del paciente con el VIH.....	34
2.2.3.1. Creatinina plasmática y TFGe con la ecuación CKD - EPI.....	40
2.2.4. Programa TARGA.....	52
2.2.4.1. Esquema de tratamiento antirretroviral.....	54
2.2.4.2. Co - infección con Tuberculosis.....	58
2.2.5. Esquema de tratamiento Antituberculoso.....	64
2.2.5.1. Fundamentos del tratamiento farmacológico.....	67

2.2.5.2. Medicamentos antituberculosos de primera línea.....	68
2.2.6. Los determinantes de la Salud.....	70
2.3. Definición de Términos Básicos.....	71
<b>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO.....</b>	<b>75</b>
3.1. Tipo y diseño de Investigación.....	75
3.1.1. Tipo de Investigación.....	75
3.1.2. Diseño de Investigación.....	76
3.1.3. Nivel de Investigación.....	76
3.2. Población y Muestra.....	76
3.2.1. Población.....	76
3.2.2. Muestra.....	77
3.2.3. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	77
3.3. Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos.....	79
3.3.1. Técnicas.....	79
3.3.2. Instrumentos.....	79
3.4. Materiales y/o instrumentos.....	80
3.4.1. Materiales.....	80
3.4.2. Instrumentos.....	80
3.5. Procesamiento de datos.....	80

<b>CAPÍTULO IV: RESULTADOS</b> .....	82
4.1.Contraste de Hipótesis.....	118
<b>DISCUSIÓN</b> .....	130
<b>CONCLUSIONES</b> .....	139
<b>RECOMENDACIONES</b> .....	141
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	143

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b>	Tipos de patología renal en los pacientes con infección por el VIH.....	29
<b>Tabla 2</b>	Principales factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía en los pacientes infectados por el VIH.....	35
<b>Tabla 3</b>	Factores asociados con la progresión de la enfermedad renal crónica.....	36
<b>Tabla 4</b>	Estudios renales básico y ampliado que se han de realizar en pacientes infectados por el VIH.....	38
<b>Tabla 5</b>	Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (métodos con trazabilidad a IDMS) y fórmulas para el cálculo de la excreción fraccional de fosfato y urato.....	45
<b>Tabla 6</b>	Resumen de los regímenes ARV de primera línea para adultos, adolescentes, embarazadas y mujeres lactantes, y niños.....	57
<b>Tabla 7</b>	Medicamentos Antituberculosos de Primera Línea – Características Clínico Farmacológicas.....	69
<b>Tabla 8</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según edad.....	82

<b>Tabla 9</b>	Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co - infectados según edad	83
<b>Tabla 10</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según sexo.....	85
<b>Tabla 11</b>	Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co - infectados según sexo	86
<b>Tabla 12</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según esquema tratamiento TARGA.....	88
<b>Tabla 13</b>	Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co - infectados según esquema tratamiento TARGA.....	89
<b>Tabla 14</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina y urea.....	91
<b>Tabla 15</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina basal.....	94
<b>Tabla 16</b>	Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina basal.....	95
<b>Tabla 17</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina control.....	97
<b>Tabla 18</b>	Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina control....	98

<b>Tabla 19</b>	Distribución de pacientes con VIH según valores de creatinina antes y después.....	100
<b>Tabla 20</b>	Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH según valores de creatinina antes y después.....	101
<b>Tabla 21</b>	Distribución de pacientes co - infectados según valores de creatinina.....	103
<b>Tabla 22</b>	Estadística inferencial de la distribución de pacientes co - infectados según valores de creatinina.....	104
<b>Tabla 23</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según TFGe basal.....	106
<b>Tabla 24</b>	Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co - infectados según TFGe basal.....	107
<b>Tabla 25</b>	Distribución de pacientes con VIH y co-infectados según la TFGe control.....	109
<b>Tabla 26</b>	Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co-infectados según la TFGe control.....	110
<b>Tabla 27</b>	Distribución de pacientes con VIH según TFGe antes y después del tratamiento.....	112
<b>Tabla 28</b>	Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH según TFGe antes y después del tratamiento.....	113

<b>Tabla 29</b>	Distribución de pacientes co - infectados según TFGe antes y después del tratamiento.....	115
<b>Tabla 30</b>	Estadística inferencial de la distribución de pacientes co - infectados según TFGe antes y después del tratamiento....	116
<b>Tabla 31</b>	Pruebas de normalidad.....	119
<b>Tabla 32</b>	Estadísticos de muestras relacionadas para la creatinina...	122
<b>Tabla 33</b>	Correlaciones de muestras relacionadas para la creatinina.	123
<b>Tabla 34</b>	Prueba de muestras relacionadas para la creatinina.....	124
<b>Tabla 35</b>	Estadísticos de muestras relacionadas para la TFGe.....	126
<b>Tabla 36</b>	Correlaciones de muestras relacionadas para la TFGe.....	126
<b>Tabla 37</b>	Prueba de muestras relacionadas para la TFGe.....	129

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según edad.....	84
<b>Gráfico 2</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según sexo.....	87
<b>Gráfico 3</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según esquema tratamiento TARGA.....	90
<b>Gráfico 4</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina y urea.....	93
<b>Gráfico 5</b>	Distribución de pacientes con VIH y co-infectados según valores de creatinina basal.....	96
<b>Gráfico 6</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina control.....	99
<b>Gráfico 7</b>	Distribución de pacientes con VIH según valores de creatinina antes y después.....	102
<b>Gráfico 8</b>	Distribución de pacientes co - infectados según valores de creatinina.....	105
<b>Gráfico 9</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según TFGe basal.....	108

<b>Gráfico 10</b>	Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según TFGe control.....	111
<b>Gráfico 11</b>	Distribución de pacientes con VIH según TFGe antes y después del tratamiento.....	114
<b>Gráfico 12</b>	Distribución de pacientes co - infectados según TFGe antes y después.....	117
<b>Gráfico 13</b>	Distribución de los valores promedio de creatinina basal y control en pacientes con VIH.....	120
<b>Gráfico 14</b>	Distribución de los valores promedio de creatinina basal y control en pacientes con TBC/VIH.....	121
<b>Gráfico 15</b>	Distribución de los valores promedio de función renal basal y control en pacientes con VIH y TBC/VIH.....	128

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Matriz de consistencia.....	157
<b>Anexo 2.</b> Ficha de recolección de datos.....	159

## RESUMEN

Se comparó la variación de la tasa de filtración glomerular a través de la medición de los niveles de creatinina plasmática en pacientes con VIH que reciben antirretrovirales con esquemas basados en TDF y pacientes TBC/VIH co-infectados, que reciben antituberculosos de primera línea y que además reciban Antirretrovirales basados en TDF. Se realizó un estudio analítico, retrospectivo y transversal tomando como muestra a 40 pacientes que cursan con TBC/VIH co-infectados y se apareo con 40 pacientes infectados únicamente con VIH. Se recolectaron los datos de laboratorio de los niveles de creatinina plasmática de cada paciente al inicio y una de control. Observándose que en el grupo TBC/VIH fueron 7 pacientes (17,50 %) que presentaron creatinina control elevada con respecto al grupo VIH que fueron apenas 2 pacientes (5 %), con un valor  $p = 0,049$ ; se puede apreciar que existe diferencia significativa entre ambos grupos de estudio. Con una fuerza de asociación del 22 %. Concluyéndose que existe una alteración renal en los pacientes co – infectados que reciben tratamiento antituberculoso y antirretroviral después de un determinado tiempo de exposición.

*PALABRAS CLAVE: Injuria Renal, Nefrotoxicidad, Co-infección, Creatinina Plasmática, Infección Oportunista*

## **ABSTRACT**

The variation of the glomerular filtration rate was compared through the measurement of plasma creatinine levels in HIV patients receiving antiretrovirals with TDF-based schemes and co-infected TB / HIV patients receiving first-line antituberculous drugs and who They also receive TDF-based antiretrovirals. An analytical, retrospective and cross-sectional study was carried out taking as a sample 40 patients who co-infected with TB / HIV and mated with 40 patients infected with HIV alone. Laboratory data were collected for each patient's plasma creatinine levels at baseline and control. It was observed that in the TB / HIV group there were 7 patients (17,50 %) who presented high control creatinine with respect to the HIV group, which were only 2 patients (5 %), with a p - value = 0,049; It can be seen that there is a significant difference between the two study groups. With a strength of association of 22 %. Concluding that there is a renal disorder in co-infected patients receiving antituberculous and antiretroviral treatment after a certain time of exposure.

*KEY WORDS: Renal Injuria, Nephrotoxicity, Co-infection, Plasma Creatinine, Opportunistic Infection*

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo un importante problema de salud pública mundial. A fines de 2009, se estimaba que 33,3 millones de personas vivían con el VIH, la gran mayoría en África subsahariana y Asia. La TB es la infección oportunista (IO) más común entre las personas infectadas por el VIH, y las personas co – infectadas corren un alto riesgo de muerte <sup>1,2</sup>. Las estimaciones de la carga mundial de enfermedades causadas por la tuberculosis en 2009 fueron las siguientes: 9,4 millones de casos incidentes (rango 8,9 – 9,9 millones), 1,3 millones de muertes entre pacientes con TBC/VIH negativos (rango 1,2 – 1,5 millones) y 0,38 millones de muertes entre pacientes con TBC con VIH (rango 0,32 – 0,45 millones).

La TBC puede ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad del VIH y es con frecuencia la primera presentación reconocida de la infección por VIH subyacente <sup>3,4</sup>. En comparación con las personas sin VIH, las personas que viven con el VIH (PVVIH) tienen un riesgo 20 veces mayor de desarrollar TBC y el riesgo continúa aumentando a medida que los recuentos de células CD4 disminuyen progresivamente. Aunque el tratamiento antirretroviral puede reducir la incidencia de la TBC tanto a nivel

individual como de la población, la detección sistemática de TBC entre PVVIH ofrece la oportunidad de identificar a las personas que no tienen TBC, prevenir la TBC mediante quimioprofilaxis y diagnosticar y tratar la tuberculosis con prontitud. Sin embargo, la administración conjunta de antirretrovirales (ART) junto con la terapia antituberculosa presenta varios desafíos, incluidas las interacciones medicamentosas, toxicidades farmacológicas superpuestas y el síndrome de reconstitución inmunitaria, para lo cual este requiere de un ajuste posológico, de acuerdo a la función renal y hepática que se ve afectada debido a la gran carga de medicamentos que usa el paciente con estas dos infecciones, motivo por el cual se está desarrollando la presente tesis.

# **CAPÍTULO I**

## **PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.1 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA**

Las enfermedades renales son más frecuentes en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), que en la población general. <sup>5</sup> La Insuficiencia Renal Aguda (IRA) se define como la pérdida abrupta de función renal que deriva en la retención de urea y productos del metabolismo nitrogenado, creatina, así como en la alteración de la regulación del volumen extracelular y electrolitos. Su incidencia se aproxima al 6 % anual, y triplica la observada en población no infectada. <sup>6</sup> Las causas más frecuentes son la necrosis tubular aguda, secundaria a enfermedades intercurrentes y nefrotoxicidad por fármacos o contrastes yodados.

En un estudio realizado por Wayatt et al <sup>7</sup> se describió la carga de la enfermedad renal crónica entre 1 239 adultos seguidos en un centro urbano de SIDA con una prevalencia estimada de 15,5 %, estos datos sugieren que la enfermedad renal crónica sigue siendo una

complicación común de la infección por VIH en la era de la terapia antirretroviral. Por otro lado Mocroft et al <sup>8</sup> estimaron la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) utilizando las ecuaciones de Cockcroft-Gault en pacientes expuestos a antirretrovirales observándose que solo la exposición a Indinavir o Tenofovir se asoció con mayores probabilidades de Insuficiencia Renal Crónica.

Los fármacos utilizados actualmente en el tratamiento de la infección VIH tienen un perfil de seguridad que ha mejorado de forma importante si lo comparamos con los antirretrovirales de primera generación, no obstante, en un estudio realizado en la cohorte española CoRis <sup>9</sup> se objetivó que un 40 % de las modificaciones del Tratamiento Antirretroviral (TAR) se deben a toxicidad derivada de los fármacos. En cuanto a la toxicidad renal, los pacientes con infección VIH tienen riesgo de nefrotoxicidad por fármacos del propio TAR, o por fármacos utilizados en el tratamiento de las infecciones oportunistas (TBC) o la coinfección por virus hepatótrofos. Además, la Rifampicina también puede producir toxicidad renal por mecanismos poco definidos, sobre todo en las pautas intermitentes. En un informe de un caso clínico realizado por Luzzati et al <sup>10</sup> describe a un hombre hispano de 38 años con TBC pulmonar que desarrolló toxicidad renal inducida por

Rifampicina, recuperó la función renal al suspender la medicación sin el uso de corticoesteroides. Por otro lado, Martínez et al <sup>11</sup> han descrito Necrosis Tubular Aguda, Nefritis Intersticial e incluso Necrosis Cortical e Insuficiencia Renal irreversible lo que obliga a la suspensión del fármaco. En la cohorte europea D:A:D <sup>12</sup> se siguieron a 22 603 pacientes con infección VIH y FGE  $\geq 90$  mL/min desde enero 2004 durante una mediana de seguimiento de 4,5 años. En el 2,1 % de los participantes la Tasa de Filtración Glomerular estimada (TFGe) descendió por debajo de 70 mL/min, y en 0,6 % apareció enfermedad renal crónica con FGE  $\leq 60$  mL/min. El uso de Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) o Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) fueron predictores independientes de descenso de la TFGe por debajo de 70 mL/min, aunque no de aparición de enfermedad renal crónica. Sólo Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) se relacionó con la aparición de cualquiera de los dos eventos.

La resolución de las alteraciones renales atribuidas a TDF tras la retirada del mismo no está establecida. La mayoría publicaciones se relacionan a casos de fracaso renal agudo y su reversibilidad en casos aislados, con resultados dispares y no concluyentes. Los trabajos que estudian la reversibilidad del deterioro de función renal en pacientes

que suspenden TDF por nefrotoxicidad se centran en pacientes varones, <sup>13,14</sup> y han mostrado que sólo el 42 % recuperaron su tasa de filtrado glomerular (TFG) basal tras una mediana de 13 meses de seguimiento. Pero estos estudios incluyen algunos pacientes que parten ya de una función renal deteriorada previo al inicio de TDF. Los estudios que incluyen mayor número de pacientes son retrospectivos y descriptivos, <sup>14,15</sup> y sus hallazgos sugieren que las alteraciones renales podrían ser irreversibles tras la retirada de TDF en torno a un 30 % de los pacientes. En estos, el motivo de suspensión de TDF no queda especificado, pudiéndose tratar de motivos relacionados o no con el fármaco, así como por la presencia o no de toxicidad renal. Todo esto, limita su uso simultáneo en pacientes con TBC e infección por VIH, ya que el uso concomitante de algunos antituberculosos y TDF plantea la preocupación clínica de una posible nefrotoxicidad aditiva inducida por fármacos, <sup>16</sup> razón por la cual se desarrolla la presente tesis.

## **1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

### **1.2.1. PROBLEMA PRINCIPAL**

¿Cuál es la diferencia de los niveles de creatinina plasmática en pacientes con VIH y co - infectados con TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019?

### **1.2.2. PROBLEMAS ESPECÍFICOS**

- Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con VIH y co - infectados TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019?
- ¿Cuáles son los niveles de creatinina plasmática en los pacientes con VIH tratados en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019?
- ¿Cuáles son los niveles de creatinina plasmática en los pacientes co - infectados con TBC/VIH tratados en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019?

### **1.3 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN**

La etiopatogenia de la toxicidad renal de los fármacos antirretrovirales y no antirretrovirales (p.ej Antituberculosos) se debe principalmente a alteraciones funcionales de las proteínas transportadoras en las células epiteliales del túbulo contorneado proximal, toxicidad mitocondrial, lesión vascular y precipitación de cristales a nivel tubular. La tasa de Filtración Glomerular estimada (TFGe) es el parámetro que mejor refleja la función renal global, y su deterioro es la característica principal de la enfermedad renal progresiva.<sup>17</sup>

La determinación de creatinina plasmática es un parámetro que se relaciona con la TFG de forma inversamente proporcional. Se filtra sin restricción en el glomérulo renal y no se reabsorbe ni se metaboliza por el riñón, lo que la convierte en un parámetro de elección para estimar el filtrado glomerular.

La nefrotoxicidad asociada al TAR es poco frecuente, aunque es previsible que aumente en relación con el incremento en la esperanza de vida de los pacientes infectados por el VIH, además de infecciones oportunistas (p. ej. TBC) y la presencia de comorbilidades. Además, el

paciente con infección por el VIH puede, en algún momento de su evolución, recibir otros fármacos con nefrotoxicidad potencial.

Este estudio favorecerá a los pacientes del programa de TARGA, ya que reducirá al mínimo la nefrotoxicidad inducida por fármacos; a los profesionales de la Salud, ya que permitirá estar vigilantes y actuar a tiempo sin llegar a complicar la salud del paciente. Esto se verá reflejado en un ahorro en costos al sistema de salud de nuestra región, como estancia hospitalaria, medicación adicional, hemodiálisis, exámenes y procedimientos complementarios.

La práctica en los hospitales, mediante el uso de guías y protocolos nacionales, está bien establecidos, sin embargo, situaciones especiales como una disfunción renal en este tipo de pacientes, lleva a tener una estricta vigilancia a la farmacoterapia; razón por la cual se justifica el desarrollo del presente trabajo con el fin de colaborar con información útil para tomar medidas desde el punto de vista farmacoterapéutico.

#### **1.4 ALCANCES Y LIMITACIONES**

El estudio se desarrolló en el programa de TARGA del Hospital Hipólito Unanue de Tacna. La población a estudiar es pequeña, además, la mala adherencia por parte de algunos pacientes dificultara el estudio; esto sin mencionar el acceso a los datos de cada paciente que se encuentran inscritos en el programa de TARGA. El reporte de casos de co - infección desde el año 2005 al 2019 es limitada, por lo que la cantidad de pacientes podría no ser la esperada, además de la disponibilidad de los medicamentos en el stock de la farmacia del hospital, puede también ser un factor que dificulte o limite la investigación planteada. Sin embargo, se espera que esto no afecte a la factibilidad de la investigación. La disponibilidad de todos los profesionales que se incluirán en este trabajo será clave para su desarrollo. Otro punto que limito la investigación, es la escasa información en nuestro país sobre la alteración renal que conlleva el uso de este arsenal de medicamentos antituberculosos y antirretrovirales. Se sabe que el uso de estos fármacos sin un monitoreo desde el primer momento en que se inició la terapia, puede desencadenar en un riesgo para la salud, esto en datos de otros países, sin embargo, la información es puntual y no detallada, es mencionada y no desarrollada en trabajos de investigación.

## **1.5 OBJETIVOS**

### **1.5.1. OBJETIVO GENERAL**

Establecer la diferencia de los niveles de creatinina plasmática en pacientes con VIH y co - infectados TBC/VIH tratados en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, de enero de 2005 a abril de 2019.

### **1.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características sociodemográficas de los pacientes con VIH y co - infectados TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019.
- Determinar los niveles de Creatinina plasmática en los pacientes con VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019.
- Determinar los niveles de Creatinina plasmática en los pacientes co - infectados con TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019.

## **1.6 HIPÓTESIS**

### **1.6.1. HIPÓTESIS GENERAL**

Existe diferencia significativa entre los niveles de Creatinina plasmática en pacientes con VIH y co - infectados TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, de enero de 2005 a abril de 2019.

### **1.6.2. HIPÓTESIS ESPECÍFICAS**

- Las características sociodemográficas de los pacientes con VIH y co - infectados TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna están ubicadas en parámetros promedio.
- Los niveles de Creatinina plasmática en los pacientes con VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna se mantienen en la media.
- Los niveles de Creatinina plasmática en los pacientes co-infectados con TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna están elevados.

## **1.7 VARIABLES DE ESTUDIO**

### **1.7.1. VARIABLE X**

#### **Niveles de Creatinina plasmática**

- Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.

#### **Dimensiones**

- Niveles de creatinina plasmática en pacientes con VIH
- Niveles de creatinina plasmática en pacientes con TBC/VIH

### **1.7.3. VARIABLE Y**

#### **Características sociodemográficas de los pacientes con VIH y TBC/VIH**

- Es el resultado de la revisión de los datos recolectados de cada paciente a estudiar

#### **Dimensiones**

- Edad y sexo de los pacientes a estudiar

### 1.7.5. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE X	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADOR	TÉCNICA DE VERIFICACIÓN	ESCALA	
Niveles de Creatinina plasmática	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.	Es un examen utilizado para verificar qué tan bien están funcionando los riñones	<i>Pacientes con VIH:</i> Conjunto de personas infectadas por el retrovirus	Alta	V: 1,4 mg/dL o superior M: 1,2 mg/dL o superior	Análisis Bioquímico de Sangre	Ordinal
				Normal	V: 0,7 – 1,3 mg/dL M: 0,6 – 1,1 mg/dL	Análisis Bioquímico de Sangre	Ordinal
				Baja	V: 0,6 mg/dL o inferior M: 0,5 mg/dL o inferior	Análisis Bioquímico de Sangre	Ordinal
			<i>Pacientes con TBC/VIH:</i> Conjunto de personas infectadas con TBC y el retrovirus	Alta	V: 1,4 mg/dL o superior M: 1,2 mg/dL o superior	Análisis Bioquímico de Sangre	Ordinal
				Normal	V: 0,7 – 1,3 mg/dL M: 0,6 – 1,1 mg/dL	Análisis Bioquímico de Sangre	Ordinal
				Baja	V: 0,6 mg/dL o inferior M: 0,5 mg/dL o inferior	Análisis Bioquímico de Sangre	Ordinal
VARIABLE Y	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADOR	TÉCNICA DE VERIFICACIÓN	ESCALA	
Características sociodemográficas de los Pacientes con TBC/VIH	Es el resultado de la revisión de la Historia clínica de cada paciente a estudiar	Conjunto de caracteres sociodemográficos que se tomaran en cuenta para el estudio	<i>Edad:</i> Tiempo de existencia de una persona medida en años	18 - 70 años	Revisión de Historia Clínica	Nominal	
			<i>Sexo:</i> Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras.	Hombre Mujer	Revisión de Historia Clínica	Nominal	

## **CAPÍTULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **2.1 ANTECEDENTES DEL ESTUDIO**

##### **2.1.1. En el ámbito internacional**

- Pingel M y Vega N, <sup>18</sup> en el año 2018 en Guayaquil mediante un estudio de corte cuantitativo con diseño observacional, transversal, descriptivo y prospectivo en la tesis *“Valoración de la composición corporal, niveles de glucemia y estimación de daño renal en pacientes VIH/SIDA con Diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento antirretroviral del Hospital de Infectología “Dr. José Rodríguez Maridueña” de la ciudad de Guayaquil en el periodo octubre 2017- febrero 2018”*, realizaron la investigación con el propósito de verificar la existencia de daño renal mediante, las diferencias entre los porcentajes de grasa corporal, masa muscular, índice glucémico y adicional. La muestra estuvo conformada por 70 pacientes cuyos resultados muestran un predominio de pacientes de sexo masculino con un 64,29 % presentan un alto nivel de educación secundaria (84,29 %). El diagnóstico nutricional más frecuente que se obtuvo en los resultados fue de sobrepeso con un 48,57 % con tendencia

a presentar obesidad, se encontró el porcentaje de grasa corporal muy elevado a diferencia del porcentaje de masa muscular que estaba disminuido. El 45,71 % de los pacientes presenta su función renal en daño moderado. Lo que hace suponer que las condiciones de daño renal que presentan los pacientes con VIH tienen un promedio de casi la mitad del total de la población, situación que puede ser una constante por determinar.

- Maestro de la Calle G y col <sup>19</sup> en el año 2016 en Madrid desarrolló en su tesis doctoral *“Estudio comparativo a largo plazo de la función renal en pacientes con infección VIH tratados con Tenofovir Disoproxil Fumarato”* , un estudio prospectivo de cohortes en el que se incluyó a 70 pacientes que iniciaron TDF como parte de su TAR entre Enero de 2001 y Diciembre de 2005, con una creatinina sérica menor de 1,2 mg/dL y un filtrado glomerular estimado (FGE) por MDRD > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, y 58 controles que no recibieron TDF. El objetivo principal fue identificar la aparición de deterioro de la función renal clínicamente relevante (DFR), definido por un FGE < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en dos determinaciones consecutivas o < 50

mL/min /1,73 m<sup>2</sup> en cualquier momento. Tras una mediana de seguimiento de 7,6 años [RIC 4,1 - 9,0], 10 pacientes en el grupo TDF y ninguno en el grupo control desarrollaron un DFR (p = 0,005). La tasa de incidencia de DFR fue de 2,2 pacientes por cada 100 pacientes/año (IC 95 % 0,85 a 3,62). La incidencia de DFR siguió un patrón bimodal en el tiempo, con un pico en los primeros cuatro años, y un segundo pico a partir de los ocho años de seguimiento. Los pacientes que recibieron TDF presentaron a partir del cuarto año un descenso del FGE significativamente mayor que los controles que se acentuó con el paso del tiempo. En el mes 120 los pacientes del grupo TDF presentaban una mediana variación del FGE mediante la ecuación de CKD-EPI de - 7,76 [RIC - 18,42 a + 2,79] Vs + 8,55 [RIC 0,00 a +17,47] mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (p = 0,036). Tras la retirada de TDF en los casos de DFR, siete de los 10 pacientes recuperaron un FGE > 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> en al menos dos determinaciones consecutivas, no recuperándose en ningún caso el FGE basal tras 36 meses de seguimiento. El porcentaje de variación del FGE mediante CKD-EPI en el mes 30 respecto al basal fue el parámetro con mejor rendimiento diagnóstico para anticipar la aparición de DFR, con una sensibilidad de 70 % y

especificidad de 89 % para valores menores o iguales a - 12 %.

El uso de TDF en el tratamiento de la infección VIH se asocia a largo plazo con una mayor incidencia de nefrotoxicidad clínicamente relevante. Independientemente de la aparición de nefrotoxicidad clínicamente relevante, a partir del mes 48 se detectaron descensos del FGE significativamente mayores en el grupo TDF que en el grupo control, con una tendencia a aumentar las diferencias entre grupos con el paso del tiempo. Resulta conveniente evaluar la nefrotoxicidad de los antiretrovirales en periodos cortos.

- Sagwa E y col <sup>20</sup> en el año 2017 en países bajos en su artículo *“Función Renal de pacientes con TBC-MDR tratados con regímenes de kanamicina o concomitantemente con agentes antirretrovirales”* se comparó la insuficiencia renal en pacientes con tuberculosis multidrogorresistente (TBC-MDR) tratados con regímenes basados en kanamicina (KM) y aquellos tratados concomitantemente con el Tenofovir Disoproxil Fumarato (TDF) u otros regímenes de terapia antirretroviral (TAR) en el hospital de Namibia a través de una revisión retrospectiva de los registros de tratamiento y pruebas de laboratorio de pacientes

iniciados en el tratamiento de TB-MDR (enero - diciembre de 2014). Concluyendo que la función renal disminuyó a una tasa similar en pacientes con TB-MDR tratados con regímenes basados en KM en comparación con pacientes tratados concomitantemente con terapia basada en TDF u otro ART. El riesgo de insuficiencia renal fue mayor para los pacientes con ART. Demostrando así que existe una alta probabilidad de presentar el cuadro de Insuficiencia renal con el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos.

- Verhelst D y col <sup>21</sup>, en el año 2002 informaron sobre el “*Síndrome de Fanconi e insuficiencia renal inducida por Tenofovir: primer reporte de caso*” de un paciente que tenía síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica e insuficiencia renal aguda durante el tratamiento con Tenofovir, un inhibidor de la transcriptasa inversa de nucleótidos para el tratamiento de pacientes infectados con VIH. Este informe de caso sugiere que Tenofovir puede inducir insuficiencia renal aguda y disfunciones tubulares.

- Labarga P y col <sup>22</sup>, en el año 2009 en Inglaterra publicaron el artículo *“Anomalías tubulares renales en ausencia de función glomerular alterada en pacientes con VIH tratados con Tenofovir”* en el cual mediante un estudio de tipo transversal se examinaron un total de 284 pacientes con VIH consecutivos, 154 con TDF, 49 con otros regímenes y 81 sin tratamiento farmacológico. No se observaron diferencias significativas en el aclaramiento de creatinina al comparar grupos distintos. La proporción de pacientes con daño tubular en los grupos 1, 2 y 3 fue del 22, 6 y 12 %, respectivamente. Este estudio concluyo que la exposición al TDF se asocia con un mayor riesgo a lo largo del tiempo de anomalías tubulares renales en ausencia de una función glomerular alterada significativa. Aunque se desconocen las consecuencias a largo plazo de esta tubulopatía, se justifica una estrecha monitorización de la pérdida acelerada de minerales óseos y la insuficiencia renal.
- Beebe A y col <sup>23</sup> en el año 2015 publicaron el caso *“Nefrotoxicidad inducida por Rifampicina en un paciente con Tuberculosis”*, en donde describen a un hombre hispano de 38 años con Tuberculosis Pulmonar que desarrolló toxicidad renal

inducida por Rifampicina. Recuperó la función renal al suspender la medicación sin el uso de corticoesteroides. La Rifampicina es un agente antituberculoso ampliamente utilizado. En raras ocasiones, el medicamento puede causar efectos adversos, como Insuficiencia Renal aguda, aunque la mayoría recupera la función Renal completa al suspender el tratamiento.

- Domingo P y col <sup>24</sup>, en el año 2010 publicaron el artículo *“Evaluación y tratamiento de la nefropatía en el paciente con infección por VIH-1. Una revisión practica”* donde se evidencio que la afección renal en el contexto de la infección por VIH-1 y el tratamiento antirretroviral es un episodio de prevalencia creciente que tiene un impacto significativo sobre el tratamiento del paciente con esta infección.

#### **2.1.2. En el ámbito Nacional**

- Golac M y col <sup>25</sup> en el año 2016 en Lima publicaron el artículo *“Comparación entre la depuración de Creatinina en orina de 24 horas y la fórmula de Cockcroft-Gault para estimar el filtrado glomerular en mujeres gestantes atendidas en un hospital de Lima”*, un estudio observacional, correlacional, prospectivo y

transversal, en donde se aplicó la fórmula Cockcroft-Gault de filtración glomerular y se comparó con el método químico colorimétrico en gestantes del Hospital Nacional Sergio Bernales de Lima, Perú. Se procesaron muestras de sangre y orina de 24 horas de 92 gestantes, entre noviembre 2015 y enero 2016. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson entre los resultados de depuración de Creatinina Endógena (DCE) de la fórmula Cockcroft-Gault y la obtenida en suero-orina de 24 horas. La muestra tuvo una distribución normal analizada por el estimador Smirnov-Kolmogorov. El promedio de la DCE en orina de 24 horas fue  $73,65 \pm 19,85$  mL/min, la obtenida por la fórmula Cockcroft-Gault fue  $99,82 \pm 18,75$  mL/min, con diferencia significativa a la prueba t para muestras relacionadas ( $p < 0,000$ ), y la correlación entre dichos métodos de laboratorio fue baja ( $r = 0,561$ ) en todas las gestantes y por trimestre, mostrando falta de correlación con la prueba coeficiente de correlación-concordancia de Lin (ccc) ( $p < 0,01$ ). La sensibilidad (S) fue 0,50; especificidad (E) 0,591, el valor predictivo positivo (VPP) 0,212 y el negativo (VPN) 0,881. Concluyéndose que la DCE obtenida por fórmula Cockcroft-Gault con la DCE suero - orina de 24 horas en gestantes tuvo baja correlación ( $r = [0,4$  a  $0,67]$ ), con niveles

bajos de S, E VPP y VPN, por lo que no es recomendable su uso en gestantes. Lo que nos demuestra que un mayor uso de variables como edad, sexo, raza sean incluidas en los cálculos laboratoriales, los resultados serán mucho más confiables y exactos.

- Astuvilca J y col <sup>26</sup> en el año 2007 publicaron en la Revista Peruana de medicina experimental Salud Publica *“Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH”*, en donde se determinó la incidencia de RAMA del TARGA inicial y se identificó los factores asociados con la ocurrencia de RAMA al recibir dicha terapia. Se realizó un estudio de cohorte histórica con todos los pacientes VIH (+) mayores de 18 años que recibieron TARGA por primera vez en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, con un seguimiento de 360 días desde la primera prescripción. Se recabó las RAMA de las historias clínicas y tarjetas de control. Se incluyeron 353 pacientes, se encontró una incidencia acumulada de 66,7 % de efectos adversos al TARGA inicial y una densidad de incidencia de 9,1 eventos de RAMA por 10 personas año de seguimiento (IC 95

%, 8,1 - 10,1). Anemia (23,4 %), náuseas (20,6 %) y rash (17,2 %) fueron las RAMA más frecuentes. El uso de drogas (OR 2,40; IC 95 % 1,01 - 5,67); consumo de alcohol (OR 0,32; IC 95 %: 0,19 - 0,55) y estadio SIDA (OR 0,20; IC 95 %: 0,04 - 0,95) estuvieron asociadas con la presencia de RAMA. Se concluyó que existe una alta incidencia de RAMA, siendo la anemia la más frecuente. El uso de drogas es un factor de riesgo para presentar RAMA. Además, El TARGA plantea problemas tanto a corto como a largo plazo. Se sabe que la incidencia de las RAMA es alta en el momento inicial de la terapia, y que la principal causa de suspensión al inicio del tratamiento es la toxicidad, sobre todo la gastrointestinal. Los efectos a largo plazo son en cambio, de tipo sistémicos y metabólicos, como lipodistrofia, parestesias, insuficiencia renal, osteoporosis, etc.

- Bravo J y col <sup>27</sup> en el año 2004 publicaron un caso en la revista médica Herediana “*Nefropatía asociada a VIH. reporte de un caso*”, se informó el resultado clínico e histopatológico en un paciente cuando la enfermedad por VIH se manifiesta como nefropatía por VIH. Un hombre negro de 31 años desarrolló insuficiencia renal progresiva en seis semanas. La creatinina

aumentó de 1,2 mg/dl a 3,17 mg/dl. La evaluación reveló anticuerpos VIH positivos con CD<sub>4</sub> 251/μl y proteinuria nefrótica. La biopsia renal mostró colapso de la glomerulopatía, dilatación microquística de los túbulos. La nefropatía asociada al VIH puede presentarse como proteinuria intensa o insuficiencia renal avanzada que conduce a insuficiencia renal dependiente de diálisis.

### **2.1.3. En el ámbito Local**

- Porras C <sup>28</sup> en el año 2013 en Tacna publicó su tesis *“Correlación de la filtración glomerular con los modelos de Cockcroft-Gault y MDRD en pacientes con enfermedad renal crónica del hospital Hipólito Unanue de Tacna 2010 - 2012”*, donde realizó un estudio retrospectivo, de corte transversal, analítico y de correlación. Se incluyó a 87 pacientes de ambos sexos con ERC. Encontramos que la FG según depuración de creatinina en orina de 24 horas fue 32,46 ml/min, similar a la estimada por el método MDRD con 32,60 ml/min y Cockcroft-Gault con 35,16 ml/min ( $p > 0,05$ ). La correlación de la FG según el método MDRD con la depuración de creatinina en orina de 24 horas fue  $R = 0,809$ ; y del método de Cockcroft-Gault  $R = 0,79$ .

Se concluye que el método MDRD presenta mejor correlación que el método de Cockcroft-Gault para estimar la filtración glomerular en pacientes con ERC ( $p = 0,000$ ). Confirmándose que la ecuación CG presenta dificultades en cuanto a la confiabilidad de resultados, optándose siempre por otro método para determinar la FG.

- Mamani C <sup>29</sup> en el año 2019 en Tacna publicó su tesis *“Reacción adversa a fármacos antituberculosos en pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2015 – 2017”* determinó las reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar del Hospital Hipólito Unanue de Tacna. Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en Salud Pública de 30 casos. Se presentó más casos de toxicidad más hipersensibilidad con 13 casos (43,3 %), le sigue hipersensibilidad con 5 casos (16,6 %), 4 casos (13,3 %) de intolerancia e intolerancia asociada a toxicidad, 3 casos (10 %) de intolerancia asociada a hipersensibilidad y finalmente 1 caso (3,3 %) de toxicidad. En 12 casos (40 %) se presentó más frecuente entre los 21 a 30 días

de tratamiento, en 11 casos (36,6 %) se presentó entre los 11 y 20 días de tratamiento, 6 casos (20 %) en los primeros 10 días, y un caso (3,3 %) entre los 31 y 40 días de tratamiento. Se presentaron 20 casos (66,6 %) de nivel moderado, 6 casos (20 %) de nivel severo y 4 casos (13,3%) de nivel leve. Esto nos sugiere que la terapia con antifímicos, puede desencadenar en alteración multiorgánica en determinados pacientes, ya sea a nivel hepático y/o renal.

- Sardón G <sup>30</sup> en el año 2017 en Tacna publicó su tesis *“Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosis en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, enero 2013 – junio 2016”* donde realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal, determinó la prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosos en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna. Se usaron los reportes de sospecha de reacciones adversas, el estudio incluyó a 59 pacientes, 30 mujeres (50,85 %) y 29 hombres (49,15 %), Los datos fueron tomados de enero 2013 a junio 2016. Del total de pacientes, la prevalencia fue del 6,6 %, donde se presentaron un

total de 106 reacciones adversas, 51 provinieron de hombres (48,11 %) y 55 de mujeres (51,89 %). Las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea (12,26 %), erupciones cutáneas (11,32 %), prurito (10,38 %), elevación de transaminasas (9,43 %), náuseas (8,49 %) y gastritis (7,55 %). Se determinó la frecuencia de las reacciones adversas (6,6 %). Lo que nos sugiere que la terapia con antifúngicos presenta un riesgo de reacciones adversas en determinados pacientes.

## **2.2. BASES TEORICAS**

La enfermedad renal en los pacientes con infección por VIH puede presentarse de forma aguda o crónica (tabla 1).

### **2.2.1. Insuficiencia Renal Aguda**

Se caracteriza por un deterioro rápido en la función renal que incluye dificultad en la eliminación de productos tóxicos, agua y electrolitos. Definimos insuficiencia o daño renal agudo como un aumento de la concentración sérica de creatinina igual o superior a 0,3 mg/dl (26,5 mmol/l) en 48 horas, o un incremento igual o superior al 50 % (x 1,5) de su valor basal en un período de 7 días, o una diuresis inferior a 0,5 ml/kg/h en 6 horas.<sup>31</sup>

**Tabla 1.** Tipos de patología renal en los pacientes con infección por el VIH

<b>1. Glomerulonefritis asociadas al VIH (segmentaria y focal, forma colapsante)</b>
<b>2. Glomerulonefritis no asociadas directamente a VIH</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hepatitis relacionadas con los virus de la hepatitis B y C</li><li>▪ Glomerulonefritis por inmunocomplejos</li><li>▪ Nefropatía por IgA</li><li>▪ Glomerulonefritis membranoproliferativa</li></ul>
<b>3. Microangiopatía trombótica</b>
<b>4. Fracaso renal agudo</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Infección</li><li>▪ Depleción de volumen</li><li>▪ Hipotensión</li><li>▪ Sepsis</li></ul>
<b>5. Nefropatía por fármacos</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Nefrotoxicidad por antirretrovirales (Tenofovir, Atazanavir, Indinavir)</li><li>▪ Nefrotoxicidad por otros fármacos: Pentamidina, Foscarnet, antiinflamatorios no esteroideos, Cidofovir, aminoglucósidos, Trimetoprim-Sulfametoxazol</li><li>▪ Nefritis intersticial aguda por fármacos</li></ul>
<b>6. Obstrucción intratubular por precipitación por cristales (con o sin formación de cálculos)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Sulfadiazina, Aciclovir i.v.</li><li>▪ Indinavir, Atazanavir</li></ul>
<b>7. Toxicidad tubular (síndrome de Fanconi completo o incompleto)</b>
<b>8. Factores de riesgo cardiovascular</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Hipertensión arterial</li><li>▪ Diabetes mellitus</li></ul>

**Fuente:** "Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH" - Revista de Nefrología 2014

La insuficiencia renal aguda (IRA) está presente en el 6 % de los pacientes hospitalizados con infección por VIH, y se asocia a una mortalidad del 27 %.<sup>6</sup> Por ello se recomienda la monitorización estrecha de la función renal durante los episodios de hospitalización, especialmente por causas graves.<sup>32,33</sup>

En pacientes ambulatorios la prevalencia se eleva al 10 %, con una incidencia de 5,9 episodios por 100 pacientes - año <sup>34</sup>, y es secundaria a fármacos en el 33 % de los casos. En general la IRA suele ser reversible y los factores que favorecen su aparición son similares a los de la población general: edad avanzada, enfermedades preexistentes, ERC, sepsis, enfermedades sistémicas graves, infecciones agudas y crónicas y exposición a agentes nefrotóxicos, entre ellos, antirretrovirales y otros fármacos utilizados en el tratamiento de infecciones oportunistas. <sup>24,31</sup> La inmunodeficiencia también se ha considerado como un importante factor de riesgo de IRA. <sup>35</sup> En ocasiones puede aparecer un deterioro transitorio de la función renal, favorecida por factores extrarrenales como deshidratación, vómitos, diarrea, hipotensión, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o la combinación de varios de estos factores, y si la situación persiste puede provocar la aparición de ERC, favorecida por el uso de fármacos antirretrovirales potencialmente nefrotóxicos. <sup>36,37</sup>

### **2.2.2. Insuficiencia Renal Crónica**

Se define por la presencia de una disminución del FG ( $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) o de lesión renal (presencia de proteinuria, albuminuria, alteraciones histológicas en la biopsia, en el sedimento urinario o en técnicas de imagen) que persiste durante más de tres meses.<sup>7,38</sup>

La prevalencia de ERC en pacientes con infección por el VIH depende de las poblaciones estudiadas, siendo mayor en individuos de raza negra y en zonas con menor acceso a tratamiento.

En torno al 7,1 % de los pacientes con infección por el VIH presenta una TFGe  $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y en otros estudios la prevalencia de albuminuria ha oscilado entre el 11 y 15,5 %<sup>39</sup>.

Entre los factores de riesgo para la aparición de ERC destacan la presencia de HTA, DM, edad avanzada, factores genéticos, raza negra, historia familiar de ERC, co - infección por virus de la hepatitis B (VHB) o VHC, nadir de CD4 bajo, elevada

carga viral del VIH y el uso de medicación potencialmente nefrotóxica. Se ha de destacar que, a medida que la población con infección por el VIH incrementa su expectativa de vida, los factores de riesgo cardiovascular (RCV) tradicionales como la HTA y la DM toman un mayor protagonismo como favorecedores de la aparición de ERC.

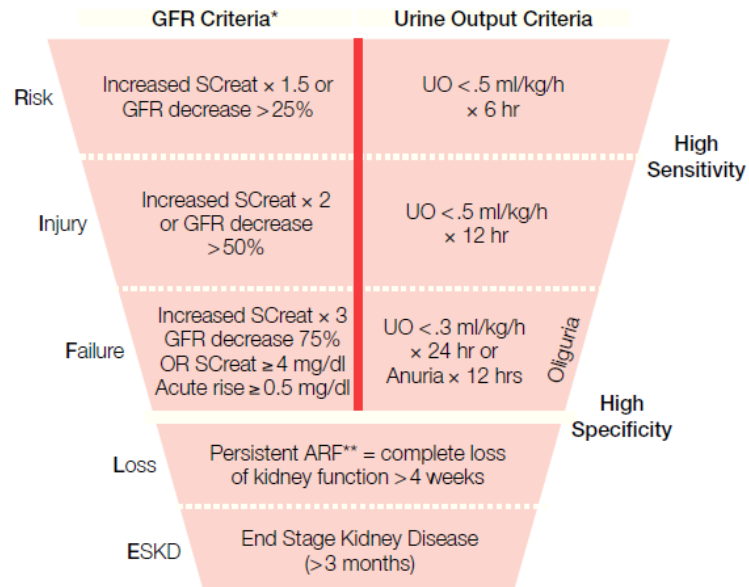
La incidencia y prevalencia de ERC en los pacientes con infección por el VIH son difíciles de determinar y varían en función del tipo de estudio, de la región geográfica de procedencia y de los criterios utilizados para definir la afectación renal (estimación del FG, elevación de la concentración sérica de creatinina, presencia de proteinuria, etc.)<sup>40</sup>. Estudios realizados en el ámbito de la Unión Europea señalan que la prevalencia de infección por el VIH en los pacientes en diálisis es baja y se sitúa alrededor del 0,5 % (el 0,54 en España, el 61 % con coinfección por VHC en el año 2006).<sup>41-43</sup> Muchos de estos pacientes pueden tener acceso a trasplante renal.

Las causas que motivan el inicio de terapia sustitutiva renal han cambiado en los últimos años. En la primera época del

sida, la NAVIH y las nefropatías relacionadas con el VHB y el VHC eran las causas más frecuentes. En la actualidad existe un aumento de las causas relacionadas con el uso de fármacos y con la comorbilidad asociada, fundamentalmente DM o HTA <sup>44</sup>. El uso generalizado del TARV ha modificado el curso clínico de la enfermedad renal en los enfermos con infección por el VIH.

Los criterios de RIFLE (acrónimo de Risk-Injury-Failure- Loss-End\_Stage) fueron desarrollados para estandarizar el diagnóstico de la disfunción renal (figura 1). Simultáneamente se introdujo el término IRA para incluir el amplio espectro de disfunción renal desde cambios menores (daño renal sin oliguria ni azotemia) a la necesidad de diálisis.

**Figura 1.** Clasificación del daño renal agudo con los criterios de RIFLE



**Fuente:** "Insuficiencia Renal Aguda" Revista Española Anestesiología y Reanimación. 2011; 58:365-374.

### 2.2.3. Evaluación Renal del paciente con el VIH

La prevención del daño renal en pacientes con infección por el VIH debe incluir la actuación sobre los factores de riesgo de ERC potencialmente modificables (tabla 2), la detección de la ERC oculta, la identificación de la etiología de la ERC y la actuación sobre los factores que influyen tanto en su desarrollo (tabla 2) como en su progresión (tabla 3), con particular atención a los fármacos, tanto antirretrovirales como otros empleados para tratar las complicaciones asociadas a la infección por VIH.

La evaluación periódica de la función renal y de la presencia de marcadores de lesión renal tiene como objetivos la detección precoz de enfermedad renal, su seguimiento y el ajuste de dosis de fármacos nefrotóxicos o de eliminación renal.

**Tabla 2.** Principales factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía en los pacientes infectados por el VIH.

<b>Factores demográficos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Edad avanzada</li> <li>▪ Raza negra</li> <li>▪ Peso corporal bajo</li> </ul>
<b>Factores asociados con la infección por el VIH</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Replicación vírica</li> <li>▪ Cifra nadir de linfocitos CD4+ &lt; 200 células/<math>\mu</math>l</li> <li>▪ Diagnóstico previo de sida por eventos clínicos de categoría C</li> </ul>
<b>Enfermedades concomitantes</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipertensión arterial</li> <li>▪ Diabetes mellitus</li> <li>▪ Hepatitis crónica por VHC o VHB</li> </ul>
<b>Uso de fármacos potencialmente nefrotóxicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Antirretrovirales: tenofovir, indinavir</li> <li>▪ Otros: antiinflamatorios no esteroideos, aminoglucósidos, anfotericina B, cidofovir, cotrimoxazol, sulfadiazina, aciclovir, foscarnet</li> </ul>

**Fuente:** "Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH" - Revista de Nefrología 2014

**Tabla 3.** Factores asociados con la progresión de la enfermedad renal crónica.

<b>No modificables</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Nefropatía de base</li><li>▪ Factores raciales y poblacionales</li><li>▪ Edad</li><li>▪ Historia familiar</li></ul>
<b>Modificables</b>
Intervenciones terapéuticas de las que existe evidencia de que frenan la progresión de la ERC: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Control estricto de la PA (&lt; 130/80 mmHg)</li><li>▪ Administración de IECA o ARA II</li><li>▪ Control de la proteinuria</li><li>▪ Control de la glucemia en diabéticos</li><li>▪ Hipolipemiantes</li><li>▪ Dieta hipoproteica</li><li>▪ Tratamiento eficaz de la hepatitis C (respuesta viral sostenida)</li></ul>
Comorbilidad que puede favorecer la progresión de la ERC: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tabaquismo</li><li>▪ Obesidad</li><li>▪ Hipertensión arterial</li><li>▪ Hipotensión (PA &lt; 100 mmHg de sistólica)</li><li>▪ Episodios de depleción de volumen (vómitos-diarrea, diuréticos)</li><li>▪ Insuficiencia cardíaca-bajo gasto</li><li>▪ Infecciones (sepsis)</li><li>▪ Obstrucción del tracto urinario</li><li>▪ Pielonefritis aguda</li><li>▪ Arteriosclerosis (nefropatía isquémica)</li><li>▪ Hepatitis crónica C</li></ul>
Iatrogenia (factores que pueden precipitar la evolución a estadios más avanzados de la ERC): <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Depleción de volumen</li><li>▪ Uso de contraste intravenoso. Realizar profilaxis (pre y poshidratación con salino)</li><li>▪ AINE, incluidos los inhibidores de la ciclooxigenasa tipo 2</li><li>▪ Nefrotóxicos (ajustar fármacos a TFGe)</li><li>▪ IECA-ARA II (control excesivo de la PA-hipovolemia → ↓FG e hiperpotasemia)</li></ul>

**Fuente:** "Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH" - Revista de Nefrología 2014

Desde el punto de vista operativo, en estas recomendaciones las pruebas empleadas para evaluar la función renal se han clasificado en «estudio renal básico o cribado», que se aconseja efectuar a todos los pacientes con infección por el VIH, y «estudio renal ampliado», que debe realizarse en pacientes seleccionados.

Conviene recordar la importancia de recoger en la anamnesis los antecedentes personales o familiares de nefropatías y los factores que implican un mayor riesgo para su desarrollo (tablas 2 y 3), así como el registro de la PA y el peso corporal.

El **estudio renal básico** incluirá la medida de la concentración sérica de creatinina y la estimación del FG, la medida del cociente proteína/creatinina (CPC) y del CAC (en caso de DM o HTA), ambos en la primera orina de la mañana, el sedimento urinario y la evaluación básica de la función tubular (concentración sérica de fosfato, proteinuria ya descrita y glucosuria mediante tira reactiva) (tabla 4).

**Tabla 4.** Estudios renales básico y ampliado que se han de realizar en pacientes infectados por el VIH

<b>Estudio renal básico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Concentración sérica de creatinina</li> <li>▪ Estimación del filtrado glomerular (CKD-EPI o MDRD)</li> <li>▪ Concentración sérica de fosfato</li> <li>▪ Proteinuria (mediante el cociente proteína/creatinina en orina)</li> <li>▪ En caso de diabetes mellitus o hipertensión arterial, realizar también cociente albúmina/creatinina (en muestra aislada de orina)</li> <li>▪ Glucosuria (tira reactiva)</li> <li>▪ Sedimento urinario</li> </ul>
<b>Estudio renal ampliado (realizar en pacientes que presentan anomalías en el estudio renal básico)</b>
<p>Sospecha de tubulopatía/síndrome de Fanconi (especialmente en pacientes tratados con tenofovir). Los mismos que para el estudio básico, a los que se añadiría:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Concentración sérica y urinaria de fosfato (con fracción excrecional de fosfato y urato)</li> <li>▪ Estudio de equilibrio ácido-básico en sangre</li> <li>▪ Medida de concentración de potasio sérico y urinario</li> </ul> <p>Sospecha de glomerulopatía por inmunocomplejos</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Crioglobulinemia, complementemia, ANA</li> <li>▪ Proteinograma y cuantificación de inmunoglobulinas en el plasma</li> <li>▪ Anti-VHC y HBsAg (si no se habían determinado previamente)</li> </ul>
<p><b>Fuente:</b> "Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH" - Revista de Nefrología 2014</p>

En cuanto al **estudio renal ampliado**, cuando se haya detectado una alteración en el estudio básico, ya sea por alteración del FG, descenso del fosfato sérico o presencia de proteinuria, glucosuria o hematuria, se ha de tratar de identificar la causa y determinar los factores asociados y el pronóstico. En estos casos puede requerirse un estudio ampliado de

marcadores en sangre y orina (tabla 4) y eventualmente pruebas de imagen y biopsia renal.

Así, en el caso de posible afectación tubular secundaria a toxicidad por antirretrovirales, se determinarán en suero las concentraciones de urato, potasio y bicarbonato (o equilibrio ácido-base), y en orina las concentraciones de fosfato, urato y potasio, y se realizarán los cálculos de excreción fraccional y reabsorción tubular de fosfato (RTF) y urato. En caso de sospecha de enfermedad glomerular, se realizarán estudios específicos según se sospeche una glomerulopatía primaria o secundaria: enfermedad glomerular por inmunocomplejos, nefropatía lúpica, diabética, hipertensiva, etc.

A continuación, se describen detalladamente cada una de las pruebas de laboratorio que se han de realizar en la evaluación de la función renal del paciente con infección por el VIH.

### **2.2.3.1. Creatinina plasmática y TFGe con la ecuación CKD-**

#### **EPI**

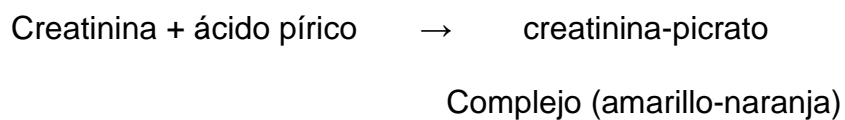
La concentración sérica de creatinina es la magnitud biológica más utilizada para la valoración de la función renal.

- **Método de determinación de Creatinina plasmática**

El laboratorio del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, emplea el método para la determinación cinética cuantitativa de Creatinina en suero u orina de Stanbio LiquiColor® Creatinina Proced. No. 0420.

En 1986 Jaffe describió un método para la determinación de creatinina, haciendo reaccionar un filtrado libre de proteínas con ácido pírlico en una solución alcalina. Aunque desde entonces se han descrito muchos métodos, la reacción clásica de Jaffe es la más usada. Esta reacción está sujeta a interferencias a causa de varias sustancias como proteínas y glucosa. Para combatir ésta desventaja, se

han desarrollado algunas modificaciones. Los métodos, cinéticos son los más usados por ser rápidos, sencillos y sin interferencias. El presente método se basa en una modificación de la velocidad de reacción de Fabinay y Eringshausen.



La creatinina reacciona con el ácido pírco en medio alcalino para formar un complejo de color el cual absorbe a 510 nm. La velocidad de formación de color es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra.

Sin embargo, presenta una importante variabilidad biológica interindividual debida, principalmente, a diferencias en la edad, el sexo y la masa muscular que limita la utilidad de los valores de referencia poblacionales en la detección precoz de alteraciones de la función renal.

Las ecuaciones de estimación del FG que incluyen, además de la concentración sérica de creatinina, otras variables como la edad, el sexo y el grupo racial se considera, en la actualidad, la mejor forma de evaluar la función renal.

En los pacientes con infección por el VIH, igual que en el resto de la población, se aconseja la estimación del FG mediante la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) <sup>45</sup>, la cual ha mostrado su superioridad frente a otras ecuaciones de estimación del FG basadas en la concentración sérica de creatinina (MDRD, *Modification of Diet in Renal Disease*), la Cistatina C o en la combinación de ambas <sup>46 – 48</sup>. La ecuación CKD - EPI infraestima menos que la ecuación de MDRD el verdadero valor del FG, lo que permite ampliar hasta 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> los valores de FGe que pueden ser informados mediante ella <sup>49</sup>. Esto puede ser de gran interés en los pacientes con infección por el VIH, ya que en algunos casos es posible que se requiera un ajuste

de fármacos en tramos del FGe entre 60 y 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, situación que no era posible con MDRD porque esta ecuación proporcionaba resultados con una mayor dispersión, especialmente con FGe superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, por lo que con dichos valores solo se informaba como « > 60 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup>», sin especificar un valor absoluto.

En los últimos años se ha producido la estandarización de la mayoría de los procedimientos de medida de creatinina con el objetivo de disminuir su variabilidad y la repercusión de esta sobre la estimación del FG <sup>50</sup>. La estandarización tiene consecuencias sobre el tipo de ecuación que se ha de utilizar <sup>51</sup>.

En la actualidad, la mayoría de los laboratorios clínicos españoles informan el valor del FG mediante las ecuaciones MDRD-IDMS (dilución isotópica-espectrometría de masas) o MDRD, en función de si el método de medida de creatinina se encuentra o no estandarizado <sup>52</sup>.

Hoy en día, la ecuación CKD-EPI, para métodos de creatinina estandarizados, está reemplazando a MDRD - IDMS en los informes del laboratorio. Durante este proceso de transición pueden utilizarse ambas ecuaciones (tabla 5). La ecuación de Cockcroft-Gault (CG) <sup>53</sup>, clásicamente utilizada para el ajuste de dosis de fármacos, no puede ser reexpresada para los métodos actuales de medida de creatinina, por lo que no debería emplearse. Las ecuaciones CKD-EPI o MDRD - IDMS pueden utilizarse con este fin, ya que se basan en procedimientos de medida de creatinina estandarizados, se relacionan mejor con el FG medido que la CG para valores de  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , que son los más susceptibles de ajuste de dosis, y están disponibles en la mayoría de los informes de los laboratorios clínicos, al contrario que la CG.

**Tabla 5.** Ecuaciones de estimación del filtrado glomerular (métodos con trazabilidad a IDMS) y fórmulas para el cálculo de la excreción fraccional de fosfato y urato

**Ecuación CKD-EPI**

*Raza Blanca y Otras*

Mujeres

Creatinina ≤ 0,7 mg/dl  $FGe = 144 \times (creatinina/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{edad}$

Creatinina > 0,7 mg/dl  $FGe = 144 \times (creatinina/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}$

Varones

Creatinina ≤ 0,9 mg/dl  $FGe = 141 \times (creatinina/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{edad}$

Creatinina > 0,9 mg/dl  $FGe = 141 \times (creatinina/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}$

*Raza Negra*

Mujeres

Creatinina ≤ 0,7 mg/dl  $FGe = 166 \times (creatinina/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{edad}$

Creatinina > 0,7 mg/dl  $FGe = 166 \times (creatinina/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}$

Varones

Creatinina ≤ 0,9 mg/dl  $FGe = 163 \times (creatinina/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{edad}$

Creatinina > 0,9 mg/dl  $FGe = 163 \times (creatinina/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{edad}$

**Ecuación MDRD-IDMS**

$FG = 175 \times (creatinina)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times 0,742$  (si es mujer)  $\times 1,21$  (si es de raza negra)

**Excreción fraccional de fosfato (EFF)**

$EFF = \frac{F_o \times Cr_s}{F_s \times Cr_o}$  Sospecha de alteración tubular si la EFF > 0,2

**Reabsorción tubular de fosfato (RTF)**

$RTF = 1 - EFF$  Sospecha de alteración tubular si la RTF < 0,8

**Excreción fraccional de urato (EFU)**

$EFU = \frac{U_o \times Cr_s}{U_s \times Cr_o}$  Sospecha de alteración tubular si la EFU > 0,2

**Reabsorción tubular de urato (RTU)**

$RTU = 1 - EFU$  Sospecha de alteración tubular si la RTU < 0,8

*Cr<sub>o</sub>*: concentración de creatinina en orina aleatoria; *Cr<sub>s</sub>*: concentración sérica de creatinina; *FG*: filtrado glomerular; *FGe*: filtrado glomerular estimado; *F<sub>o</sub>*: concentración de fosfato en orina aleatoria; *F<sub>s</sub>*: concentración sérica de fosfato; *IDMS*: dilución isotópica-espectrometría de masas; *MDRD*: modification of diet in renal disease; *U<sub>o</sub>*: concentración de urato en orina aleatoria; *U<sub>s</sub>*: concentración sérica de urato.

**Fuente:** "Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH" Revista de Nefrología 2014;34(Suppl.2):1-81

Por otra parte, para cualquier valor de FG, las ecuaciones MDRD o CKD - EPI son más precisas que la CG <sup>31,38,52</sup>. Otro problema es la falta de estudios que hayan utilizado el FGe para el ajuste de fármacos, ya que hasta ahora la mayoría expresa los ajustes según el CICr estimado por fórmula de CG. Recientemente un estudio ha mostrado la validez de MDRD para el ajuste de fármaco, siendo incluso superior a CG <sup>54</sup>.

Algunas guías para ajuste de la dosis de TARV ya utilizan la ecuación de MDRD, indicando que se puede utilizar como alternativa la ecuación de CG. Probablemente en breve las guías para el ajuste de fármacos utilizarán el FGe según las recomendaciones de las sociedades científicas empleando MDRD o CKD - EPI.

La medida de la concentración sérica de cistatina C se ha propuesto como un marcador útil para valorar la función renal, ya que su concentración es independiente de la masa muscular, es filtrada por el glomérulo y

completamente reabsorbida por el túbulo renal <sup>55</sup>. Sin embargo, algunos estudios han mostrado incrementos séricos de cistatina C en pacientes con infección por el VIH asociados a elevadas concentraciones de proteína C reactiva (un marcador de inflamación que puede estar elevado en los pacientes con infección por el VIH), una elevada carga viral y un recuento bajo de linfocitos CD4+ <sup>56</sup>.

Los escasos estudios realizados en pacientes con infección por el VIH, la heterogeneidad en los resultados obtenidos (en parte explicados por los diferentes métodos utilizados para la medida del FG, la creatinina y la cistatina C) y su elevado coste no permiten, por el momento, la recomendación de la inclusión de la cistatina C como marcador de función renal en el cribado y el seguimiento de pacientes con infección por el VIH.

La medida del CICr (utilizando orina de 24 horas) no aporta ninguna ventaja sobre la estimación del FG mediante una ecuación, está sujeta a una mayor

variabilidad, además de los inconvenientes que presenta para los pacientes la recogida de orina de 24 horas. Su uso debería quedar relegado para aquellas situaciones en las que la utilización de una ecuación de estimación del FG no es adecuada, como individuos que siguen dietas especiales, pesos extremos (índice de masa corporal  $< 19$  ó  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>), alteraciones importantes en la masa muscular o hepatopatía grave.

En individuos con infección por el VIH, la concentración sérica de creatinina y por consiguiente el valor del FGe mediante las ecuaciones que la incluyen pueden verse afectados por factores no debidos a alteraciones reales del FG. Así, los pacientes con una disminución importante de la masa muscular, malnutrición intensa, o hepatopatía avanzada secundaria a la infección por VHC o VHB pueden presentar descensos en la concentración sérica de creatinina, con la consiguiente sobrestimación del valor del FGe.

Asimismo, existen determinados fármacos que pueden provocar una elevación de la concentración de creatinina por inhibición de su secreción activa tubular. Este efecto provoca un descenso espurio del FGe por las ecuaciones MDRD y CKD-EPI sin que exista una verdadera disminución del FG real. Los principales fármacos implicados y que se pueden prescribir en los pacientes con infección por el VIH son la Trimetoprima (habitualmente co - formulada con Sulfametoxazol), la cimetidina (antiácido poco prescrito en la actualidad) y diversos fármacos antirretrovirales de nueva generación, como la RPV y el DTG, o potenciadores de estos, como el COBI <sup>57,58</sup>. Diversos estudios han observado que su utilización se acompaña de un incremento discreto de la concentración sérica de creatinina, sin alteración del FG medido por métodos isotópicos. Esta característica puede generar preocupación al clínico, sobre todo si se administra conjuntamente con fármacos potencialmente nefrotóxicos, como el TDF. Ni la estimación del FG mediante las ecuaciones que incluyen la concentración

sérica de creatinina ni el cálculo del CICr en orina de 24 horas son útiles en estas circunstancias. En estos casos la utilización de otros marcadores de función renal (como la concentración sérica de Cistatina C) o métodos isotópicos, más complejos, si se requiere una medida exacta del FG, podrían ser de utilidad. Estos métodos, además de ser costosos, no están al alcance de todos los centros.

Para diferenciar entre una elevación de la creatinina debida a un bloqueo de su secreción tubular o a un deterioro real del FG, deberán tenerse en cuenta las siguientes consideraciones:

- a. Debe conocerse el efecto potencial de los fármacos referidos sobre la concentración sérica de creatinina.
- b. El incremento de la concentración sérica de creatinina debida al bloqueo de su secreción tubular:

- Debe ser leve, habitualmente < 30 % de la concentración de creatinina inicial.
- Aparece de forma precoz tras la administración del fármaco, frecuentemente durante los primeros días, y posteriormente se mantiene estable si la situación clínica y metabólica del paciente no cambia. Para confirmar la estabilidad se recomienda repetir una determinación de la concentración de creatinina en un plazo máximo de cuatro semanas.
- Tras la retirada del fármaco, la concentración sérica de creatinina vuelve a sus valores basales.
- La concentración sérica de urea se mantendrá invariable, a diferencia de lo que ocurre con la creatinina.
- No se acompañará de proteinuria, glucosuria normoglucémica ni alteraciones del sedimento urinario.

Otros fármacos como los fibratos se asocian a un aumento de la concentración sérica de creatinina por mecanismos no bien esclarecidos.

#### **2.2.4. Programa de TARGA**

El gobierno peruano, a través del Ministerio de Salud, consideró la implementación del TARGA en el plan CONTRASIDA 2000 – 2005, y que fue actualizado para el bienio 2004 - 2006 por ser de necesidad para el país. La implementación del tratamiento con fármacos antirretrovirales en el Perú, bajo un programa de salud pública, implicó la adecuación de los sistemas de salud previos, así como la generación y el desarrollo de nuevos instrumentos gerenciales para administrar el programa. A inicio del año 2002, se convocó al Comité de Expertos en Atención Integral del Niño Infectado por VIH, el cual elaboró los protocolos para el tratamiento, los criterios de ingreso y los instrumentos para la supervisión del TARGA. Del mismo modo, el Comité de Expertos en Atención Integral del Adulto Infectado por VIH elaboró los protocolos correspondientes. Ambos documentos técnicos fueron

aprobados con resoluciones ministeriales (en julio de 2002 y febrero de 2004, respectivamente).

En febrero de 2004, se aprueba la Norma Técnica de TARGA en Adultos y marca el hito del principio de la era del TARGA en el Perú. En abril de 2004 empezó la evaluación de los pacientes de los hospitales de Lima y Callao, con pruebas de CD4 y Carga Viral, y el 13 de mayo del mismo año, se inicia la provisión de TARGA. Llegando así a instaurarse en la Región Tacna desde el año 2005.

El ingreso al TARGA es voluntario, y se realiza previo consentimiento informado. Este proceso consiste en la explicación detallada de los riesgos y beneficios del tratamiento, así como de los derechos y obligaciones como paciente. En la red de Salud Tacna, a través del Hospital Hipólito Unanue de Tacna, se tienen registrados un total de 374 pacientes hasta abril de 2019 en el programa de TARGA, quienes serán la unidad de estudio para la presente Tesis de grado.

Previo al inicio de TARGA a todo paciente se le realizara la evaluación clínica y laboratoriales, estos resultados laboratoriales no condicionara el inicio de TARGA en pacientes sintomáticos.

#### **2.2.4.1. Esquema de Tratamiento Antirretroviral**

Los esquemas de tratamiento antirretroviral para pacientes nuevos, están basados en la combinación de dos medicamentos inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa reversa (INTR) más un medicamento inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR). Los esquemas de tratamiento antirretroviral de elección y alternativos son (tabla 6):

- Si el uso de los INNTR está contraindicado, o se presentan eventos adversos severos relacionados a su uso, serán reemplazados por un inhibidor de la proteasa (Lopinavir 200 mg / ritonavir 50 mg (DFC) 2 tabletas cada 12 horas, o Atazanavir 300 mg / ritonavir 100mg (DFC) 1 tableta cada 24 horas, o 1

tableta de Atazanavir 300 mg más 1 tableta de Ritonavir 100 mg cada 24 horas).

- El esquema Zidovudina/Lamivudina/Nevirapina (AZT/3TC/NVP) (DFC) como esquema de inicio será utilizado solamente en casos en los que los esquemas alternativos tengan contraindicación para su uso.
- No se deberá iniciar esquemas de tratamiento que incluyan Estavudina (d4T) o Didanosina (ddl). En pacientes que vienen recibiendo dichos medicamentos se deberá cambiar a medicamentos y esquemas indicados en la presente norma técnica de manera progresiva.
- Otros medicamentos requeridos para esquemas de primera línea deberán ser evaluados y autorizados por el Comité de Expertos.
- En pacientes antes tratados o que abandonaron el TARGA, se deberá reiniciar el último esquema TARGA que el paciente estuvo recibiendo y realizar un control virológico al tercer mes de tratamiento. De

no obtener supresión virológica se deberá realizar la prueba de genotipificación correspondiente.

- En pacientes con falla virológica, los medicamentos disponibles como parte del esquema de rescate son Atazanavir, Lopinavir, Darunavir, Raltegravir, Etravirina y Maraviroc, los cuales se elegirán de acuerdo al resultado de la prueba de genotipificación para VIH.
- Para el uso de medicamentos como Darunavir, Raltegravir, Etravirina y Maraviroc, se requiere la autorización del Comité de Expertos en Atención Integral del adulto con Infección por VIH.
- Cuando se considere el uso de Abacavir se deberá contar previamente con un resultado de la prueba de HLA \*5701 negativo, la cual se solicitará al INS.
- Para el uso de Maraviroc se deberá contar previamente con una prueba de tropismo que indique la presencia del co-receptor CCR5, la cual se solicitará al INS.

**Tabla 6.** Resumen de los regímenes ARV de primera línea para adultos, adolescentes, embarazadas y mujeres lactantes, y niños

TARGA de primera Línea	Regímenes de primera línea preferidos	Regímenes de Primera línea alternativos
<b>Adultos (incluidas las embarazadas y las mujeres lactantes, así como los adultos con TB o coinfección por VHB)</b>	TDF + 3TC (o FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV
		AZT + 3TC + NVP
		TDF + 3TC (o FTC) + NVP
		AZT + 3TC + EFV
<b>Adolescentes (10 a 19 años) de peso <math>\geq</math> 35 kg</b>	TDF + 3TC (o FTC) + EFV	AZT + 3TC + NVP
		TDF + 3TC (o FTC) + NVP
		ABC + 3TC + EFV (o NVP)
		ABC + 3TC + NVP
<b>Niños de 3 a 10 años y adolescentes de peso &lt; 35 kg</b>	ABC + 3TC + EFV	AZT + 3TC + EFV
		AZT + 3TC + NVP
		TDF + 3TC (o FTC) + EFV
		TDF + 3TC (o FTC) + NVP
		ABC + 3TC + NVP
<b>Menores de 3 años</b>	ABC (o AZT) + 3TC + LPV/r	ABC + 3TC + NVP
		AZT + 3TC + NVP

a. En los adolescentes se debe abandonar el uso de la d4T en el tratamiento de primera línea, reservándola para casos especiales en los que no se puedan utilizar otros ARV, y siempre durante el mínimo tiempo posible y con una monitorización cuidadosa. En los niños, el uso de la d4T debería limitarse a los casos con confirmación o sospecha de toxicidad de la AZT y sin acceso al ABC ni al TDF. La duración del tratamiento con este fármaco debe ser lo más breve posible. Véanse las orientaciones sobre el abandono progresivo de la d4T.

b. En circunstancias especiales se pueden utilizar el ABC o los IP potenciados (ATV/r, DRV/r, LPV/r).

**Fuente:** "Orientaciones Clínicas aplicables a lo largo de todo el proceso asistencial. Tratamiento Antirretroviral. World Health Organization. P112.

#### **2.2.4.2. Co-infección con Tuberculosis**

- A toda persona con infección por el VIH debe descartarse tuberculosis pulmonar activa mediante evaluación médica y exámenes auxiliares, que debe incluir por lo menos: radiografía de pulmones, dos baciloscopías, prueba de tuberculina (PPD) y si presenta síntomas respiratorios compatibles con TB o se detecta lesión en placa de pulmones: cultivo en medio líquido (MODS o sistema BACTEC) y prueba molecular de diagnóstico de TB (PCR en tiempo real automatizado).
- El estudio de TB extrapulmonar debe ser indicado por el médico tratante de acuerdo a su sospecha clínica.
- Si se descarta tuberculosis activa el paciente debe recibir terapia preventiva con Isoniazida o esquemas alternativos, independiente de su CD4, y el antecedente de haber padecido tuberculosis.
- El manejo integral del paciente VIH coinfectado con TB se realizará en conjunto entre la Estrategia

Sanitaria de Prevención y Control de la Tuberculosis (ES PCT) y la ES PC ITS VIH/SIDA.

- Para el tratamiento de la tuberculosis en el paciente con VIH y tuberculosis activa se debe tener en cuenta las siguientes disposiciones:
- A todo paciente con TB pulmonar o extrapulmonar y co - infección con VIH se debe realizar una prueba de cultivo convencional y pruebas de sensibilidad rápida a Isoniazida y Rifampicina, teniendo en consideración lo siguiente:
  - Si el frotis de esputo inicial es positivo de una o más cruces debe hacerse la prueba de molecular de sondas de ADN.
  - Si el frotis de esputo inicial es negativo debe hacerse la prueba rápida MODS, de no disponer de la prueba MODS, en el cultivo de esputo positivo debe hacerse la prueba molecular de sondas de ADN.
  - Para los casos de TB extrapulmonar debe procederse a cultivo y, en los que resulten

positivos, debe hacerse la prueba molecular de sondas de ADN.

- Todo paciente con TB y VIH que tenga un resultado de prueba de sensibilidad rápida resistente a Isoniazida o Rifampicina debe contar con una prueba convencional a todos los medicamentos de primera y segunda línea por el Instituto Nacional de Salud.
- En todos los casos nuevos y sin otros factores de riesgo de TB resistente iniciará tratamiento con el esquema para TB sensible: Dos meses diarios (de lunes a sábado) de Isoniazida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida (primera fase), seguidos de 7 meses diarios de Isoniazida y Rifampicina a la misma dosis que en la primera fase, haciendo un total de 9 meses de tratamiento.
- En los casos de TB extrapulmonar que comprometa el sistema nervioso central o el sistema osteoarticular, la segunda fase se deberá ampliar a 10 meses, haciendo un total de 12 meses de tratamiento.

- Si el médico tratante de VIH solicita evaluación y modificación del esquema de tratamiento antituberculoso, presentará el expediente al respectivo Comité Regional Evaluación de Retratamientos (CRER) quienes deberán resolver la consulta o en su defecto derivarlos al Comité Nacional de Evaluación de Retratamientos (CNER) de la ESN PCT, según lo dispuesto en la NTS de Atención Integral de personas afectadas con TB vigente.
- Para los casos de co - infección TB resistente a medicamentos y VIH se seguirán los procesos de atención integral dispuestos en la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de la Personas Afectadas por TB.
- Para el tratamiento del VIH en pacientes con co - infección TB y VIH se debe tener en cuenta las siguientes consideraciones:
  - Si el paciente ya recibe TARGA antes del diagnóstico de TB, debe continuar con el TARGA.

- La modificación del esquema TARGA o del esquema anti-TB, por interacción de los medicamentos, deberá ser dispuesto por el médico del equipo multidisciplinario de la ES PC ITS VIH/SIDA en coordinación con el médico de la ES PC TB en el tercer nivel de atención.
- En los pacientes con co - infección TB/VIH que iniciaron tratamiento antituberculoso y tienen un recuento de CD4 menor de 50 células/ $\mu$ L, el TARGA se debe iniciar dentro de las primeras dos semanas de iniciado el tratamiento antituberculoso.
- En los pacientes con co - infección TB/VIH que iniciaron tratamiento antituberculoso y tienen un recuento de CD4 mayor de 50 células/ $\mu$ L, el TARGA se debe iniciar dentro de las primeras ocho semanas de iniciado el tratamiento antituberculoso.
- El esquema de antirretrovirales para paciente coinfectado con TB, será el mismo esquema de

elección que utilizan los pacientes con infección por VIH sin TB (TDF/FTC/EFV).

- En caso de contraindicación para el uso del esquema de elección, el caso debe ser evaluado por el Comité de Expertos en Atención Integral del Adulto con Infección por VIH.
- En los pacientes con co - infección TB/VIH se realizará control mensual por el equipo multidisciplinario de la ES PC ITS VIH/SIDA.
- Se realizarán reuniones de coordinación entre los representantes de los comités de expertos de ambas estrategias (ES PCT y la ES PC ITS VIH/SIDA), para el análisis de la información de los casos.
- En los pacientes con co - infección TB/VIH que inician tratamiento antirretroviral es importante considerar el síndrome de reconstitución inmune, ante lo cual es necesario referir al paciente a un establecimiento que cuente con un equipo multidisciplinario ampliado para evaluación y manejo especializados.

### **2.2.5. Esquema de Tratamiento Antituberculoso**

El tratamiento de la Tuberculosis se basa en regímenes de terapia combinada (varios medicamentos) de corta duración, formulados en los decenios 1970, 1980, y que han ido mejorando en el transcurso de los años, teniendo en cuenta tres propiedades fundamentales de los medicamentos antituberculosos: *capacidad bactericida, capacidad esterilizante, y capacidad para prevenir la resistencia*. Nos enfrentamos a su vez a fenómenos biológicos relacionados a la presencia de enfermedades como el VIH/SIDA o la Diabetes Mellitus, que favorecen a la presencia de la TB, además los fenómenos de resistencia a las drogas, la Multidrogorresistencia y la Extrema Resistencia, y por lo tanto a escenarios mucho más complejos para el control de la Tuberculosis en el país.

En el Perú hemos acumulado en los últimos años una reconocida experiencia internacional en el manejo de la Tuberculosis en general y de manera particular en la Multidrogorresistencia. Hemos podido incorporar herramientas de diagnóstico para identificar Tuberculosis Multidrogoresistente

(TB MDR) y la posibilidad de implementar acciones terapéuticas más eficaces.

- a. El tratamiento farmacológico de la Tuberculosis sensible a las drogas considera dos fases, ambas supervisadas:
  - PRIMERA FASE de inducción o bactericida: de administración diaria, sirve para reducir rápidamente la población bacilar de crecimiento y multiplicación rápida (lográndose destruir al 90 % de la población bacteriana en los primeros 10 días) y para prevenir la resistencia y con ello el fracaso al tratamiento.
  - SEGUNDA FASE de mantenimiento o esterilizante: de administración intermitente. En este momento la población bacteriana se multiplica una vez por semana o menos frecuentemente, de manera que ya no requiere tratamiento diario. Incluye menor número de medicamentos, suficientes para conseguir la eliminación de los bacilos persistentes y evitar así las recaídas.
- b. En todos los pacientes es obligatorio la observación directa de la toma de medicamentos por el personal de salud, con

lo que se obtiene la mayor posibilidad de curación y menos riesgo de resistencia y fracaso al tratamiento.

- c.** La observación directa de la toma de los medicamentos (tratamiento supervisado en ambas fases) mejora sensiblemente la posibilidad de lograr la curación de los pacientes. Está prohibido dar tratamiento autoadministrado.
- d.** Las instituciones proveedoras de servicios de salud deberán garantizar o asegurar la supervisión del tratamiento en ambas fases. De no poder cumplir con esta indicación deberá ser derivado o transferido según el caso a un establecimiento de salud del Ministerio de Salud para su supervisión.
- e.** Cuando se brinda tratamiento autoadministrado (no observado por el personal de salud) los enfermos no cumplen estrictamente la toma de todos los medicamentos y por tanto se incrementa el riesgo de fracaso, abandono y muerte. El tratamiento auto - administrado da lugar a la potencial creación de resistencia a medicamentos y la transmisión de TB resistente a antibióticos a los trabajadores de salud y a la comunidad, por lo que se constituye en una grave falta contra la salud pública.

### **2.2.5.1. Fundamentos del Tratamiento Farmacológico**

El tratamiento farmacológico acortado ha demostrado ser la intervención sanitaria más eficaz en el control de la tuberculosis, teniendo en consideración los siguientes fundamentos básicos:

- Tratamientos con asociación de medicamentos (terapia combinada) de alta eficacia que prevenga la selección de bacilos resistentes, evitando así los fracasos de tratamiento.
- Tiempo suficiente de tratamiento, con un número de tomas que asegure el mínimo porcentaje de recaídas.
- Reacciones adversas mínimas.

Administración de medicamentos en boca DIRECTAMENTE OBSERVADO por el personal de salud durante la ingesta del medicamento y que garantice la adherencia y con ello el cumplimiento de la terapia.

#### **2.2.5.2. Medicamentos Antituberculosos de Primera Línea**

Los medicamentos de primera línea (tabla 7) se utilizan en pacientes nuevos, recaídas y abandonos recuperados, son altamente eficaces y de buena tolerancia para el paciente.

**Tabla 7.** Medicamentos Antituberculosos de Primera Línea – Características Clínico Farmacológicas

<b>MEDICAMENTO</b>	<b>ACTIVIDAD CONTRA Mycobacterium tuberculosis</b>	<b>ABSORCION</b>	<b>METABOLISMO</b>	<b>EXCRESION</b>
<b>Rifampicina (R)*</b>	Bactericida con poder esterilizante	Absorción retardada por alimentos	Hepático	Mayor parte en heces, 20-30% por riñón
<b>Isoniazida (H)*</b>	Altamente Bactericida	Mejor absorción en ayunas	Hepático	Renal
<b>Pirazinamida (Z)*</b>	Bactericida en medio ácido	Efecto de alimentos en biodisponibilidad es mínimo	Hepático	70% por riñón
<b>Etambutol ( E)*</b>	Bacteriostático (Probablemente bactericida en altas dosis)	Efecto de alimentos en biodisponibilidad es mínimo	Renal y Hepático	80% por riñón
<b>Estreptomina (S)*</b>	Bactericida en población extracelular	Parenteral	Distribución amplia en tejidos y líquidos corporales	50-60% por riñón y pequeña cantidad por bilis

\*Siglas oficiales de los medicamentos en el PERÚ y recomendadas por la OMS.

**Fuente:** sub numeral 7 TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS, de las DISPOSICIONES ESPECÍFICAS, de la NTS N° 041-MINSA/DGSP-V.01 “Norma Técnica de Salud para el control de la Tuberculosis” aprobada por R.M. N° 383-2006/MINSA, y da las pautas para la actualización del manejo terapéutico de la Tuberculosis en el Perú.

### **2.2.6. Los Determinantes de la Salud**

Se comenzaron a hablar de los grandes determinantes de la salud de los individuos y de las poblaciones, a partir del estudio presentado por Marc Lalonde en 1974. Lalonde era un abogado y político que desempeñaba el cargo de Ministro de Salud Pública de Canadá y encargó un estudio a un grupo de epidemiólogos para que estudiaran, en una muestra representativa, las grandes causas de muerte y enfermedad de los canadienses. Al final del estudio Lalonde presentó un Informe denominado: *“New perspectives on the health of Canadians”*, que marcó uno de los hitos importantes dentro de la Salud Pública, como disciplina orientadora del accionar los servicios de salud encargados de velar por la salud de la población. Se denominan determinantes de la salud al conjunto de factores tanto personales como sociales, económicos y ambientales que determinan el estado de salud de los individuos o de las poblaciones. Se pueden dividir a estos determinantes de la salud en dos grandes grupos:

- Aquellos que son de responsabilidad multisectorial del estado y son los determinantes económicos, sociales y políticos

- Y los de responsabilidad del sector Salud, dentro del accionar del estado en beneficio de la salud de la población, en lo que se refiere a vigilancia y control en unos casos y de promoción y actuación directa en otros. Estos factores determinantes de la salud son:
  - Aquellos relacionados con los estilos de vida.
  - Los llamados factores ambientales.
  - Los factores relacionados con los aspectos genéticos y biológicos de la población.
  - Y por último, los relacionados con la atención sanitaria o sea los relacionados con los servicios de salud que se brindan a las poblaciones.

### **2.3. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS**

#### **○ Injuria Renal**

Es una situación de pérdida brusca de la función renal, que provoca que los riñones pierdan la capacidad de eliminar los desechos y equilibrar los fluidos, que en buena parte de los casos es totalmente reversible, siempre que sea detectada a tiempo y tratada.

- **Tasa de Filtración Glomerular**

Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Normalmente se mide en mililitros por minuto (ml/min).

- **Nefrotoxicidad**

Es la toxicidad ejercida sobre los riñones, órganos cuya integridad funcional es esencial para el mantenimiento de la homeostasis corporal de los seres humanos. Esto es debido a su papel primordial en funciones tan esenciales como la excreción de los desechos metabólicos, la regulación del volumen de líquido extracelular, la composición de electrolitos y el equilibrio ácido-base.

- **Targa**

Es la combinación de tres o más medicamentos antirretrovirales que permite la disminución de la carga viral en sangre hasta niveles indetectables, conduciendo a la recuperación de las personas con infección por VIH.

- **Co - Infección**

Es cuando una persona tiene dos o más infecciones al mismo tiempo. Por ejemplo, una persona con el VIH puede tener una infección simultánea por el virus de la hepatitis C (VHC) o tuberculosis o ambas.

- **Infección Oportunista:**

Es cuando el sistema inmune está debilitado debido al VIH o por el uso de medicamentos, estos gérmenes pueden causar problemas de salud.

- **Seguimiento Farmacoterapéutico**

Acto profesional en el que el profesional químico farmacéutico orienta y supervisa al paciente en relación al cumplimiento de su farmacoterapia mediante intervenciones farmacéuticas dirigidas a prevenir, identificar y resolver los problemas relacionados con los medicamentos.

- **Reacción Adversa**

Cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas

- **Creatinina Plasmática**

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.

- **Tratamiento Específico**

Es el dirigido contra una enfermedad concreta.

## **CAPÍTULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1. TIPO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

##### **3.1.1. Tipo de Investigación**

###### **3.1.1.1. Según la intervención del investigador**

El estudio es de tipo **Observacional**, porque se busca evaluar el problema de acuerdo a la ocurrencia natural de los hechos.

###### **3.1.1.2. Según la planificación de la toma de datos**

El estudio es de tipo **Retrospectivo**, porque se analiza el presente con datos ya establecidos anteriormente.

###### **3.1.1.3. Según el número de ocasiones en que mide la variable de estudio**

El estudio es de tipo **Transversal**, porque la variable será medida en más de dos ocasiones.

#### **3.1.1.4. Según el número de variables de interés**

El estudio es de tipo **Analítico**, porque en el análisis se establece relaciones entre grupos

#### **3.1.2. Diseño de la investigación**

El diseño de la investigación es Epidemiológico, descriptivo, transversal ya que se estudiaron eventos adversos a la salud.

#### **3.1.3. Nivel de Investigación**

El nivel de la investigación es **Relacional**, porque actúa sobre más de dos grupos, de las cuales se miden el grado de relación.

### **3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA**

#### **3.2.1. Población**

Está constituida por pacientes clínicamente diagnosticados con VIH en tratamiento (entre hombres y mujeres) de edad que fluctúan entre los 18 y 70 años de edad, durante el periodo enero 2005 a abril 2019 reportados y

registrados en el programa de TARGA del Hospital Hipólito Unanue de Tacna – MINSA, en un total de 374 personas.

### **3.2.2. Muestra**

Se empleó pacientes con determinadas características, y estarán formados por los casos disponibles a los que se tienen acceso, en este caso, se reportaron un total de únicamente 40 pacientes con TBC/VIH co - infectados y se apareo con 40 pacientes VIH sin TBC a razón de 1:1; empleando en total una muestra de 80 pacientes.

### **3.2.3. Muestreo**

El empleado en esta tesis es No Probabilístico a “conveniencia”

#### **3.2.3.1. Criterios de inclusión, exclusión y eliminación**

- **Inclusión**

Para la presente tesis de investigación se incluyó en el estudio pacientes co-infectados con TBC/VIH, sin otra patología concomitante, que reciben tratamiento antituberculoso de primera línea y antirretrovirales con esquemas basados en Tenofovir

Disoproxil Fumarato, con edades que fluctúan entre los 18 a 70 años, de ambos sexos. El otro grupo se consideró pacientes únicamente infectados con VIH que reciben tratamiento antirretroviral con esquemas basados en Tenofovir Disoproxil Fumarato, con edades entre los 18 a 70 años, de ambos sexos, sin otra patología concomitante.

- **Exclusión**

Se excluyó a pacientes, con infecciones oportunistas diferentes a las mencionadas para el estudio, también a pacientes con patologías de fondo como Diabetes Mellitus tipo 2, pacientes menores de 18 años y mayores a 70 años, pacientes con esquemas de tratamiento antituberculoso y antirretroviral diferentes a los establecidos para el estudio

- **Eliminación**

Se eliminaron durante el estudio a pacientes que fallecieron y aquellos que abandonaron el tratamiento.

### **3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

#### **3.3.1. Técnicas**

El presente trabajo de investigación es una revisión retrospectiva de los registros de tratamiento y pruebas de laboratorio de pacientes iniciados en el tratamiento TARGA (enero 2005 – abril 2019). La tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) en base a la concentración plasmática de creatinina estimadas antes y después del tratamiento se recolecto mediante la revisión de base de datos del programa de TARGA en los que se encuentran los pacientes y procesarlas en un programa estadístico.

#### **3.3.2. Instrumentos**

Los instrumentos para la recolección de datos serán a través de la ficha de recolección de datos de los pacientes a estudiar, se tomaron los datos de los niveles de creatinina plasmática en determinados tiempos, se empleó el programa estadístico IBM SPSS v.21 y el asesoramiento de un estadista para la elaboración de Tablas, gráficos y los cálculos correspondientes.

### **3.4. MATERIALES Y/O INSTRUMENTOS**

#### **3.4.1. Materiales:**

- Base de datos del programa de TARGA
- Útiles de escritorio.
- Cuaderno de campo
- Reactivos para las Pruebas de laboratorio
- Computadora o Laptop
- Impresora
- Programa estadístico IBM SPSS v.21

#### **3.4.2. Instrumentos:**

- Historias clínicas
- Ficha de recolección de datos de los pacientes
- Ficha de registro de las pruebas de laboratorio

### **3.5. PROCESAMIENTO DE DATOS**

Para el procesamiento de los datos recolectados se empleó el programa IBM SPSS v.21 utilizando tablas descriptivas bivariadas comparando dos grupos de estudio. Para ver si existe diferencia estadística significativa entre estos grupos se aplicó la prueba estadística Chi cuadrado de Homogeneidad. Se aplicó la prueba de

McNemar para decidir si puede o no aceptarse que determinado "tratamiento" induce un cambio en la respuesta dicotómica o dicotomizada de los elementos sometidos al mismo, aplicándolo "antes-después" del tratamiento. Para la demostración de la hipótesis se utilizara la Prueba T Students para muestras relacionadas antes y después del tratamiento farmacológico.

## CAPÍTULO IV

### RESULTADOS

**Tabla 8.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según edad.

Grupo etario (años)	Grupo de estudio				Total	
	VIH		TBC/VIH		n	%
	n	%	n	%		
18 a 29	10	25,00	10	25,00	20	25,00
30 a 39	13	32,50	10	25,00	23	28,75
40 a 49	9	22,50	8	20,00	17	21,25
50 a más	8	20,00	12	30,00	20	25,00
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>80</b>	<b>100,00</b>

**Fuente:** Ficha de Recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 8 se aprecia la distribución por grupo de según edad donde del total de pacientes con VIH el 32,50 % presentan edades entre 30 a 39 años, el 25,00 % presentan edades entre 18 a 29 años, el 22,50 % presentan edades entre 40 a 49 años y el 20,00 % presentan edades de 50 años a más. Por otro lado, del total de pacientes con TBC/VIH el 30,00 % presentan edades de 50 a más años, el 25,00 % presentan las edades entre 18 a 29 años o 30 a 39 años y finalmente el 20,00 % presentan edades entre 40 a 49 años. El 28,00 % de los pacientes estudiados presentan

edades entre 30 a 39 años, el 25,00 % presentan edades entre 18 a 29 años o edad de 50 a más años y el 21,25 % presentan edades entre 40 a 49 años.

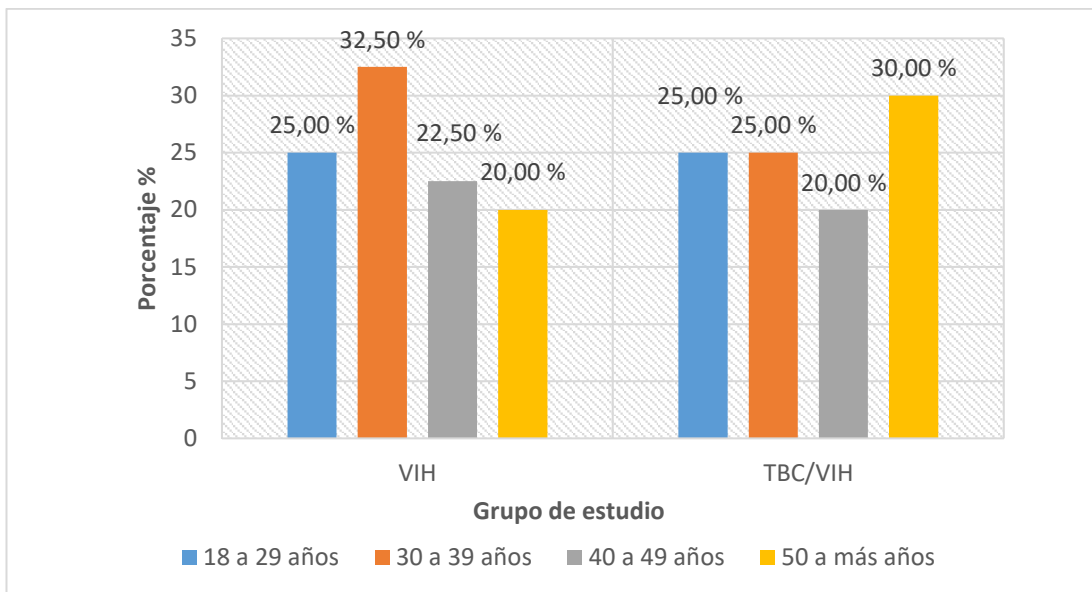
**Tabla 9.** Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co - infectados según edad.

<b>Prueba Estadística</b>	<b>Valor</b>	<b>Grados de Libertad</b>	<b>Significancia (valor p)</b>
<b>Chi Cuadrado</b>	1,250	3	0,741
<b>Correlación R de Pearson</b>	0,078	---	0,490

Fuente: IBM SPSS v.21

### **Interpretación**

Realizando la prueba estadística chi cuadrado se puede apreciar en la presente tabla 9 un valor de 1,250 y un valor  $p = 0,741$  razón por la cual no existe diferencia significativa entre ambos grupos de estudio. Ni existe correlación.



**Grafico 01.** Distribución por pacientes con VIH y co - infectados según edad.

**Fuente:** Tabla 8

**Tabla 10.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según sexo

Sexo	Grupo de estudio				Total	
	VIH		TBC/VIH		VIH	
	n	%	n	%	n	%
Masculino	31	77,50	34	85,00	65	81,25
Femenino	9	22,50	6	15,00	15	18,75
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>80</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de Recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 10 se aprecia la distribución por grupo de estudio según sexo donde del total de pacientes con VIH el 77,50 % corresponden al sexo masculino y el 22,50 % corresponden al sexo Femenino. Por otro lado, del total de pacientes con TBC/VIH el 85,00 % corresponden al sexo masculino y el 15,00 % corresponden al sexo Femenino. El 81,00 % de los pacientes estudiados corresponden al sexo masculino y el 18,75 % corresponden al sexo Femenino.

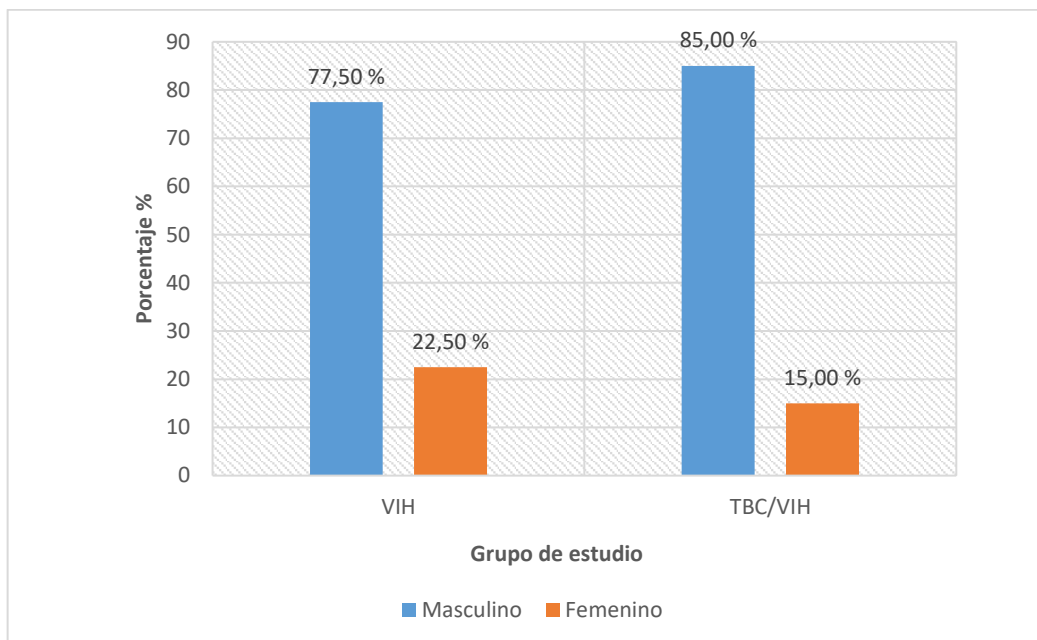
**Tabla 11.** Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co - infectados según sexo

Prueba Estadística	Valor	Grados de Libertad	Significancia (valor p)
Chi Cuadrado	0,738	1	0,390
Correlación R de Pearson	- 0,0096	---	0,397

Fuente: IBM SPSS v.21

### Interpretación

Realizando la prueba estadística chi cuadrado se puede apreciar en la tabla 11 un valor de 0,738 y un valor  $p = 0,390$  por lo que no existe diferencia significativa entre ambos grupos de estudio. Ni existe correlación.



**Grafico 02.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según sexo

Fuente: Tabla 10

**Tabla 12.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según esquema tratamiento TARGA

Esquema de Tratamiento	Grupo de estudio				Total	
	VIH		TBC/VIH		n	%
	n	%	n	%		
TDF/FTC/EFV	30	75,00	0	0,00	30	37,50
TDF/3TC/LPV-RTV	9	22,50	0	0,00	9	11,25
TDF/FTC/EFV + E+Z+H+R	0	0,00	40	100,00	40	50,00
TDF/DRV/RAL/RTV	1	2,50	0	0,00	1	1,25
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>80</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de Recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 12 se puede apreciar la distribución por grupo de estudio según esquema de tratamiento donde del total de pacientes con VIH el 75,00 % corresponden al esquema TDF/FTC/EFV, el 22,50 % corresponden al esquema TDF/3TC/LPV-RTV, el 2,50 % corresponde al esquema TDF/DRV/RAL/RTV. Por otro lado, del total de pacientes con TBC/VIH el 100,00 % corresponden al esquema TDF/FTC/EFV + E+Z+H+R.

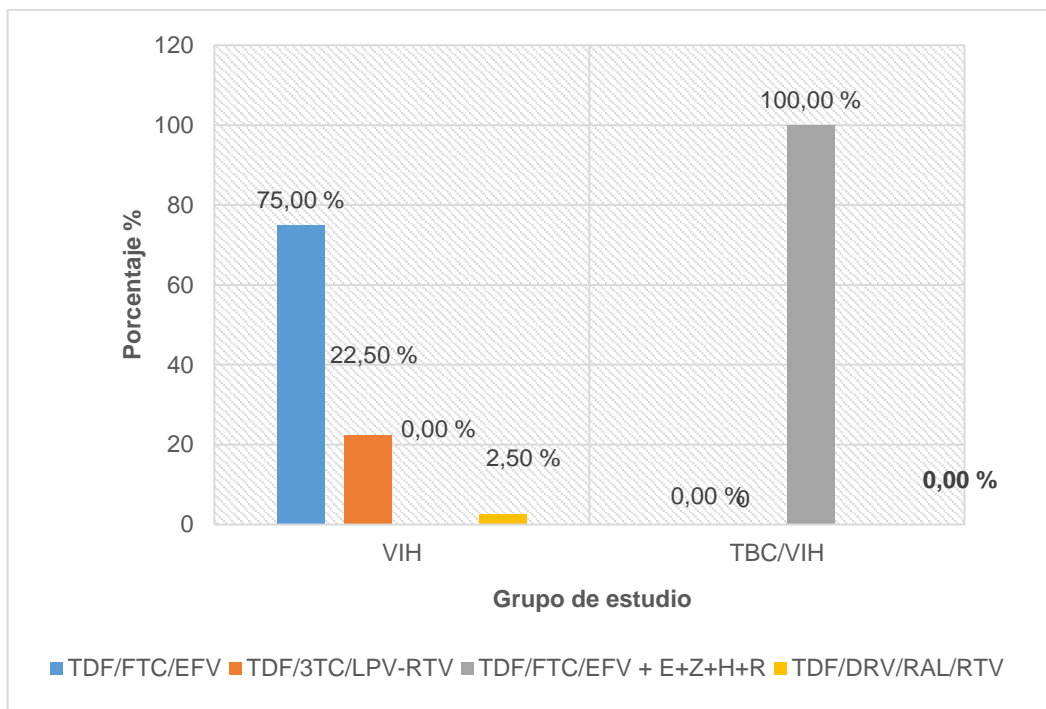
**Tabla 13.** Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co - infectados según esquema tratamiento TARGA

Prueba Estadística	Valor	Grados de Libertad	Significancia (valor p)
Chi Cuadrado	80	3	valor p < 0,001
Correlación R de Pearson	0,934	---	valor p < 0,001

Fuente: IBM SPSS v.21

### Interpretación

Realizando la prueba estadística chi cuadrado se puede apreciar en la tabla 13 un valor de 80,000 y un valor p < 0,05, por lo que existe diferencia significativa entre ambos grupos de estudio y fuerza de asociación del 93 %.



**Grafico 03.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según esquema tratamiento TARGA

Fuente: Tabla 12

**Tabla 14.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina y urea

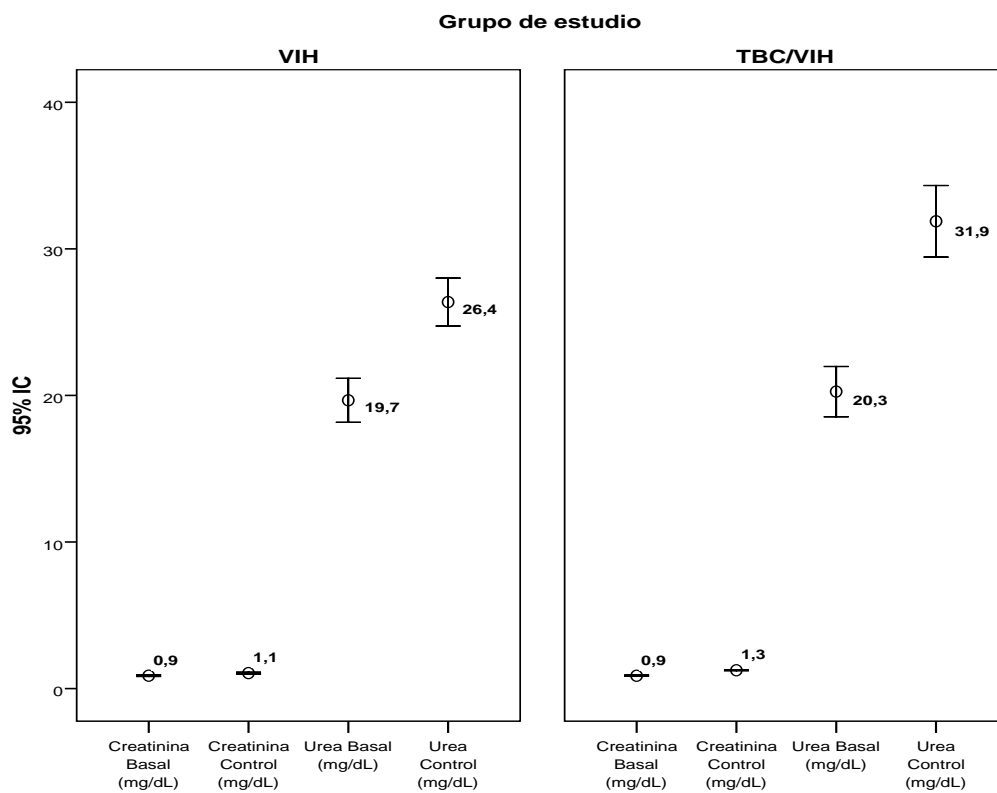
<b>Grupo de estudio</b>	<b>Estadísticos descriptivos</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. típ.</b>
VIH	Creatinina Basal (mg/dL)	0,60	1,25	0,8778	0,16049
	Creatinina Control (mg/dL)	0,59	1,48	1,0575	0,17574
	Urea Basal (mg/dL)	8	29	19,66	4,686
	Urea Control (mg/dL)	16,7	36,8	26,370	5,0980
TBC/VIH	Creatinina Basal (mg/dL)	0,60	1,11	0,8748	0,12449
	Creatinina Control (mg/dL)	0,96	1,41	1,2505	0,10583
	Urea Basal (mg/dL)	8	30	20,26	5,369
	Urea Control (mg/dL)	16,5	51,3	31,880	7,6408

**Fuente:** Ficha de Recolección de datos

### **Interpretación:**

En la tabla 14 se puede apreciar la distribución por grupo de estudio mostrando los estadísticos descriptivos del grupo de pacientes con VIH donde en la creatinina basal el valor mínimo corresponde a 0,60 mg/dL y el valor máximo de 1,25 mg/dL, una media de  $0,8778 \pm 0,16049$ . La creatinina control el valor mínimo corresponde a 0,59 mg/dL y el valor máximo de 1,48 mg/dL, una media de  $1,0575 \pm 0,17574$ . La Urea basal el valor mínimo corresponde a 8 mg/dL y el valor máximo de 29 mg/dL, una media de  $19,66 \pm 4,686$ . La Urea control el valor mínimo corresponde a 16,7 mg/dL y el valor máximo de 36,8 mg/dL, una media de  $26,370 \pm 5,0980$ . Mientras que pacientes con TBC/VIH donde en la creatinina basal el valor mínimo corresponde a 0,60 mg/dL y el valor máximo de 1,11 mg/dL, una media de  $0,8748 \pm 0,12449$ . La creatinina control el valor mínimo corresponde a 0,96

mg/dL y el valor máximo de 1,41 mg/dL, una media de  $1,2505 \pm 0,10583$ . La Urea basal el valor mínimo corresponde a 8 mg/dL y el valor máximo de 30 mg/dL, una media de  $20,26 \pm 5,369$ . La Urea control el valor mínimo corresponde a 16,5 mg/dL y el valor máximo de 51,3 mg/dL, una media de  $31,880 \pm 7,6408$ .



**Grafico 04.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina y urea

Fuente: Tabla 14

**Tabla 15.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina basal

Creatinina Basal	Grupo de estudio				Total	
	VIH		TBC/VIH		VIH	
	n	%	n	%	n	%
Bajo	2	5,00	1	2,50	3	3,75
Normal	38	95,00	39	97,50	77	96,25
Alto	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>80</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de Recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 15 se aprecia la distribución por grupo de estudio (paciente infectado con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y coinfectados VIH/Tuberculosis (TBC/ VIH) según creatinina basal donde del total de pacientes con VIH el 95,00 % corresponden creatinina normal, el 5,00 % corresponden creatinina Baja y el 0,00 % a creatinina Alta. Por otro lado, del total de pacientes con TBC/VIH el 97,50 % corresponden a creatinina normal, el 2,50 % corresponden creatinina Baja y el 0,00 % a creatinina Alta

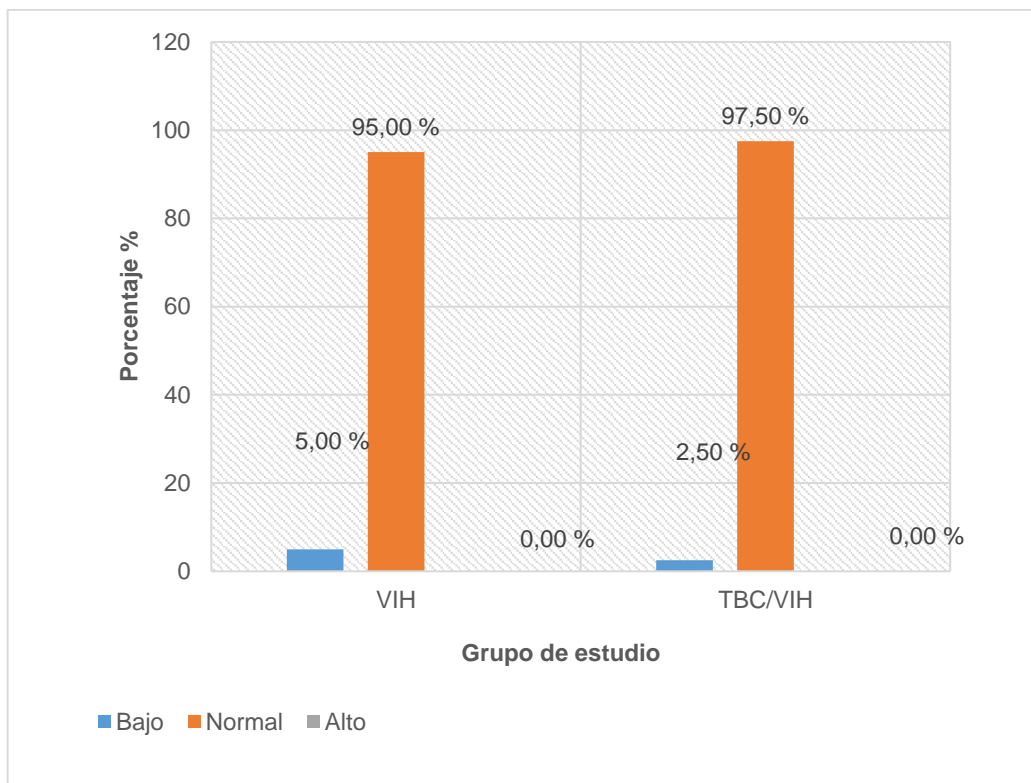
**Tabla 16.** Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina basal

Prueba Estadística	Valor	Grados de Libertad	Significancia (valor p)
Chi Cuadrado	0,346	2	p = 0,556
Correlación R de Pearson	0,066	---	p = 0,562

Fuente: IBM SPSS v.21

### Interpretación

Realizando la prueba estadística chi cuadrado se puede apreciar en la tabla 16 un valor de 0,346 y un valor p = 0,556, por lo que no existe diferencia significativa entre ambos grupos de estudio. Ni existe correlación.



**Grafico 05.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina basal

Fuente: Tabla 15

**Tabla 17.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina control

Creatinina Control	Grupo de estudio				Total	
	VIH		TBC/VIH		VIH	
	n	%	n	%	n	%
Bajo	1	2,50	0	0,00	1	1,25
Normal	37	92,50	33	82,50	70	87,50
Alto	2	5,00	7	17,50	9	11,25
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>80</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de Recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 17 se aprecia la distribución por grupo de estudio según creatinina control donde del total de pacientes con VIH el 92,50 % corresponden creatinina normal, el 5,00 % corresponden creatinina Alta y el 2,50 % a creatinina Baja. Por otro lado, del total de pacientes con TBC/VIH el 87,50 % corresponden a creatinina normal, el 17,50 % corresponden creatinina Alta y el 0,00 % a creatinina baja.

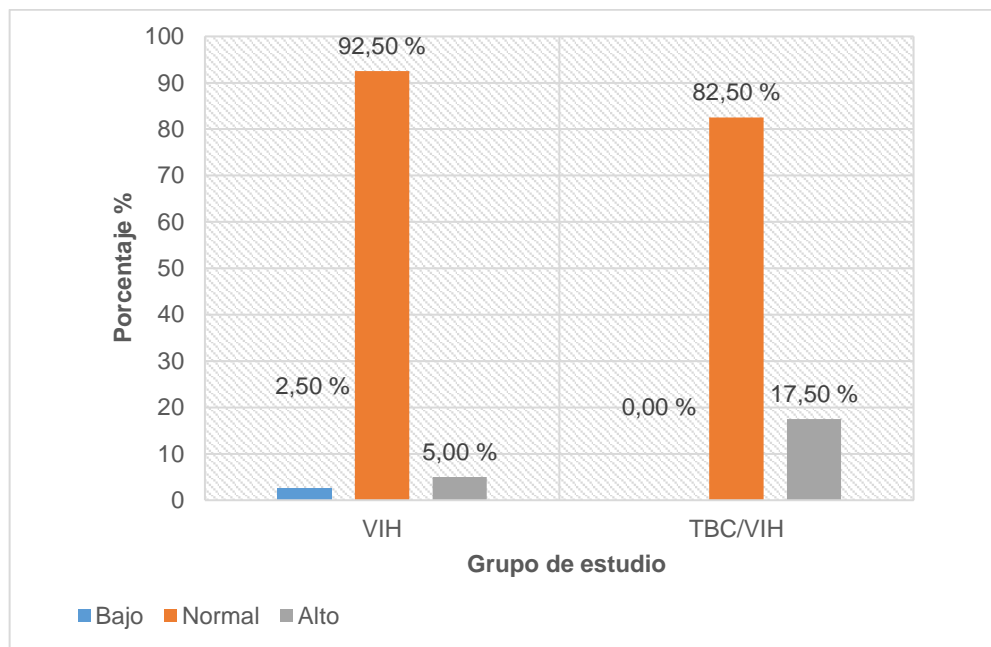
**Tabla 18.** Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina control

Prueba Estadística	Valor	Grados de Libertad	Significancia (valor p)
Chi Cuadrado	3,864	2	p = 0,049
Correlación R de Pearson	0,221	---	p = 0,049

Fuente: IBM SPSS v.21

### Interpretación

Realizando la prueba estadística chi cuadrado se puede apreciar en la tabla 18 un valor de 3,864 y un valor  $p = 0,049$ , por lo que existe diferencia significativa entre ambos grupos de estudio. Con una fuerza de asociación del 22 %.



**Grafico 06.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según valores de creatinina control

Fuente: Tabla 17

**Tabla 19.** Distribución de pacientes con VIH según valores de creatinina antes y después

Creatinina	VIH				Total	
	Antes		Después		n	%
	n	%	n	%		
Bajo	2	5,00	1	2,50	3	3,75
Normal	38	95,00	37	92,50	75	93,75
Alto	0	0,00	2	5,00	2	2,50
Total	40	100,00	40	100,00	80	100,00

**Fuente:** Ficha de Recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 19 se aprecia la distribución de la creatinina por grupo de estudio, pacientes con VIH antes o al inicio de tratamiento y después al control. Donde del total de pacientes antes de la administración del esquema, el 95,00 % corresponden creatinina normal, el 5,00 % corresponden creatinina Baja y el 0,00 % a creatinina Alta. Por otro lado, del total de pacientes después del esquema de tratamiento, el 92,50 % corresponden a creatinina normal, el 5,00 % corresponden creatinina Alta y el 2,50 % a creatinina Baja.

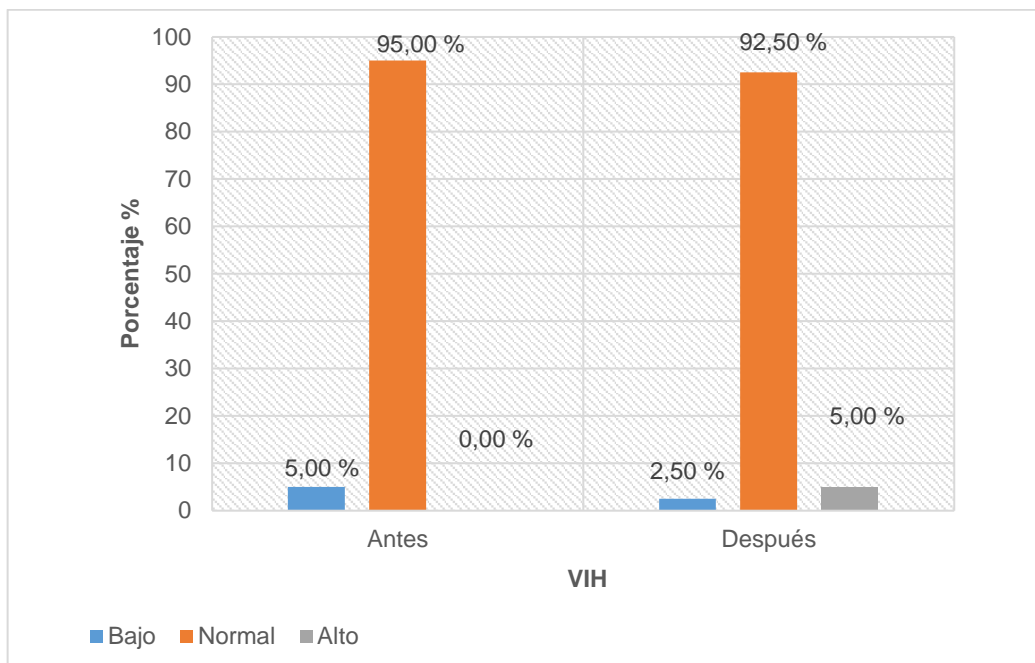
**Tabla 20.** Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH según valores de creatinina antes y después

<b>Prueba Estadística</b>	<b>Valor</b>	<b>Significancia (valor p)</b>
<b>Prueba McNemar - Bowker</b>	2,347	p = 0,309
<b>Correlación R de Pearson</b>	0,150	p = 0,184

Fuente: IBM SPSS v.21

### **Interpretación**

Realizando la prueba estadística chi cuadrado de McNemar se puede apreciar en la tabla 20 un valor de 2,347 y un valor  $p = 0,309$ , por lo tanto, no existe diferencia significativa entre un antes y después del esquema de tratamiento en pacientes con VIH. Ni fuerza de asociación.



**Grafico 07.** Distribución de pacientes con VIH según valores de creatinina antes y después

Fuente: Tabla 19

**Tabla 21.** Distribución de pacientes co - infectados según valores de creatinina

Creatinina	VIH/TBC				Total	
	Antes		Después		n	%
	n	%	n	%		
Bajo	1	2,50	0	0,00	1	1,25
Normal	39	97,50	33	82,50	72	90,00
Alto	0	0,00	7	17,50	7	8,75
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>80</b>	<b>100,00</b>

**Fuente:** Ficha de Recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 21 se aprecia la distribución de la creatinina por grupo de estudio, pacientes con TBC/VIH antes o al inicio de tratamiento y después al control. Donde del total de pacientes antes de la administración del esquema, el 97,50 % corresponden creatinina normal, el 2,50 % corresponden creatinina Baja y el 0,00 % a creatinina Alta. Por otro lado, del total de pacientes después del esquema de tratamiento, el 82,50 % corresponden a creatinina normal, el 17,50 % corresponden creatinina Alta y el 0,00 % a creatinina Baja.

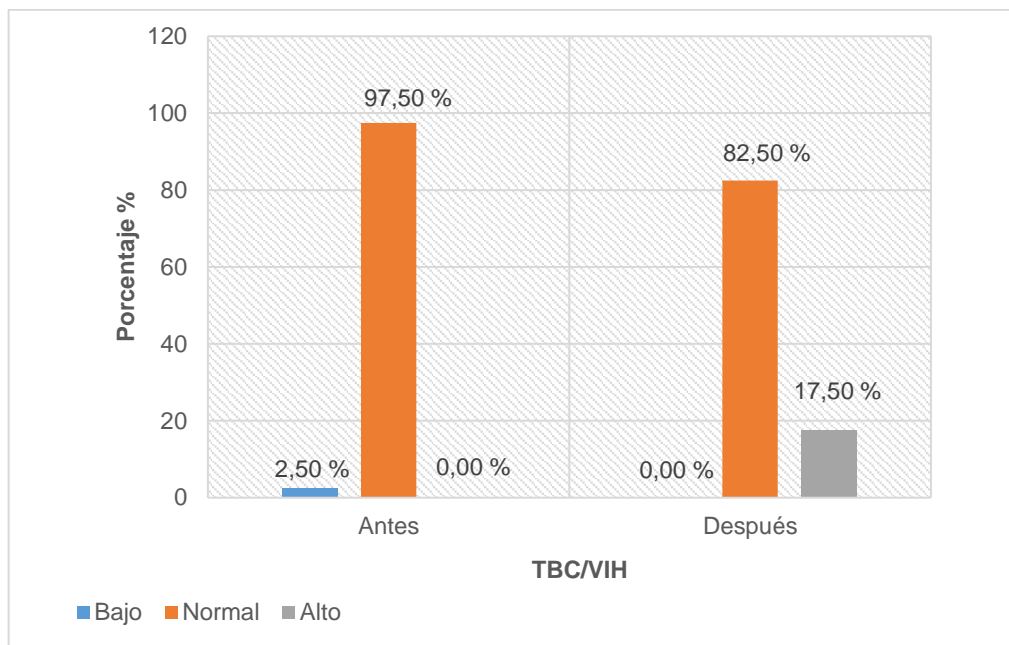
**Tabla 22.** Estadística inferencial de la distribución de pacientes co - infectados según valores de creatinina

<b>Prueba Estadística</b>	<b>Valor</b>	<b>Significancia (valor p)</b>
<b>Prueba McNemar - Bowker</b>	8,500	p = 0,014
<b>Correlación R de Pearson</b>	0,326	p = 0,003

Fuente: IBM SPSS v.21

### **Interpretación**

Realizando la prueba estadística chi cuadrado de McNemar se puede apreciar en la tabla 22 un valor de 8,500 y un valor  $p = 0,014$ , por lo que existe diferencia significativa entre un antes y después del esquema de tratamiento en pacientes con TBC/ VIH. Con una fuerza de asociación del 33 %.



**Grafico 08.** Distribución de pacientes co - infectados según valores de creatinina

**Fuente:** Tabla 21

**Tabla 23.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según TFGe basal

TFGe Basal	Grupo de estudio				Total	
	VIH		TBC/VIH		n	%
	n	%	n	%		
Normal o Alto	32	40,00	28	35,00	60	75,00
Descenso ligero	8	10,00	12	15,00	20	25,00
Descenso ligero - moderado	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Descenso moderado - severo	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Descenso severo	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>50,00</b>	<b>40</b>	<b>50,00</b>	<b>80</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de Recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 23 se aprecia la distribución por grupo de estudio según la TFGe basal donde del total de pacientes, el 40,00 % corresponden a una TFGe Normal o Alto y el 10,00 % corresponden a una TFGe con un descenso ligero en los pacientes con VIH. Por otro lado, el 35,00 % corresponden a una TFGe Normal o Alto y el 15,00 % corresponden a una TFGe con un descenso ligero en los pacientes con TBC/VIH.

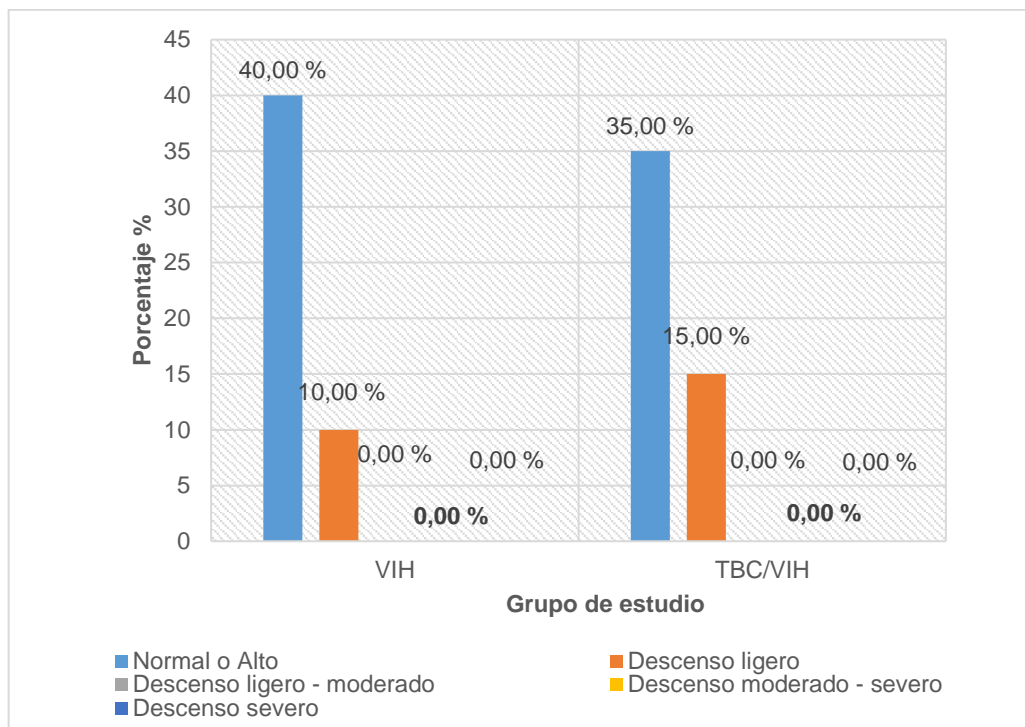
**Tabla 24.** Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co - infectados según TFGe basal

Prueba Estadística	Valor	Grados de Libertad	Significancia (valor p)
Chi Cuadrado	1,067	4	p = 0,302
Correlación R de Pearson	0,115	---	p = 0,308

Fuente: IBM SPSS v.21

### Interpretación

Realizando la prueba estadística chi cuadrado se puede apreciar en la tabla 24 un valor de 1,067 y un valor  $p = 0,302$  razón por la cual no existe diferencia significativa entre ambos grupos de estudio. Ni existe correlación.



**Grafico 09.** Distribución de pacientes con VIH y co - infectados según TFGe basal

Fuente: Tabla 23

**Tabla 25.** Distribución de pacientes con VIH y co-infectados según la TFGe control

TFGe Control	Grupo de estudio				Total	
	VIH		TBC/VIH		VIH	
	n	%	n	%	n	%
Normal o Alto	16	20,00	5	6,25	21	26,25
Descenso ligero	24	30,00	26	32,50	50	62,50
Descenso ligero - moderado	0	0,00	8	10,00	8	10,00
Descenso moderado - severo	0	0,00	1	1,25	1	1,25
Descenso severo	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>50,00</b>	<b>40</b>	<b>50,00</b>	<b>80</b>	<b>100,00</b>

Fuente: Ficha de Recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 25 se aprecia la distribución por grupo de estudio según Tasa de Filtración Glomerular estimada basal donde del total de pacientes el 20,00 % corresponden a una TFGe Normal o Alto y el 30,00 % corresponden función renal descenso ligero en los pacientes con VIH. Por otro lado, el 6,25 % corresponden a una TFGe Normal o Alto, el 32,50 % corresponden a una TFGe con un descenso ligero, el 10,00 % corresponde a Descenso ligero a moderado y el 1,25 % a descenso moderado a severo en los pacientes con TBC/VIH.

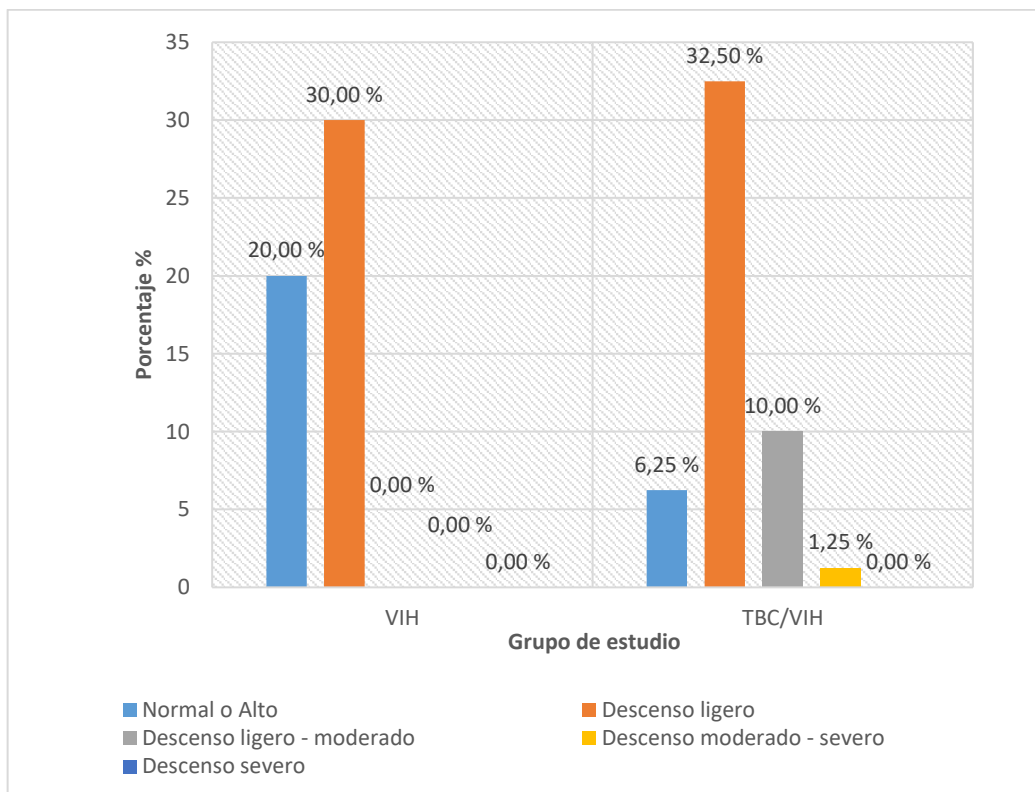
**Tabla 26.** Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH y co-infectados según la TFGe control

Prueba Estadística	Valor	Grados de Libertad	Significancia (valor p)
Chi Cuadrado	14,842	3	p < 0,001
Correlación R de Pearson	0,418	---	p < 0,001

Fuente: IBM SPSS v.21

### Interpretación

Realizando la prueba estadística chi cuadrado se puede apreciar en la tabla 26 un valor de 14,842 y un valor  $p < 0,001$  razón por la cual existe diferencia significativa entre ambos grupos de estudio. Con una fuerza de asociación del 42 %.



**Grafico 10.** Distribución de pacientes con VIH y co-infectados según la TFGe control

Fuente: Tabla 25

**Tabla 27.** Distribución de pacientes con VIH según TFGe antes y después del tratamiento

Tasa de Filtración Glomerular	Pacientes con VIH				Total	
	Antes		Después		VIH	
	n	%	n	%	n	%
Normal o Alto	32	80,00	16	40,00	48	60,00
Descenso ligero	8	20,00	24	60,00	32	40,00
Descenso ligero - moderado	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Descenso moderado - severo	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Descenso severo	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>80</b>	<b>100,00</b>

**Fuente:** Ficha de Recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 27 se aprecia la distribución de la Tasa de Filtración Glomerular estimada por grupo de estudio, pacientes con VIH antes o al inicio de tratamiento y después al control. Donde del total de pacientes antes de la administración del esquema, el 80,00 % corresponden a una TFGe normal o alta y el 20,00 % corresponden a una TFGe descenso ligero. Por otro lado, del total de pacientes después del esquema de tratamiento, el 40,00 % corresponden a una TFGe normal o alta y el 60,00 % corresponden a una TFGe con descenso ligero.

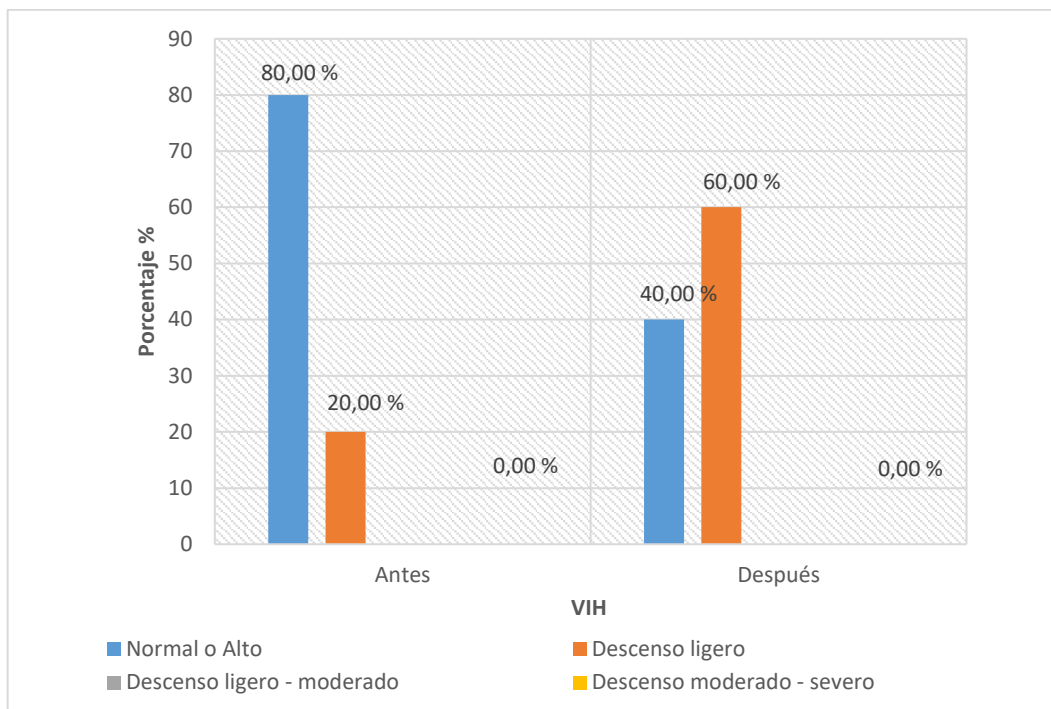
**Tabla 28.** Estadística inferencial de la distribución de pacientes con VIH según TFGe antes y después del tratamiento

Prueba Estadística	Valor	Significancia (valor p)
Prueba McNemar - Bowker	13,333	p < 0,001
Correlación R de Pearson	0,408	p < 0,001

Fuente: IBM SPSS v.21

### Interpretación

Realizando la prueba estadística chi cuadrado de McNemar se puede apreciar en la tabla 28 un valor de 13,333 y un valor p < 0,001 razón por la cual existe diferencia significativa entre un antes y después del esquema de tratamiento en pacientes con VIH, con una fuerza de asociación del 41 %.



**Figura 11.** Distribución de pacientes con VIH según TFGe antes y después del tratamiento

Fuente: Tabla 27

**Tabla 29.** Distribución de pacientes co - infectados según TFGe antes y después del tratamiento

Tasa de Filtración Glomerular	Pacientes Coinfectados TBC/VIH				Total	
	Antes		Después		VIH	
	n	%	n	%	n	%
Normal o Alto	28	70,00	5	12,50	33	41,25
Descenso ligero	12	30,00	26	65,00	38	47,50
Descenso ligero - moderado	0	0,00	8	20,00	8	10,00
Descenso moderado - severo	0	0,00	1	2,50	1	1,25
Descenso severo	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>40</b>	<b>100,00</b>	<b>80</b>	<b>100,00</b>

**Fuente:** Ficha de Recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 29 se aprecia la distribución de la Tasa de Filtración Glomerular estimada por grupo de estudio, pacientes con TBC/VIH antes o al inicio de tratamiento y después al control. Donde del total de pacientes antes de la administración del esquema, el 70,00 % corresponden función renal normal o alta y el 30,00 % corresponden a una TFGe con un descenso ligero. Por otro lado, del total de pacientes después del esquema de tratamiento, el 12,50 % corresponden a una TFGe normal o alta, el 65,00 % corresponden función renal descenso ligero, el 20,00 % corresponde a una TFGe con un descenso ligero moderado y el 2,50 % corresponde a Tasa de Filtración Glomerular estimada con un descenso moderado a severo.

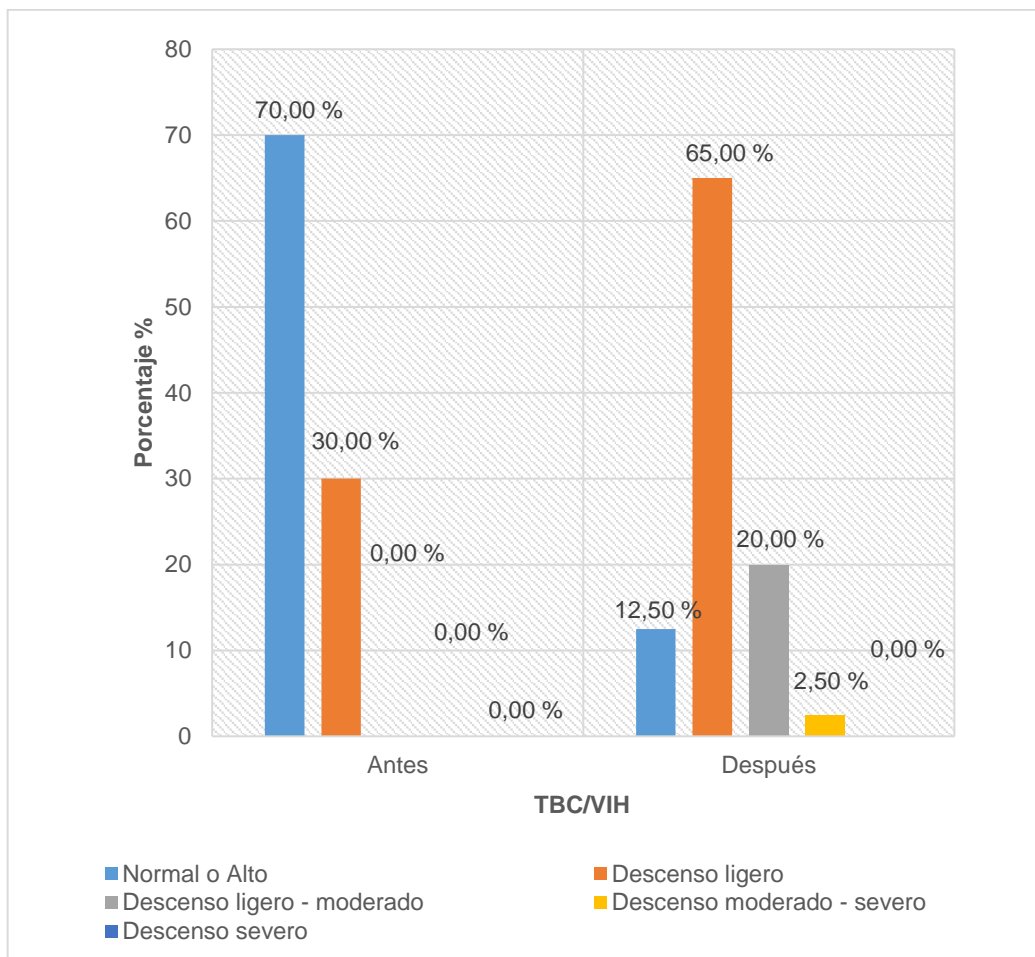
**Tabla 30.** Estadística inferencial de la distribución de pacientes co - infectados según TFGe antes y después del tratamiento

<b>Prueba Estadística</b>	<b>Valor</b>	<b>Significancia (valor p)</b>
<b>Prueba McNemar - Bowker</b>	30,188	p < 0,001
<b>Correlación R de Pearson</b>	0,595	p < 0,001

Fuente: IBM SPSS v.21

### **Interpretación**

Realizando la prueba estadística chi cuadrado de McNemar se puede apreciar en la tabla 30 un valor 30,188 y un valor p < 0,001 razón por la cual existe diferencia significativa entre un antes y después del esquema de tratamiento en pacientes con TBC/VIH, con una fuerza de asociación del 60 %.



**Grafico 12.** Distribución de pacientes co - infectados según TFGe antes y después del tratamiento

Fuente: Tabla 29

## 4.1. CONTRASTE DE HIPÓTESIS

### HIPÓTESIS GENERAL

Existe diferencia significativa entre los niveles de Creatinina plasmática en pacientes con VIH y co-infectados TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, de enero de 2005 a abril de 2019.

### DÓCIMA DE HIPÓTESIS

***H<sub>0</sub>***: No Existe diferencia significativa entre los niveles de creatinina plasmática antes y después del tratamiento en pacientes con VIH y TBC/VIH

***H<sub>1</sub>***: Existe diferencia significativa entre los niveles de creatinina plasmática antes y después del tratamiento en pacientes con VIH y TBC/VIH

Para ello en primer lugar debemos conocer la distribución de los datos, por lo cual realizaremos la prueba estadística de Normalidad KS y SW (tabla 31). Se plantea la siguiente hipótesis

***H<sub>0</sub>***: Cumple el criterio de normalidad

***H<sub>1</sub>***: No cumple el criterio de normalidad

**TABLA 31.** Pruebas de normalidad

	Grupo de Estudio	Kolmogorov - Smirnov(a)			Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
diferencia	VIH	0,139	40	0,049	0,958	40	0,142
	TBC/VIH	0,099	40	0,200(*)	0,976	40	0,555

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

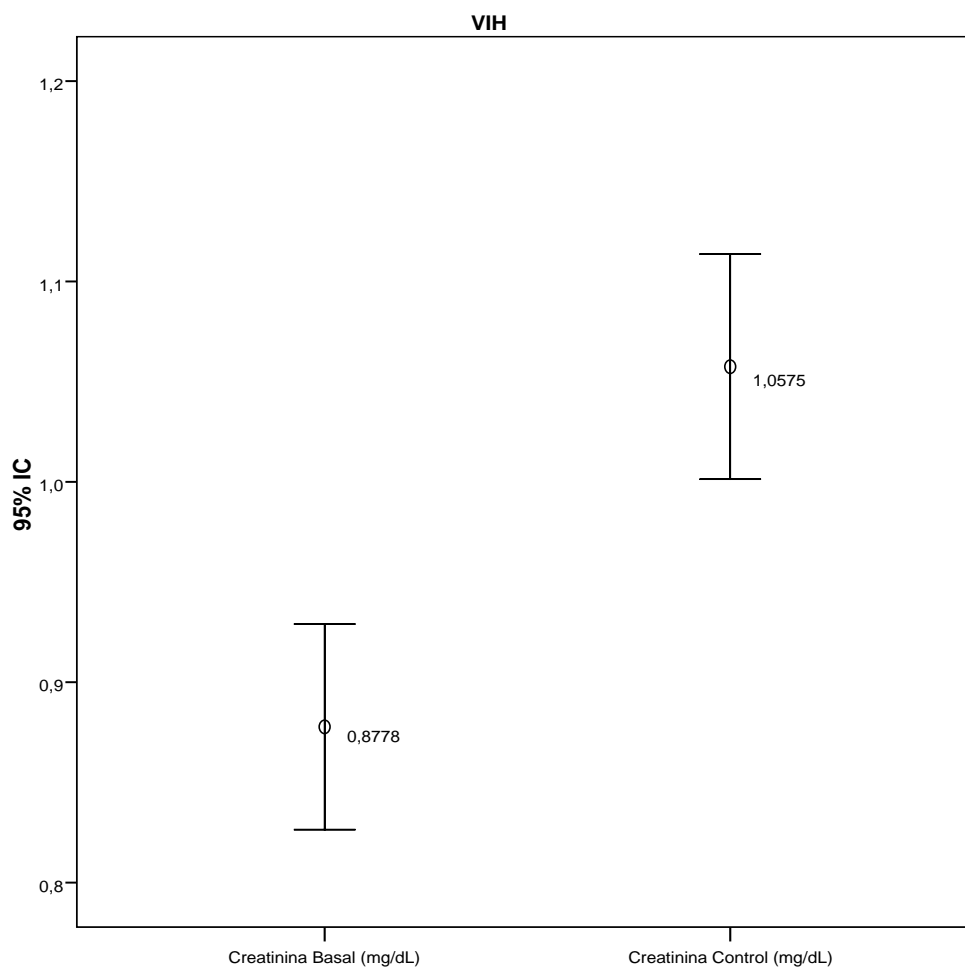
\* Este es un límite inferior de la significación verdadera.

a Corrección de la significación de Lilliefors

Realizando la prueba estadística podemos apreciar que el valor  $p > 0,05$  por lo tanto cumple el criterio de normalidad

**Decisión** No se rechaza  $H_0$

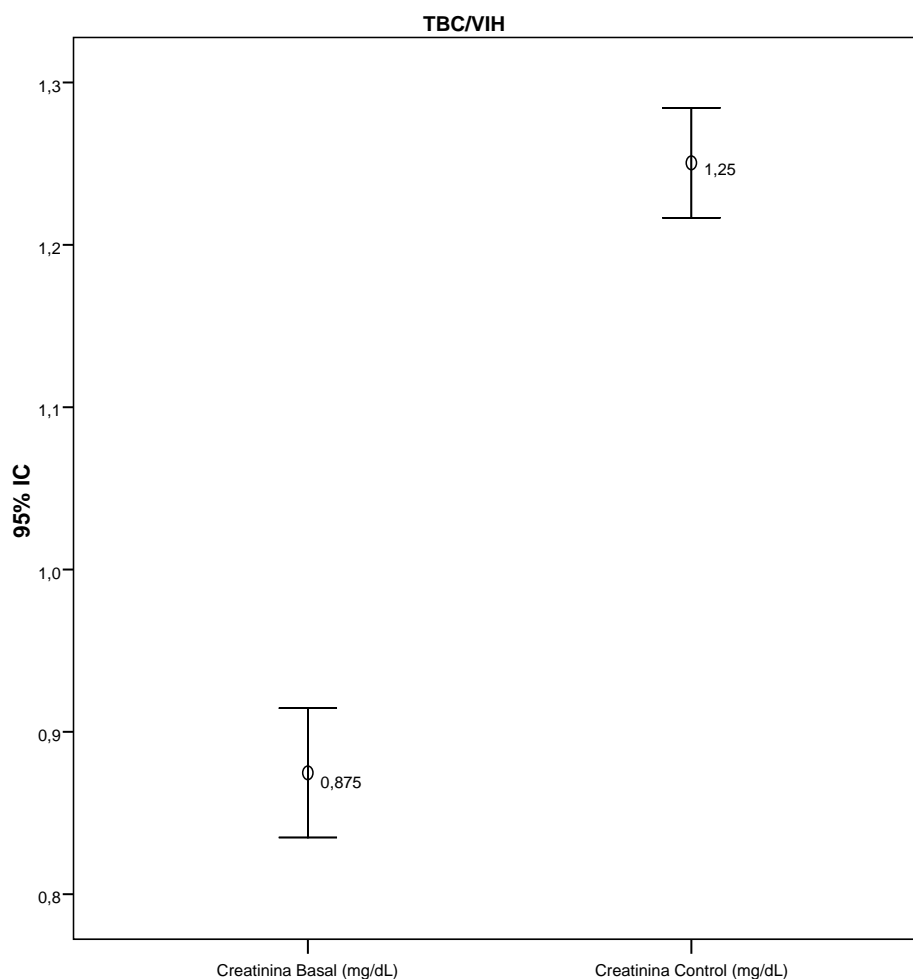
**Conclusión:** Los datos se distribuyen de manera normal.



**Gráfico 13.** Distribución de los valores promedio de creatinina basal y control en pacientes con VIH

### Interpretación

En el presente gráfico 13 se aprecia el promedio de la creatinina basal es 0,8778 mg/dl y el promedio control corresponde a 1,0575 mg/dl existe un ligero incremento de la creatinina en pacientes con VIH que reciben TARGA.



**Grafico 14.** Distribución de los valores promedio de creatinina basal y control en pacientes con TBC/VIH

### Interpretación

En el presente grafico 14 se aprecia el promedio de la creatinina basal es 0,875 mg/dl y el promedio Control corresponde a 1,250 mg/dl existe un ligero incremento de la creatinina en pacientes con VIH que reciben TARGA y Fármacos antituberculosos.

## DÓCIMA DE HIPÓTESIS

**$H_0$ :** No Existe diferencia significativa entre la creatinina basal y control en pacientes con VIH y TBC/VIH

**$H_1$ :** Existe diferencia significativa entre la creatinina basal y control en pacientes con VIH y TBC/VIH

### PRUEBA ESTADÍSTICA: t de Student para muestras relacionadas

**Nivel de significancia o confianza:** 95 % (0.95)

**Error:** 5 % (0.05)

### Estadístico de prueba

Para demostrar la diferencia entre las dos variables utilizaremos la prueba estadística prueba t de student para muestras relacionadas antes y después. Considerándose además una prueba paramétrica.

**Tabla 32.** Estadísticos de muestras relacionadas para la creatinina

Grupo de estudio		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
VIH	Creatinina Basal (mg/dL)	0,8778	40	0,16049	0,02538
	Creatinina Control (mg/dL)	1,0575	40	0,17574	0,02779
TBC/VIH	Creatinina Basal (mg/dL)	0,8748	40	0,12449	0,01968
	Creatinina Control (mg/dL)	1,2505	40	0,10583	0,01673

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 32 se aprecia los valores estadísticos, la media de la creatinina basal y el control en ambos grupos de estudio, podemos afirmar que el promedio vario en un antes y después.

**Tabla 33.** Correlaciones de muestras relacionadas para la creatinina

Grupo de estudio		N	Correlación	Sig.
VIH	Creatinina Basal (mg/dL) y Creatinina Control (mg/dL)	40	0,633	0,000
TBC/VIH	Creatinina Basal (mg/dL) y Creatinina Control (mg/dL)	40	0,368	0,020

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

### Interpretación

En la tabla 33 se aprecia los valores estadísticos, la media de la creatinina basal y el control en ambos grupos de estudio, podemos afirmar que el valor de correlación varía entre el grupo de VIH y TBC/VIH. Es así que con un valor  $p < 0,05$  el valor de correlación del grupo de VIH presenta mayor correlación que el grupo TBC/VIH.

**Tabla 34.** Prueba de muestras relacionadas para la creatinina

Grupo de estudio		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
VIH	Creatinina Basal (mg/dL) - Creatinina Control (mg/dL)	- 0,17975	0,14462	0,02287	- 0,22600	- 0,13350	- 7,861	39	0,000
TBC/VIH	Creatinina Basal (mg/dL) - Creatinina Control (mg/dL)	- 0,37575	0,13040	0,02062	- 0,41745	- 0,33405	- 18,224	39	0,000

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

En la tabla 34 La siguiente prueba t de student es para demostrar las diferencias relacionadas antes y después de cada grupo. Debido a que el valor p es menor a 0,05 ( $p < 0,001$ )

**Decisión:** Se Rechaza  $H_0$

**Conclusión:** Existe diferencia significativa entre la creatinina basal y control en pacientes con VIH y TBC/VIH

### **DÓCIMA DE HIPÓTESIS**

**$H_0$ :** No Existe diferencia significativa entre la Tasa de Filtración Glomerular estimada basal y control en pacientes con VIH y TBC/VIH.

**$H_1$ :** Existe diferencia significativa entre la Tasa de Filtración Glomerular estimada basal basal y control en pacientes con VIH y TBC/VIH.

**PRUEBA ESTADÍSTICA:** t de Student para muestras relacionadas

**Nivel de significancia o confianza:** 95 % (0.95)

**Error:** 5 % (0.05)

### **Estadístico de prueba**

Para demostrar la diferencia entre las dos variables utilizaremos la prueba estadística prueba t de student para muestras relacionadas antes y después. Considerándose además una prueba paramétrica.

**Tabla 35.** Estadísticos de muestras relacionadas para la TFGe

Grupo de estudio		Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
VIH	TFGe (CKD-EPI) Basal	103,9600	40	16,43041	2,59788
	TFGe (CKD-EPI) Control	86,7075	40	18,48982	2,92350
TBC/VIH	TFGe (CKD-EPI) Basal	104,9225	40	16,84762	2,66384
	TFGe (CKD-EPI) Control	71,3925	40	18,00345	2,84660

Fuente: Ficha de recolección de datos

### Interpretación:

En la tabla 35 se aprecia los valores estadísticos, la media de la TFGe basal y el control en ambos grupos de estudio, podemos afirmar que el promedio vario en un antes y después.

**Tabla 36.** Correlaciones de muestras relacionadas para la TFGe

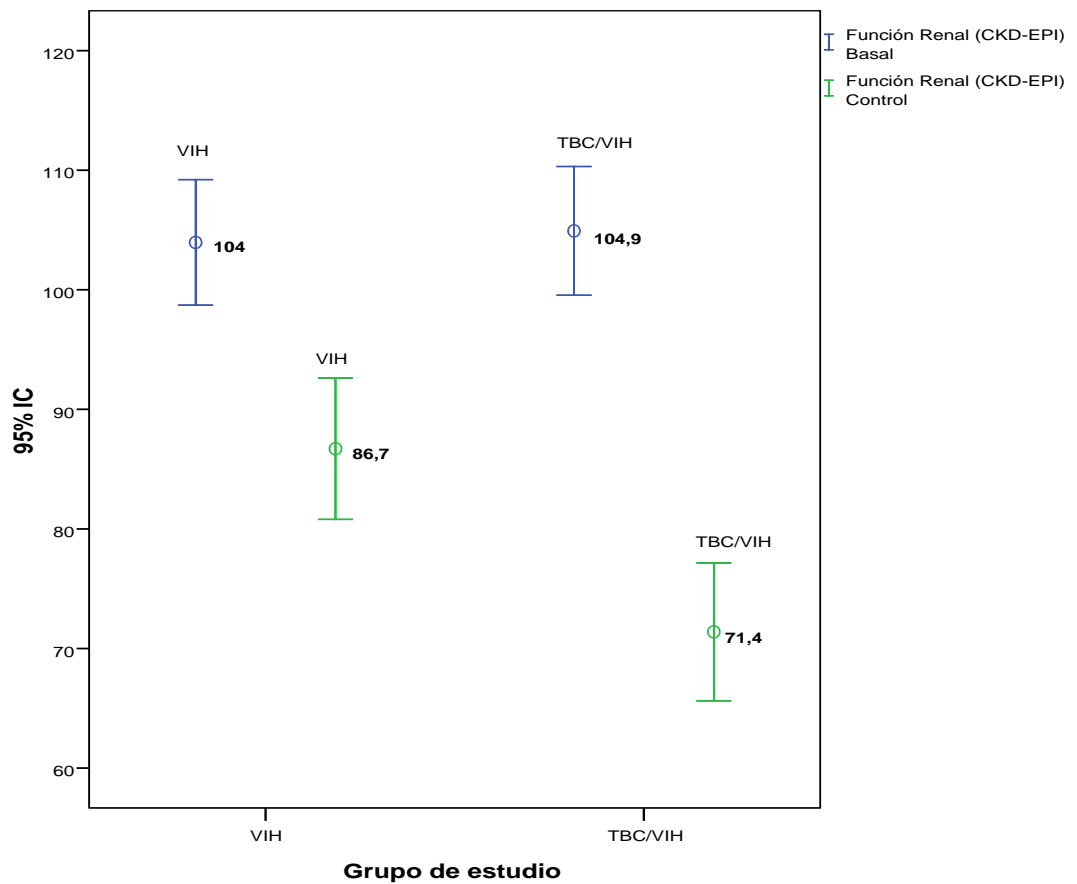
Grupo de estudio		N	Correlación	Sig.
VIH	TFGe (CKD-EPI) Basal y TFGe (CKD-EPI) Control	40	0,506	0,001
TBC/VIH	TFGe (CKD-EPI) Basal y TFGe (CKD-EPI) Control	40	0,615	0,000

Fuente: Ficha de recolección de datos

### Interpretación:

En la tabla 36 se aprecia los valores estadísticos, la media de la TFGe basal y el control en ambos grupos de estudio, podemos afirmar que

el valor de correlación varía entre el grupo de VIH y TBC/VIH es así con un valor  $p < 0,05$  el valor de correlación del grupo de TBC/ VIH presenta mayor correlación que el grupo VIH.



**Gráfico 15.** Distribución de los valores promedio de función renal basal y control en pacientes con VIH y TBC/VIH

Fuente: Tabla 35

**Tabla 37.** Prueba de muestras relacionadas para la TFGe

Grupo de estudio		Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
					Inferior	Superior			
VIH	TFGe (CKD-EPI) Basal – TFGe (CKD-EPI) Control	17,25250	17,44477	2,75826	11,67339	22,83161	6,255	39	0,000
TBC/VIH	TFGe (CKD-EPI) Basal - TFGe (CKD-EPI) Control	33,53000	15,32463	2,42304	28,62895	38,43105	13,838	39	0,000

**Fuente:** Ficha de recolección de datos

La siguiente prueba t de student (tabla 37) es para demostrar las diferencias relacionadas antes y después de cada grupo.

Debido a que el valor p es menor a 0,05 ( $p < 0,001$ ).

**Decisión:** Se Rechaza  $H_0$

**Conclusión:** Existe diferencia significativa entre la función renal basal y control en pacientes con VIH y TBC/VIH.

## DISCUSIÓN

Se observa claramente un descenso estadísticamente significativo en la función renal a lo largo del tiempo durante la fase intensiva del tratamiento de TBC utilizando el esquema estándar de primera línea que contiene H, R, E y Z junto con el TARGA. Este descenso se produjo a un ritmo similar en pacientes infectados únicamente con VIH; ambos grupos de estudio con TARGA con esquemas basados en TDF; sin embargo, el riesgo de disfunción renal aumento más claramente de manera significativa en los pacientes coinfectados mostrando un gradiente de riesgo más pronunciado.

La pérdida de la función renal en pacientes tratados con medicamentos antituberculosos no es hallazgo nuevo, aunque los casos son aislados de disfunción o insuficiencia renal aguda la literatura muestra que se asocia a reacciones de hipersensibilidad sobre todo con la Rifampicina; por lo que se ha establecido por algunos autores, inequívocamente que la Rifampicina y otras rifamicinas como nefrotóxicos. Se encontró una alta incidencia de efectos secundarios asociados con el tratamiento con fármacos antituberculosos en pacientes con insuficiencia

renal crónica, ocurriendo en 11 de 24 (46 %) pacientes en general y nueve de 16 (56 %) pacientes de diálisis. Esto dio como resultado un cambio en la medicación antituberculosa en la mayoría de los casos y está en marcado contraste con la experiencia actual de los autores y los datos publicados en pacientes con función renal normal. Los datos de los últimos cuatro años de la base de datos de TB de los autores revelan que, de 225 pacientes con función renal normal, 58 (26 %) se registraron como efectos secundarios, pero solo 11 (5 %) tuvieron efectos secundarios suficientes para cambiar el tratamiento. Esto está en consonancia con un gran estudio anterior, en el que el 5,1 % tuvo reacciones farmacológicas lo suficientemente graves como para justificar la modificación del tratamiento<sup>59</sup>.

El TDF también ha demostrado ser nefrotóxico, cuya excreción esta mediada por la acción de proteínas transportadoras que ayudan a eliminar el fármaco a la luz tubular para aparecer en la orina, el bloqueo de dichas proteínas puede favorecer la acumulación del fármaco la célula tubular causando reabsorción defectuosa de solutos de los túbulos renales; lo que da como resultado un síndrome tipo Fanconi o una necrosis tubular aguda grave.<sup>60,61</sup> En individuos con infección por el VIH, la concentración sérica de creatinina y por consiguiente el valor del TFGe mediante las ecuaciones

que la incluyen pueden verse afectados por factores no debidos a alteraciones reales del TFG. Así, los pacientes con una disminución importante de la masa muscular, malnutrición intensa, o hepatopatía avanzada secundaria a la infección por VHC o VHB pueden presentar descensos en la concentración sérica de creatinina, con la consiguiente sobrestimación del valor del TFGe. Asimismo, existen determinados fármacos que pueden provocar una elevación de la concentración de creatinina por inhibición de su secreción activa tubular. Este efecto provoca un descenso espurio del TFGe por las ecuaciones MDRD y CKD-EPI sin que exista una verdadera disminución del FG real. Los principales fármacos implicados y que se pueden prescribir en los pacientes con infección por el VIH son la Trimetoprim (habitualmente co-formulada con Sulfametoxazol), estos indicados habitualmente en infecciones por *Pneumocystis carinii* diversos fármacos antirretrovirales de nueva generación, como la RPV y el DTG, o potenciadores de estos, como el COBI.

Diversos estudios han observado que su utilización se acompaña de un incremento discreto de la concentración sérica de creatinina, sin alteración del TFG medido por métodos isotópicos. Esta característica puede generar preocupación a todo el personal de salud, sobre todo si se administra conjuntamente con fármacos potencialmente nefrotóxicos, como

el TDF. Ni la estimación del TFG mediante las ecuaciones que incluyen la concentración sérica de creatinina ni el cálculo del CICr en orina de 24 horas son útiles en estas circunstancias. En estos casos la utilización de otros marcadores de función renal (como la concentración sérica de Cistatina C) o métodos isotópicos, más complejos, si se requiere una medida exacta del TFG, podrían ser de utilidad. Sin embargo, estos métodos, además de ser costosos, no están al alcance de todos los centros y nuestro centro de salud no es la excepción. Los resultados nos demostraron que el promedio de la función renal basal en el grupo de pacientes con VIH es 104 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y el promedio Control corresponde a 86,7 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, por lo que existe un descenso de la función renal en pacientes con VIH (ver Gráfico 15). Mientras que la función renal basal en el grupo de pacientes TBC/VIH es 104,9 ml//min/1.73 m<sup>2</sup> y el promedio Control corresponde a 71,4 ml//min/1.73 m<sup>2</sup>, demostrando así que existe un descenso de la función renal ligeramente mayor en pacientes con TBC/VIH que reciben TARGA y fármacos antituberculosos, que en el grupo de pacientes con VIH. Razón por la cual el tiempo de disminución de la función renal parecían ser comparables entre los dos grupos de estudio durante el seguimiento ya que podrían estar relacionados con las posibles similitudes en los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la nefrotoxicidad causada por fármacos antituberculosos y antirretrovirales.

Esta diferencia de resultados entre los dos grupos, nos demuestran la toxicidad asociada a medicamentos, como se mencionó anteriormente, algunos antirretrovirales del grupo de los inhibidores nucleosídicos y nucleotídicos de la retrotranscriptasa, en específico el Tenofovir Disoproxil Fumarato, están involucrados en nefropatías asociadas a toxicidad, que se ve aumentada con el uso de otros agente nefrotóxicos, tales como algunos Antituberculosos, siendo los aminoglucósidos los más nefrotóxicos de este tipo de arsenal de medicamentos para estas infecciones oportunistas. Aunque hubo disminución de la función renal, no fue necesario el ajuste posológico en los pacientes del grupo de TBC/VIH; el tratamiento con antituberculosos sigue un régimen y por tanto un tiempo determinado.

Una de las principales preguntas aun no bien definidas en el campo de la medicina es cuando iniciar terapia antiretroviral en los pacientes coinfectados; recientemente en la Conferencia Mundial de SIDA 2008, se presentaron datos de dos cohortes pequeñas de pacientes que mostraron un beneficio importante al iniciar tempranamente el TARGA; observando un incremento en la tasa de cura de TB y una mayor sobrevida en los pacientes que iniciaron terapia TARGA dentro de las dos primeras semanas del tratamiento TB vs. ocho semanas; sin embargo el estudio más grande THRio no encontró diferencias significativas en la sobrevida en los

pacientes que iniciaron TARGA de 60 días, 60 - 180 días o > 180 días de iniciado la terapia TB. Al momento a nivel internacional se han iniciado múltiples estudios de investigación clínica para tratar de obtener la mejor evidencia científica y poder responder a estas importantes preguntas.

Mientras tanto al momento actual el inicio de TARGA por recomendación de expertos, está basado fundamentalmente en la cifra de Linfocitos CD4 que el paciente tenga, debiendo posponer TARGA si el paciente cuenta con CD4 > 350 hasta que termine el tratamiento TB, mientras que si tiene una cifra de CD4 < 200 debe de iniciar TARGA apenas tolere el tratamiento anti TB. <sup>62,63</sup>

Actualmente no se recomienda iniciar ambas terapias simultáneamente, por diferentes razones:

- La posibilidad de observar mayor cantidad de efectos adversos y la dificultad para poder identificarlos de manera correcta.
- La adherencia a ambos regímenes es más complicada por el elevado número de tabletas que los pacientes debieran de recibir y podría estar asociado a un mayor abandono del TARGA.
- La posibilidad de la aparición con mayor frecuencia del síndrome de reconstitución inmune.

Otro punto importante del TARGA es tener en cuenta las interacciones existentes tanto con Rifampicina como con Rifabutin, recordando que todos los inhibidores de proteasa se encuentran contraindicados con el uso simultáneo de Rifampicina, al igual que Nevirapina, un estudio recientemente publicado demostró tener hasta en tres veces más riesgo comparado con Efavirenz en la posibilidad de desarrollar fracaso virológico.<sup>62</sup>

Algunos autores afirman lo siguiente: en un estudio se informó que el 22 % de los pacientes con Tenofovir desarrollaron al menos 2 de las 6 características de disfunción tubular proximal, como hiperaminoaciduria, glucosuria en presencia de normoglucemia e hiperfosfaturia.<sup>22</sup> Tenofovir también puede causar insuficiencia renal. Hay evidencia que sugiere que la nefrotoxicidad de Tenofovir está relacionada con la toxicidad mitocondrial tubular con mitocondrias anormales que se han observado en microscopía electrónica de células tubulares en biopsias renales de pacientes con Tenofovir.<sup>17</sup> Se ha observado necrosis tubular aguda en pacientes que han tenido una biopsia renal después de desarrollar insuficiencia renal aguda relacionada con Tenofovir.<sup>64</sup>

Cuando se desarrolló el Tenofovir, existía la preocupación de que sería nefrotóxico porque otros inhibidores de la transcriptasa inversa de

nucleótidos (Adefovir utilizado para tratar la hepatitis B y el Cidofovir utilizado para tratar las infecciones por el virus del herpes) son nefrotóxicos.<sup>64</sup> Sin embargo, los primeros ensayos clínicos no demostraron ningún exceso de riesgo de eventos adversos renales en participantes que recibieron Tenofovir<sup>65-67</sup>. Sin embargo, estos ensayos clínicos excluyeron a los pacientes con insuficiencia renal y aquellos que toman otros fármacos nefrotóxicos. Informes posteriores de cohortes de tratamiento del VIH mostraron que el Tenofovir se asocia con disminuciones leves en la tasa de filtración glomerular en comparación con los pacientes que toman otros antirretrovirales.<sup>68,69</sup> Más importante aún, una minoría de pacientes con Tenofovir desarrollan insuficiencia renal aguda o crónica. En una revisión de estudios de entornos del mundo desarrollado, se estimó que < 1 % desarrollará insuficiencia renal clínicamente significativa.

Desde el punto de vista epidemiológico, la exposición al TDF parece causar solo una disminución modesta de la función renal, como se observó en nuestro estudio. Según la bibliografía revisada, la nefrotoxicidad asociada al TDF no limita el tratamiento desde una perspectiva de salud pública. Parece, por lo tanto, que el riesgo adicional de insuficiencia renal debido a la administración concomitante de Antituberculosos de primera línea y TDF en un entorno programático de la vida real podría ser menor de lo que se

hubiera esperado teóricamente. Sin embargo, un estudio prospectivo más grande podría ayudar a responder esta pregunta. La principal fortaleza de nuestro estudio fue que se basó en datos de la práctica clínica, lo que refleja el contexto de la vida real del uso de los medicamentos del estudio.

Sin embargo, varios posibles factores de confusión no fueron tomados en cuenta debido a la falta de los datos requeridos. Por ejemplo, no hubo información sobre el uso de otros agentes nefrotóxicos, sobre el cambio de medicamentos antirretrovirales o sobre la etapa inmunológica de la enfermedad del VIH al inicio del tratamiento y más tarde. Además, distinguir entre la toxicidad renal relacionada con ARV y la nefropatía asociada al VIH también fue un desafío. La información sobre la exposición a los medicamentos solo estaba disponible como variables nominales -el uso o no uso de los medicamentos de interés- lo que nos impide estudiar la dosis cuantitativa y el efecto acumulativo de la exposición al fármaco en la función renal. Al ser un estudio retrospectivo y no un ensayo de control aleatorizado, nuestro estudio sufrió las trampas comunes de los estudios observacionales, como el sesgo de selección y la confusión.

## CONCLUSIONES

**PRIMERA.** Se estableció la diferencia de los niveles de Creatinina plasmática en pacientes con VIH y co - infectados TBC/VIH observándose que en el grupo TBC/VIH fueron 7 pacientes (17,50 %) que presentaron creatinina control elevada con respecto al grupo VIH que fueron apenas 2 pacientes (5 %), con un valor  $p = 0,049$ ; se puede apreciar que existe diferencia significativa entre ambos grupos de estudio. Con una fuerza de asociación del 22 %. Se esperaba un aumento ligeramente mayor que en grupo que solamente estaban infectados con VIH, ya que se ve una toxicidad por asociación de medicamentos, aunque se atribuye la nefrotoxicidad al TDF, el asociar otro medicamento nefrotóxico, al parecer aumentaría el riesgo de disfunción renal en algunos pacientes.

**SEGUNDA.** Se describió las características sociodemográficas de los pacientes con VIH y co - infectados TBC/VIH se encontró que hay una diferencia significativa entre el porcentaje de pacientes varones y mujeres.

**TERCERA.** Se determinó los niveles de Creatinina plasmática en los pacientes con VIH Observándose que únicamente 2 pacientes presentaron un incremento en los niveles de creatinina de control con un valor  $p = 0,309$ , se aprecia que no existe diferencia significativa entre un antes y después del esquema de tratamiento en pacientes con VIH. Ni fuerza de asociación.

**CUARTA.** Se determinó los niveles de Creatinina plasmática en los pacientes co - infectados con TBC/VIH Observándose que fueron 7 los pacientes que presentaron niveles elevados de creatinina plasmática control con un valor  $p: 0,014$ ; se aprecia que existe diferencia significativa entre un antes y después del esquema de tratamiento en pacientes con TBC/ VIH. Con una fuerza de asociación del 33 %.

## RECOMENDACIONES

- El seguimiento farmacoterapéutico de estos pacientes debe ser de carácter obligatorio, contar con un ambiente especial para monitorear a estos pacientes será crucial para optimizar el uso de estos medicamentos y así el flujo de información entre todo el personal de Salud involucrado en el programa de TARGA.
- La disponibilidad y responsabilidad del Químico Farmacéutico deberá ser más comprometida para con estos pacientes, ello ira de la mano con un óptimo método de seguimiento y vigilancia para cada tipo de paciente, ya sea con una infección oportunista como el TBC, TBC-MDR, criptococosis meníngea, infección por Pneumocystis carini, etc. Debemos tomar en cuenta la cantidad de medicamentos que toman estos pacientes, condiciona muchas veces a diferentes problemas de salud, entre ellos una insuficiencia renal; para el presente estudio se desconoció el consumo de otros agentes nefrotóxicos además de la medicación habitual para la infección TB/VIH, por lo que un seguimiento más exhaustivo con mayor información de cada paciente, mejorara el nivel de conocimiento por

el Químico Farmacéutico para poder actuar ante tales circunstancias.

- El estudio aún tiene huecos de información, como el daño a nivel celular, se sabe que una variación de los niveles de creatinina, hace pensar ya en una alteración en la función renal, sin embargo, un estudio histológico podría ser de gran ayuda para determinar la gravedad del estado de cada paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med*. 12 de mayo de 2003;163(9):1009-21.
2. Lawn S, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. *Curr Opin HIV AIDS*. julio de 2009;4(4):325–333.
3. Sonnenberg P, Glynn J, Fielding K, Murray J, Godfrey-Faussett P, Shearer S. How soon after infection with HIV does the risk of tuberculosis start to increase? A retrospective cohort study in South African gold miners. *J Infect Dis*. 15 de enero de 2005;191(2):150-8.
4. Havlir D, Getahun H, Sanne I, Nunn P. Opportunities and challenges for HIV care in overlapping HIV and TB epidemics. *JAMA*. 23 de julio de 2008;300(4):423-30.
5. Gutiérrez E, et al. Glomerulopatías asociadas a la infección por VIH una perspectiva española. *Nefrología*. 1 de agosto de 2007;27(4):439-47.

6. Wyatt C, Arons R, Klotman P, Klotman M. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS Lond Engl*. 28 de febrero de 2006;20(4):561-5.
7. Wyatt C, et al. Chronic kidney disease in HIV infection: an urban epidemic. *AIDS Lond Engl*. 1 de octubre de 2007;21(15):2101-3.
8. Mocroft A, et al. Chronic renal failure among HIV-1-infected patients. *AIDS Lond Engl*. 31 de mayo de 2007;21(9):1119-27.
9. Jarrin I, Hernández-Novoa B, Alejos B, Riera M, Navarro G, Bernardino JI, et al. Persistence of novel first-line antiretroviral regimes in a cohort of HIV-positive subjects, CoRIS 2008-2010. *Antivir Ther*. 2013;18(2):161-70.
10. Luzzati R, Giacomazzi D, Franchi F, Barcobello M, Vento S. Life-threatening, multiple hypersensitivity reactions induced by rifampicin in one patient with pulmonary tuberculosis. *South Med J*. agosto de 2007;100(8):854-6.
11. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine (Baltimore)*. noviembre de 1999;78(6):361-9.
12. Ryom L, Mocroft A, Worm S, Kamara D, Reiss P, Ross M, et al. Association between antiretroviral exposure and renal impairment

among HIV-positive persons with normal baseline renal function: the D:A:D study. *J Infect Dis.* 1 de mayo de 2013;207(9):1359-69.

13. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mayo de 2005;45(5):804-17.
14. Jose S, Hamzah L, Campbell L, Hill T, Fisher M, Leen C, et al. Incomplete reversibility of estimated glomerular filtration rate decline following tenofovir disoproxil fumarate exposure. *J Infect Dis.* 1 de agosto de 2014;210(3):363-73.
15. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi A, Deeks S, Grunfeld C, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS Lond Engl.* 24 de abril de 2012;26(7):867-75.
16. Isaakidis P, Varghese B, Mansoor H, Cox H, Lodomirska J, Saranchuk P, et al. Adverse events among HIV/MDR-TB co-infected patients receiving antiretroviral and second line anti-TB treatment in Mumbai, India. *PloS One.* 2012;7(7):e40781.
17. Côté H, Magil A, Harris M, Scarth B, Gadawski I, Wang N, et al. Exploring mitochondrial nephrotoxicity as a potential mechanism of kidney dysfunction among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther.* 2006;11(1):79-86.

18. Pingel M, Vega N. Valoración de la composición corporal, niveles de glucemia y estimación de daño renal en pacientes VIH/SIDA con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento antirretroviral del Hospital de Infectología “Dr. José Rodríguez Maridueña” de la ciudad de Guayaquil en el periodo de octubre 2017- febrero 2018. [Internet]. [Guayaquil - Ecuador]: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; 2018 [citado 24 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.ucsg.edu.ec/handle/3317/10254>
19. Maestro de la Calle G. Estudio comparativo a largo plazo de la función renal en pacientes con infección VIH tratados con tenofovir disoproxil fumarato [Internet] [info:eu-repo/semantics/doctoralThesis]. [Madrid, España]: Universidad Complutense de Madrid; 2016 [citado 24 de noviembre de 2019]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/38465/>
20. Sagwa E, Ruswa N, Mavhunga F, Rennie T, Mengistu A, Mekonen T, et al. Renal function of MDR-TB patients treated with kanamycin regimens or concomitantly with antiretroviral agents. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Tuberc Lung Dis*. 01 de 2017;21(12):1245-50.
21. Verhelst D, Monge M, Meynard J, Fouqueray B, Mougnot B, Girard P, et al. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. diciembre de 2002;40(6):1331-3.

22. Labarga P, Barreiro P, Martin-Carbonero L, Rodriguez-Novoa S, Solera C, Medrano J, et al. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS Lond Engl*. 27 de marzo de 2009;23(6):689-96.
23. Beebe A, Seaworth B, Patil N. Rifampicin-induced nephrotoxicity in a tuberculosis patient. *J Clin Tuberc Mycobact Dis*. noviembre de 2015;24(1):13-5.
24. Domingo P, Knobel H, Gutiérrez F, Barril G, Fulladosa X. Evaluación y tratamiento de la nefropatía en el paciente con infección por VIH-1. Una revisión práctica. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de marzo de 2010;28(3):185-98.
25. Golac M, Sandoval M, Morales J. Comparación entre la depuración de creatinina en orina de 24 horas y la fórmula de Cockcroft - Gault para estimar el filtrado glomerular en mujeres gestantes atendidas en un hospital de Lima. *An Fac Med*. julio de 2016;77(3):257-62.
26. Astuvilca J, Arce Y, Sotelo R, Quispe J, Guillén R, Peralta L, et al. Incidencia y factores asociados con las reacciones adversas del tratamiento antirretroviral inicial en pacientes con VIH. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. julio de 2007;24(3):218-24.
27. Bravo J, Cieza J, Ferrufino J. Nefropatía asociada a VIH. reporte de un caso. *Rev Medica Hered*. enero de 2004;15(1):51-4.

28. Roxana C. Correlación de la filtración glomerular con los modelos de Cockcroft – Gault y MDRD en pacientes con enfermedad renal crónica del Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2010 - 2012 [Internet]. [Tacna - Perú]: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2013 [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/2384>
29. Mamani C. Reacción adversa a fármacos antituberculosos en pacientes diagnosticados de tuberculosis pulmonar en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna 2015 - 2017 [Internet]. [Tacna - Perú]: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2019 [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/3625>
30. Beltrán G. Prevalencia de reacciones adversas a fármacos antituberculosis en los establecimientos de la Dirección Regional de Salud Tacna, enero 2013 – junio 2016 [Internet]. [Tacna - Perú]: Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann; 2017 [citado 25 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://repositorio.unjbg.edu.pe/handle/UNJBG/2319>
31. Kellum J, Lameire N, Aspelin P, Barsoum R, Burdmann E, Goldstein S, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute

- kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 1 de enero de 2012;2(1):1-138.
32. Roe J, Campbell L, Ibrahim F, Hendry B, Post F. HIV care and the incidence of acute renal failure. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 de julio de 2008;47(2):242-9.
  33. Asboe D, Aitken C, Boffito M, Booth C, Cane P, Fakoya A, et al. British HIV Association guidelines for the routine investigation and monitoring of adult HIV-1-infected individuals 2011. *HIV Med.* enero de 2012;13(1):1-44.
  34. Franceschini N, Napravnik S, Eron J, Szczech L, Finn W. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. *Kidney Int.* abril de 2005;67(4):1526-31.
  35. Ibrahim F, Naftalin C, Cheserem E, Roe J, Campbell L, Bansi L, et al. Immunodeficiency and renal impairment are risk factors for HIV-associated acute renal failure. *AIDS Lond Engl.* 10 de septiembre de 2010;24(14):2239-44.
  36. Gupta S, Eustace J, Winston J, Boydston I, Ahuja T, Rodriguez R, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 de junio de 2005;40(11):1559-85.

37. Wever K, van Agtmael M, Carr A. Incomplete reversibility of tenofovir-related renal toxicity in HIV-infected men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. septiembre de 2010;55(1):78-81.
38. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* febrero de 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
39. Choi A, Rodriguez R, Bacchetti P, Bertenthal D, Volberding P, O'Hare A. Racial differences in end-stage renal disease rates in HIV infection versus diabetes. *J Am Soc Nephrol JASN.* noviembre de 2007;18(11):2968-74.
40. Kimmel P, Barisoni L, Kopp J. Pathogenesis and treatment of HIV-associated renal diseases: lessons from clinical and animal studies, molecular pathologic correlations, and genetic investigations. *Ann Intern Med.* 5 de agosto de 2003;139(3):214-26.
41. Trullàs J, Barril G, Cofan F, Moreno A, Cases A, Fernandez M, et al. Prevalence and clinical characteristics of HIV type 1-infected patients receiving dialysis in Spain: results of a Spanish survey in 2006: GESIDA 48/05 study. *AIDS Res Hum Retroviruses.* octubre de 2008;24(10):1229-35.

42. Trullas J, Mocroft A, Cofan F, Tourret J, Moreno A, Bagnis C, et al. Dialysis and renal transplantation in HIV-infected patients: a European survey. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 15 de diciembre de 2010;55(5):582-9.
43. Ryom L, Kirk O, Lundgren J, Reiss P, Pedersen C, De Wit S, et al. Advanced chronic kidney disease, end-stage renal disease and renal death among HIV-positive individuals in Europe. *HIV Med.* septiembre de 2013;14(8):503-8.
44. Wyatt C, Klotman P. HIV-1 and HIV-Associated Nephropathy 25 Years Later. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* julio de 2007;2 Suppl 1:S20-24.
45. Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro A, Feldman H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 5 de mayo de 2009;150(9):604-12.
46. Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. 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.* 16 de marzo de 1999;130(6):461-70.
47. Inker L, Wyatt C, Creamer R, Hellinger J, Hotta M, Leppo M, et al. Performance of Creatinine and Cystatin C GFR Estimating Equations

in an HIV-positive population on Antiretrovirals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de noviembre de 2012;61(3):302-9.

48. Ibrahim F, Hamzah L, Jones R, Nitsch D, Sabin C, Post F, et al. Comparison of CKD-EPI and MDRD to estimate baseline renal function in HIV-positive patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* junio de 2012;27(6):2291-7.
49. Stevens L, Schmid C, Greene T, Zhang Y, Beck G, Froissart M, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* septiembre de 2010;56(3):486-95.
50. Myers G, Miller W, Coresh J, Fleming J, Greenberg N, Greene T. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem.* enero de 2006;52(1):5-18.
51. Levey A, Coresh J, Greene T, Marsh J, Stevens L, Kusek J, et al. Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem.* abril de 2007;53(4):766-72.

52. Molecular C de función renal de la SE de QC y patología, Gràcia S, Montañés R, Morales L, Díez M, Jiménez J, et al. Estado actual de la implementación de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en los laboratorios españoles. *Nefrología*. 1 de julio de 2012;32(4):508-16.
53. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
54. Stevens L, Nolin TD, Richardson M, Feldman H, Lewis J, Rodby R, et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. julio de 2009;54(1):33-42.
55. Inker L, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. noviembre de 2011;20(6):631-9.
56. Gagneux A, Mariat C, Delanaye P. Cystatin C in HIV-infected patients: promising but not yet ready for prime time. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. abril de 2012;27(4):1305-13.
57. Delanaye P, Mariat C, Cavalier E, Maillard N, Krzesinski J, White C. Trimethoprim, creatinine and creatinine-based equations. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(3):c187-193; discussion c193-194.

58. German P, Liu H, Szwarcberg J, Hepner M, Andrews J, Kearney B. Effect of cobicistat on glomerular filtration rate in subjects with normal and impaired renal function. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 1 de septiembre de 2012;61(1):32-40.
59. Kuritzkes D. Preventing and managing antiretroviral drug resistance. *AIDS Patient Care STDs*. mayo de 2004;18(5):259-73.
60. Dennen P, Douglas I, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med*. enero de 2010;38(1):261-75.
61. Kellum J. Acute kidney injury. *Crit Care Med*. abril de 2008;36(4 Suppl):S141-145.
62. Lennox J. Global HIV/AIDS Medicine. *Emerg Infect Dis*. junio de 2008;14(6):1006-7.
63. Domínguez A, del Arco A, Canueto J, Rivero A, Kindelán J, Creagh R, et al. Guía de práctica clínica de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) sobre el tratamiento de la tuberculosis. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 1 de octubre de 2007;25(8):519-34.
64. Gitman M, Hirschwerk D, Baskin C, Singhal P. Tenofovir-induced kidney injury. *Expert Opin Drug Saf*. marzo de 2007;6(2):155-64.

65. Schooley R, Ruane P, Myers R, Beall G, Lampiris H, Study 902 Team, et al. Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomized, double-blind study. *AIDS Lond Engl*. 14 de junio de 2002;16(9):1257-63.
66. Gallant J, Staszewski S, Pozniak A, DeJesus E, Suleiman J, 903 Study Group, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*. 14 de julio de 2004;292(2):191-201.
67. Gallant J, DeJesus E, Arribas J, Pozniak A, Gazzard B, Study 934 Group, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 19 de enero de 2006;354(3):251-60.
68. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 5 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15791522>
69. Winston A, Amin J, Mallon P, Marriott D, Carr A, Cooper D. Minor changes in calculated creatinine clearance and anion-gap are associated with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy - Winston - 2006 - HIV Medicine - Wiley Online Library [Internet]. Wiley Online Library. [citado 5 de diciembre de 2019].

Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1468-1293.2006.00349.x>

## ANEXO 1. MATRIZ DE CONSISTENCIA

### Comparación de los niveles de creatinina plasmática en pacientes con VIH y co – infectados TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019

Formulación de problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Metodología de la Investigación	Técnicas, instrumentos de recolección y análisis de datos
<b>Problema Principal</b>	<b>Objetivo General</b>	<b>Hipótesis General</b>	<b>Variable X</b>	<b>Tipo de Investigación</b>	<b>Técnica</b>
¿Cuál es la diferencia de los niveles de creatinina plasmática en pacientes con VIH y co-infectados con TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019?	Establecer la diferencia de los niveles de creatinina plasmática en pacientes con VIH y co-infectados TBC/VIH tratados en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, de enero de 2005 a abril de 2019.	Existe diferencia significativa entre los niveles de Creatinina plasmática en pacientes con VIH y co-infectados TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, de enero de 2005 a abril de 2019.	<b>Niveles de Creatinina plasmática</b> Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina.	-Según su intervención del investigador: <i>Observacional</i> -Según su planificación de la toma de datos: <i>Retrospectivo</i> -Según el número de ocasiones en que mide las variables de estudio: <i>Transversal</i> -Según el número de variables: <i>Análítico</i>	
<b>Problema Específicos</b>	<b>Objetivo Específicos</b>	<b>Hipótesis Específicas</b>	<i>Dimensiones</i>	<b>Nivel de Investigación</b>	<b>Instrumentos</b>
¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con VIH y co-infectados TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019?	Describir las características sociodemográficas de los pacientes con VIH y co-infectados TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019.	Las características sociodemográficas de los pacientes con VIH y co-infectados TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna están ubicadas en parámetros promedio.	-Niveles de creatinina plasmática en pacientes con VIH -Niveles de creatinina plasmática en pacientes con TBC/VIH	El nivel de la investigación es Relacional, porque actúa sobre más de dos variables, de las cuales se miden el grado de relación	
				<b>Diseño de Investigación</b>	
				El diseño de la investigación es Epidemiológico, descriptivo, transversal ya que se estudiarían eventos adversos a la salud.	La recolección de datos serán a través de la revisión de Historias clínicas, se tomarán los datos de los niveles de creatinina plasmática, se empleará el programa estadístico IBM SPSS v.21 y el asesoramiento de un estadista para la elaboración de Tablas, gráficos y los cálculos correspondientes.

Formulación de problema	Objetivos	Hipótesis	Variables	Metodología de la Investigación	Técnicas, instrumentos de recolección y análisis de datos
¿Cuáles son los niveles de creatinina plasmática en los pacientes con VIH tratados en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019?	Determinar los niveles de Creatinina plasmática en los pacientes con VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019.	Los niveles de Creatinina plasmática en los pacientes con VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna se mantienen en la media.	<b>Variable Y</b>	<b>Población</b>	<b>Procesamiento/Análisis</b> Para el procesamiento de los datos recolectados se empleó el programa IBM SPSS v.21 utilizando tablas descriptivas bivariadas comparando dos grupos de estudio. Para ver si existe diferencia estadística significativa entre estos grupos se aplicó la prueba estadística Chi cuadrado de Homogeneidad. Se aplicó la prueba de McNemar para decidir si puede o no aceptarse que determinado "tratamiento" induce un cambio en la respuesta dicotómica o dicotomizada de los elementos sometidos al mismo, aplicándolo "antes-después" del tratamiento. Para la demostración de la hipótesis se utilizó la Prueba T Students para muestras relacionadas antes y después del tratamiento farmacológico.
			<b>Características sociodemográficas de los pacientes con VIH y TBC/VIH</b> Es el resultado de la revisión de los datos recolectados de cada paciente a estudiar	Constituida por pacientes clínicamente diagnosticados con VIH en tratamiento (entre hombres y mujeres) de edad que fluctúan entre los 18 y 70 años de edad, durante el periodo enero 2005 a abril 2019 reportados y registrados en el programa de TARGA en un total de 374 personas.	
¿Cuáles son los niveles de creatinina plasmática en los pacientes co-infectados con TBC/VIH tratados en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019?	Determinar los niveles de Creatinina plasmática en los pacientes co-infectados con TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2005 al 2019.	Los niveles de Creatinina plasmática en los pacientes co-infectados con TBC/VIH tratados en el hospital Hipólito Unanue de Tacna están elevados.	<i>Dimensiones</i>	<b>Muestra</b>	
			Edad y sexo de los pacientes a estudiar	Se empleara una "Muestra a Conveniencia", y estarán formados por 40 pacientes con TBC/VIH co-infectados y se apareo con 40 pacientes VIH sin TBC a razón de 1:1; empleando en total una muestra de 80 pacientes.	

## ANEXO 2. FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS						
<b>PACIENTE 1</b>		<b>EDAD</b>				<b>SEXO</b>
	<b>TBC</b>		<b>ESQUEMA DE TRATAMIENTO</b>			
			<b>TIEMPO DE TRATAMIENTO</b>			
			<b>MEDIDAS DE FUNCION RENAL</b>		<b>CREATININA PLASMATICA</b>	
					<b>CONTROL</b>	
	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>UREA PLASMATICA</b>		<b>BASAL</b>	
					<b>CONTROL</b>	
	<b>ARV</b>		<b>ESQUEMA DE TRATAMIENTO</b>			
			<b>TIEMPO DE TRATAMIENTO</b>			
			<b>MEDIDAS DE FUNCION RENAL</b>		<b>CREATININA PLASMATICA</b>	
					<b>CONTROL</b>	
<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>UREA PLASMATICA</b>		<b>BASAL</b>		
				<b>CONTROL</b>		