

UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

PREVALENCIA DE NEFROTOXICIDAD ASOCIADA A Tenofovir/Lamivudina/
Dolutegravir (TDF/3TC/DTG) EN PACIENTES VIH POSITIVOS CON TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL

INFORME FINAL de Tesis

Presentado por

Emilié Anibeth Marroquín Zavala

Estudiante de la carrera de Química Farmacéutica

Guatemala Enero de 2023

Contenido

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	5
3. ANTECEDENTES	6
3.1 Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)	6
3.1.1 Epidemiología	6
3.1.2 Agente causal	6
3.1.3 Estructura	7
3.1.4 Etapas de la enfermedad	7
3.1.5 Estadios.....	8
3.2 Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en Guatemala	8
3.3 Tratamiento antirretroviral.....	9
3.3 Antirretrovirales del esquema TDF/3TC/DTG	12
3.3.1 Tenofovir.....	12
3.3.2 Lamivudina	13
3.3.3 Dolutegravir	13
3.4 Evaluación de la función renal	14
3.5 Nefrotoxicidad asociada a Tenofovir disoproxil fumarato	15
3.5.1 Estudios sobre nefrotoxicidad asociada a Tenofovir disoproxil fumarato en Latinoamérica	17
3.6 Seguimiento farmacoterapeutico del tratamiento antirretroviral.....	18
4. JUSTIFICACIÓN	20
5. OBJETIVOS	21
5.1 Objetivo General	21
6. MATERIALES Y MÉTODOS	21
7. RESULTADOS	25
8. DISCUSION	29
9. CONCLUSIONES	33
10. RECOMENDACIONES	34
11. REFERENCIAS	35

1. RESUMEN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una infección crónica, de mucha incidencia en la actualidad, y en Guatemala de acuerdo al Sistema de Vigilancia de VIH del Departamento de Epidemiología, en el año 2019 se reportó un total de 1,303 casos de VIH. Esta patología al ser una infección crónica, debe de ser tratamiento de por vida y a pesar de su perfil de seguridad, diversos fármacos antirretrovirales han demostrado potencial nefrotóxico, en la mayoría de los casos reportados los fármacos implicados en la toxicidad renal son los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos (ITIAN) y en particular el Tenofovir disoproxil fumarato (TDF). Debido a esto se realizó un estudio descriptivo transversal retrospectivo en pacientes de la cohorte de la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt, con un muestreo de tipo no probabilístico, del cual se calculó el intervalo de confianza del 95% para la estimación de una proporción poblacional.

Con este estudio se pretendió medir la prevalencia de nefrotoxicidad asociada a Tenofovir/Lamivudina/ Dolutegravir (TDF/3TC/DTG) en pacientes VIH positivos con terapia antirretroviral que asisten a la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt Guatemala, así mismo identificar la asociación entre el desarrollo de nefrotoxicidad y comorbilidades en pacientes que reciben este esquema antirretroviral y la relación entre el desarrollo de nefrotoxicidad y la duración del tratamiento. Se relacionó la asociación del desarrollo de nefrotoxicidad y factores de riesgo tales como cargas virales elevadas y conteo de CD4 bajos al momento del diagnóstico de infección por VIH en pacientes que tienen tratamiento con Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir.

En base a los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 727 pacientes, de los cuales se recogieron los datos disponibles en los expedientes de los pacientes bajo el tratamiento con TDF/3TC/DTG, donde se obtuvieron los datos demográficos (edad, sexo,), carga viral del VIH, recuento de CD4 al momento del diagnóstico de VIH; valores de creatinina basales y al momento del análisis, datos de co-morbilidades (diabetes, hipertensión arterial). Estos datos se almacenaron en una ficha técnica.

Se utilizó la fórmula CKD-EPI, para calcular las tasas de filtrado antes del inicio del tratamiento con TDF/3TC/DTG y al momento del estudio en octubre 2022. Los datos serán procesados en el software de STATA 12, y se llevó a cabo un Análisis de Supervivencia para el esquema estudiado.

Utilizando como punto de corte para definir la nefrotoxicidad se utilizó un valor de tasa de filtrado glomerular menor a 60 mL/min. De los 727 pacientes analizados, 71 de ellos presentaron nefrotoxicidad asociada al tratamiento. Del total de los pacientes 67 tenían como comorbilidad la diabetes mellitus tipo 2 y 29 Hipertensión arterial. Con respecto al estado inmunológico basal del paciente, 362 pacientes al momento de su diagnóstico presentaban CD4 por arriba de 200 mm³, y 365 por arriba de los 200 mm³, así mismo la

carga viral al momento del diagnóstico en 55 pacientes se encontraba por abajo de 1000 copias/mL y 672 pacientes tenían cargas virales mayores a este valor

La prevalencia de nefrotoxicidad asociada al uso del esquema antirretroviral Tenofovir/Lamivudina/ Dolutegravir (TDF/3TC/DTG) en los pacientes de la UAI “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” fue de un 10.8%, así mismo se identificó una asociación entre la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y el desarrollo de nefrotoxicidad en los pacientes que reciben este esquema de tratamiento. Se identificó que no hay relación entre la duración del tratamiento con Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir y la aparición de nefrotoxicidad, ni entre el conteo de CD4 basales al momento del diagnóstico y el desarrollo de nefrotoxicidad. Otros factores de riesgo identificados para el desarrollo de nefrotoxicidad en pacientes que tienen tratamiento con Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir fueron el sexo femenino, y la edad avanzada y Cargas virales superiores a 1000 copias/mL al momento del diagnóstico.

Todos los pacientes presentaron una disminución en las tasas de filtrado glomerular utilizando el tratamiento, ya que el promedio de las tasas de filtrado glomerular (TFG) antes de iniciar con el tratamiento TDF/3TC/DTG fue de 110.312 mL/min y al momento de la recolección de datos en octubre del 2022 el promedio de TFG descendió a 87.02 mL/min.

2. INTRODUCCIÓN

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), es una enfermedad infecciosa crónica de gran importancia a nivel mundial en la actualidad. Según el informe de las Naciones Unidas de 2015, se estima que a nivel mundial existen alrededor de 36,9 millones de personas infectadas por el VIH, constituyendo una de las principales causas de muerte a nivel global en los últimos 23 años (Juega, 2017). Asimismo, el desarrollo de enfermedad renal, tanto crónica como aguda, es un factor de morbilidad ampliamente establecido y con potencial conexión con otras patologías coexistentes, como la infección por VIH (Álvarez, 2013). Una de las causas del desarrollo de alteraciones renales en los pacientes VIH positivos se debe al uso de fármacos antirretrovirales, el que más ha evidenciado un potencial nefrotóxico es el Tenofovir disoproxil fumarato (TDF). El Tenofovir disoproxil fumarato es un fármaco antirretroviral de la familia de los inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa utilizado en el tratamiento de pacientes con infección por VIH. Diversos estudios han demostrado que este fármaco causa nefrotoxicidad provocando una elevación de la creatinina sérica, disminuyendo la tasa de filtrado glomerular (Gupta, 2008), a pesar de esto, el mecanismo de la alteración de la función renal no es totalmente comprendido, sin embargo, la hipótesis más ampliamente aceptada asocia el desarrollo de una necrosis tubular aguda debido a una toxicidad dirigida específicamente a las mitocondrias de la célula tubular proximal (Gorliz, et al., 2014).

El presente estudio pretendió identificar la prevalencia de nefrotoxicidad asociada al esquema de tratamiento antirretroviral basado en Tenofovir disoproxil fumarato/Lamivudina/Dolutegravir, en pacientes de la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt Guatemala comprendido del año 2018 al 2022.

3. ANTECEDENTES

3.1 Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

3.1.1 Epidemiología

En la actualidad, la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y la fase final de la enfermedad, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), es uno de los problemas principales de Salud Pública a nivel mundial. Se determinó como una pandemia a finales del siglo XX. Esta infección constituye en la actualidad una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial (Codina, Martín & Ibarra, 2013). El Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el VIH/SIDA (ONUSIDA) ha estimado que, desde el inicio de la pandemia, más de 60 millones de personas se han infectado por el VIH, de las cuales aproximadamente un tercio han fallecido.

ONUSIDA estimó que en 2021 38,4 millones de personas vivían con la infección por VIH, y 1,5 millones de personas contrajeron la infección por el VIH durante el 2021. Así mismo 650.000 personas murieron de enfermedades relacionadas con el sida en 2021 (ONUSIDA, 2021). También se determinó que de los 38.4 millones de personas que vivían con VIH, aproximadamente 28,7 millones de personas tenían acceso a la terapia antirretroviral en 2021 (ONUSIDA, 2021).

3.1.2 Agente causal

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), fue aislado por primera vez en 1983, es el agente causal del Síndrome de la Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), que representa la expresión clínica final de la infección. La característica más importante de esta infección es la destrucción del sistema inmune, especialmente los linfocitos T CD4. Se conocen 2 tipos de virus: VIH-1 y VIH-2, siendo VIH-1 el responsable de la epidemia en occidente (Codina, Martín & Ibarra, 2013).

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pertenece a la familia de los retrovirus, y a la subfamilia de los lentivirus, esto le confiere una serie de características específicas que son responsables de la compleja patogenia de la infección por el VIH:

- Gran diversidad genética (virus ARN) y genoma muy complejo (lentivirus).
- En su ciclo vital hay 2 fases: virión infectante (ARN) y provirus (ADN). Esta fase intermedia de integración en el genoma huésped le permite prolongados periodos asintomáticos (latencia), a pesar de una viremia persistente.
- Se replica mediante un mecanismo inverso al habitual en los virus ARN. El papel fundamental lo juega una enzima llamada transcriptasa inversa (TI).
- Sus células huésped son los linfocitos CD4+, macrófagos, células nerviosas de la microglía y células dendríticas residentes en mucosas (células de Langerhans). (Codina, Martín & Ibarra, 2013).

3.1.3 Estructura

La estructura del virus de inmunodeficiencia humana se conforma de:

- *Envoltura externa*: capa lipídica que contiene 72 prolongaciones glucoproteicas (gp120 y gp41) que juegan un papel fundamental en la unión con la célula huésped.
- *Nucleocápside*: proteínas y ácido nucleico estructurados de fuera a dentro como una matriz (p17), y un "core", el cual conforma una cápside cónica (p24) en cuyo interior se encuentra el genoma viral. Este genoma consiste en 2 cadenas idénticas de ARN unidas por la p7.
- *Proteínas con función enzimática*: Estas proteínas son esenciales para el ciclo de replicación del virus, t son la transcriptasa inversa, integrasa, y proteasa. Así mismo estas proteínas conforman las dianas terapéuticas del tratamiento antirretroviral. (Chacón, Aguado, García, et Al., 2017).

La estructura viral a su vez está codificada por un genoma muy complejo del que se conocen 3 genes estructurales: "gag" responsable de la matriz y cápside, "pol" que corresponde a la codificación de las enzimas, "env" que condifica la envoltura viral y 6 reguladores (vif, vpr, vpu, tat, rev, nef) de otras funciones entre las que destacan la infectividad y liberación de viriones. (Chacón, Aguado, García, et Al., 2017).

3.1.4 Etapas de la enfermedad

En la evolución de la infección por VIH se distinguen las siguientes etapas:

- Primoinfección*: Tras la entrada en el organismo, el virus se disemina a través de los órganos linfoides y del sistema nervioso. En esta fase, específicamente en el periodo ventana (de 4- 12 semanas), no es posible detectar anticuerpos específicos frente al VIH, pero sí existe una actividad citotóxica. Una característica de la primoinfección son los niveles de viremia visiblemente más altos, en comparación de las otras etapas (carga viral elevada) (Codina, Martín & Ibarra, 2013).
- Fase crónica asintomática*: La viremia o carga viral inicia a la disminución, en comparación con la primoinfección, pero el virus continúa replicándose, sobretodo en tejido linfoide, el cual se consitiuye como uno de los reservorios de la infección. Los niveles de CD4+ se mantienen relativamente estables, pero van descendiendo paulatinamente. Esta fase es asintomática, con o sin adenopatías, plaquetopenia o mínimos transtornos neurológicos (Codina, Martín & Ibarra, 2013).
- Fase avanzada o sida*: Esta etapa se es caracterizada por la aparición de infecciones oportunistas y síntomas constitucionales, los niveles de CD4+ en una cantidad menor de 200/ μ l y el aumento de la carga viral. El promedio de progresión a esta fase SIDA es de 10 años, alrededor del 20% progresan a sida en menos de 5 años y un 10% no habrá progresado a los 20 años (progresores lentos) (Codina, Martín & Ibarra, 2013).

3.1.5 Estadios

Un punto importante con respecto a la infección por el VIH es clasificar el estadio de la enfermedad. El sistema de clasificación más utilizado es la revisión de 1993 de la CDC (Center Disease Control) que establece lo siguiente:

- La categoría clínica A: corresponde a pacientes asintomáticos con o sin linfadenopatías generalizadas persistentes (LGP) (Codina, Martín & Ibarra, 2013).
- La categoría B se aplica a pacientes que presenten síntomas de enfermedades no pertenecientes a la categoría C, pero relacionadas con la infección por VIH (Codina, Martín & Ibarra, 2013).
- La categoría C incluye pacientes que presenten las patologías incluidas en las enfermedades diagnósticas de sida (Codina, Martín & Ibarra, 2013).
- La numeración se correlaciona con el conteo de linfocitos T CD4, siendo 1 para conteo mayor o igual a 500µl, 2 para conteo de 200 a 449 µl y 3 para CD4 menor a 199µl (Codina, Martín & Ibarra, 2013).

3.2 Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en Guatemala

La vigilancia epidemiológica de VIH/SIDA en Guatemala, se inició desde el año 1984, al inicio esta vigilancia se limitada únicamente a la identificación de casos en la etapa avanzada, y posteriormente en 2004, se implementó mejoras en el sistema de vigilancia ampliando a otros aspectos de comportamiento, tales como la confección con *Mycobacterium Tuberculosis*, el acceso a tratamiento antirretroviral, embarazadas, medición del gasto y monitoreo de la mortalidad (UNAIDS 2019).

En Guatemala, desde 1984 a diciembre del 2019 se han reportado un total de 37,556 casos acumulados de VIH y VIH avanzado a nivel país. De estos el 61% corresponde a sexo masculino mayores de 15 años de edad, el 34% son mujeres mayores de 15 años de edad y el 5% con niños menores de 15 años de edad. Desde el inicio de la vigilancia del VIH en el país, la incidencia de casos ha aumentado, manteniendo la proporción de mayor contagio en el sexo femenino que en el masculino, en edades mayor a 15 años, sin embargo, a partir del 2008 se ha observado una tendencia a la disminución de reportes positivos notificados (UNAIDS 2019).

Según los reportes del Sistema de Vigilancia de VIH del Departamento de Epidemiología, en Guatemala durante el año 2019 se presentaron un total de 1,303 casos de VIH y VIH avanzado. Del total de casos el 77% (1,006) son masculinos y el 23% (297) son femeninos. Con una razón de 3:1, ya que por cada 3 hombres VIH positivo hay 1 mujer. Con respecto al estadio de la infección, el 71% (931) corresponden a casos de VIH y el 29% (372) se encuentran en un VIH avanzado. El Sistema de Vigilancia del VIH en Guatemala utiliza como criterios de clasificación basados en preguntas sobre la presencia o ausencia clínica de ciertas enfermedades asociadas más frecuentes al momento de notificar el caso (tuberculosis, diarrea, candidiasis, neumonías recurrentes, síndrome de desgaste, etc.) (UNAIDS 2019).

Durante el año 2019, en Guatemala un total de 2,141 personas iniciaron terapia antirretroviral (TAR), de los cuales, el 72% son hombres mayores de 15 años, el 26% son mujeres mayores de 15 años y el 2% son niños menores de 15 años de edad. Del total de los pacientes iniciados en el TAR, el 72% (15,044/20,923) tienen una carga viral suprimida (UNAIDS 2019).

Para el año 2021 en Guatemala se ha presentado una disminución en la detección de casos del 30% con respecto al año anterior, esto como producto de la Pandemia de COVID-19, de estos casos los grupos de edad de 20 a 44 años notifican la mayor cantidad de casos (MSPAS, 2021).

3.3 Tratamiento antirretroviral

La aparición de fármacos para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se dio en 1987, seis años después de la aparición de los primeros casos de SIDA, con la aprobación del uso clínico de zidovudina (ZDV) para el tratamiento de la infección por el VIH. Posterior a este primer fármaco antirretroviral (FARV) le siguieron otros inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) que fueron usados primero solamente como monoterapia y más tarde en combinaciones (Lozano y Domingo, 2011). Sin embargo, ambas estrategias terapéuticas fueron un fracaso por la capacidad rápida del virus a desarrollar mutaciones de resistencia frente a los fármacos, fue hasta el año 1996 cuando se combinó un inhibidor de la proteasa (IP) a una pareja de ITIAN, estrategia terapéutica que logró de forma eficaz y duradera la supresión de la replicación del VIH, por este motivo a las combinaciones de fármacos antirretrovirales se les denominó como “tratamiento antirretroviral de gran eficacia” (TARGA). Luego de la aparición del TARGA se ha evidenciado, una elevada proporción de pacientes infectados por el VIH tienen una calidad de vida y una funcionalidad socio-familiar y laboral prácticamente normales, a pesar de los beneficios el tratamiento antirretroviral es incapaz de erradicar la infección por el VIH, ya que éste se mantiene latente en diversos reservorios celulares, causando la evasión tanto la respuesta inmunitaria como la acción de los fármacos. Esta característica del VIH es de gran relevancia clínica, ya que produce la necesidad de mantener el tratamiento antirretroviral de por vida (Lozano y Domingo, 2011).

El tratamiento antirretroviral (TAR) actual tiene como objetivo suprimir la replicación del viral tanto y durante el mayor tiempo que sea posible. El estándar actual de atención es usar al menos tres medicamentos a la vez a lo largo del tratamiento (Departamento de Salud y Servicios Humanos, 2016). Los ensayos clínicos aleatorizados INSIGHT START y TEMPRANO ANRS 12136, ambos del 2015, demostraron un beneficio clínico evidente al iniciar el TAR sin importar la cantidad basal de linfocitos T CD4+, por lo cual el estándar de atención actual de forma mundial es proporcionar TAR a todas las personas infectadas, siempre que sea posible (Organización Mundial de la Salud, 2015).

Se ha demostrado que un esquema terapéutico para pacientes “naive” (sin tratamiento antirretroviral previo), que consiste en un fármaco no nucleósido junto con dos NRTI es tan efectivo como un régimen que contiene un nucleósido adicional (Shafer et al., 2003).

En pacientes infectados con virus resistentes se pueden usar combinaciones de cuatro o más fármacos, pero se debe de tomar en cuenta la toxicidad y la dificultad o conveniencia del paciente para tomarlos.

3.2.1 Fracaso Terapéutico:

El fracaso de un régimen de tratamiento antirretroviral, es definido como el aumento persistente en las concentraciones plasmáticas de RNA viral, en un paciente con concentraciones virales previas indetectables, a pesar del tratamiento continuo con ese régimen (Goodman y Hillman, 2018).

3.2.2 Familias de fármacos antirretrovirales

- Inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa

La DNA polimerasa dependiente de RNA, una enzima viral, también llamada transcriptasa inversa, convierte el RNA viral en DNA proviral, que luego se incorpora en un cromosoma de la célula huésped. Los fármacos inhibidores disponibles de esta enzima son análogos que pueden ser tanto nucleósidos o nucleótidos como inhibidores no nucleósidos (Goodman & Hillman, 2018). Los NRTI evitan la infección de nuevas células, pero no eliminan el virus de las células ya infectadas. Todos los fármacos de esta familia tienen son análogos nucleósidos que requieren una trifosforilación en el 5'-hidroxilo para ejercer actividad, sin embargo, el Tenofovir es la única excepción, debido a que es un análogo de nucleótido monofosfato, por lo que requiere solamente de dos fosfatos adicionales para adquirir actividad completa (Goodman & Hillman, 2018). Estos compuestos tienen la actividad de suprimir la replicación viral del VIH-1 como el VIH-2, y varios tienen amplia actividad contra otros retrovirus humanos y animales (Goodman & Hillman, 2018).

La gran mayoría de estos fármacos presentan una toxicidad que es selectiva, ya que esta radica en su capacidad para inhibir la transcriptasa inversa viral, pero sin afectar las polimerasas de DNA de la célula huésped. A pesar que los fármacos trifosforilados intracelulares poseen una afinidad baja por la polimerasa de DNA α y la polimerasa β humana, si existen algunos que inhiben la polimerasa del DNA γ humana, la cual es una enzima mitocondrial, produciendo así toxicidades bastante comunes para esta familia farmacológica, principalmente anemia, granulocitopenia, miopatía, neuropatía periférica y pancreatitis. (Lee et al., 2003). La acidosis láctica con o sin hepatomegalia y esteatosis hepática es una complicación rara pero potencialmente mortal observada con la estavudina, la zidovudina y la didanosina. La emtricitabina, la lamivudina y el tenofovir poseen una baja afinidad por la polimerasa de DNA γ y carecen, casi en su totalidad de toxicidad mitocondrial (Goodman & Hillman, 2018).

Estos fármacos representan un pilar importante en los esquemas actuales de TAR, ya que casi todos los pacientes que comienzan el tratamiento antirretroviral lo hacen con al menos un agente de esta clase.

- Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Los fármacos de este grupo tienen como sitio blanco a una depresión hidrofóbica que se encuentra en la subunidad p66 de la transcriptasa inversa del virus, específicamente del

VIH-1, esta depresión se encuentra distante del sitio activo, por lo que son inhibidores no competitivos. La unión de estos fármacos con el bolsillo hidrofóbico induce a un cambio de conformación en la estructura tridimensional de la enzima, reduciendo así su actividad (de Bethune, 2010).

Los cinco NNRTI aprobados son nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina y delavirdina, y todos son eliminados por metabolismo hepático. El efavirenz, la etravirina y la nevirapina actúan como inductores de moderada potencia para las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, incluido el CYP3A4, y la delavirdina es principalmente un inhibidor de CYP3A4, por lo que esta familia de antirretrovirales es importante estar alerta con las interacciones farmacológicas (Goodman y Hillman, 2018).

Estos fármacos tienen la cualidad de ser potentes y con una efectividad alta, sin embargo, se deben de asociar con otros antirretrovirales activos para evitar la resistencia. La adición tanto de efavirenz como nevirapina en combinación con otros fármacos antirretrovirales ha evidenciado una supresión viral favorable a largo plazo junto con un aumento del recuento de linfocitos T CD4+ (Goodman y Hillman, 2018).

Con respecto a los efectos adversos, fueron reportadas la aparición de erupciones frecuentemente con todos los NNRTI, principalmente dentro de las 4 primeras semanas de tratamiento. Han sido notificados muy pocos casos de DRESS potencialmente mortal o síndrome de Stevens-Johnson con nevirapina, efavirenz, rilpivirina y etravirina, (Goodman y Hillman, 2018).

- *Inhibidores de la proteasa del VIH*

Los fármacos inhibidores de la proteasa (IP) del VIH son sustancias químicas similares a los péptidos que inhiben competitivamente la acción de la aspartil proteasa del virus. Esta proteasa es un homodímero que consiste en dos monómeros de 99 aminoácidos; cada monómero posee un residuo de ácido aspártico que es esencial para la catálisis. El sitio de escisión preferido para esta enzima es el lado N-terminal de los residuos prolínicos, especialmente entre fenilalanina y prolina. Los IP no inhiben significativamente las aspartil proteasas humanas, ya que estas están conformadas por sólo una cadena polipeptídica (Wensing et al., 2010).

Son principalmente metabolizados por la vía oxidativa hepática, en su mayoría por la CYP3A4, por esta característica farmacocinética, al igual que los no análogos, los IP de VIH aprobados tienen importantes interacciones farmacológicas. La mayoría de estos fármacos son inhibidores del CYP3A4, aunque su capacidad de inhibición varía mucho, siendo el ritonavir el más potente. Actualmente, es una práctica común utilizar un IP con una dosis baja de ritonavir o cobicistat para maximizar el efecto de los otros fármacos, produciendo como resultado una biodisponibilidad oral mejorada y una t_{1/2} de eliminación prolongada, permitiendo reducir la dosis del fármaco y la frecuencia de dosificación al tiempo que aumenta las concentraciones sistémicas. Las combinaciones de atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir con ritonavir o cobicistat con atazanavir o darunavir están aprobadas para administración una vez al día (Goodman y Hillman, 2018).

- *Inhibidores de integrasa*

La integración del cromosoma es una característica vital del ciclo de vida del VIH y permite que el DNA del virus permanezca en el núcleo de la célula huésped por un periodo prolongado de inactividad o latencia (Goodman y Hillman, 2018). Debido no es conocido que el DNA humano se someta a la escisión/reintegración, se hace un punto diana excelente para la acción antiviral sin producir efectos tóxicos a la célula humana. Los inhibidores de la integrasa del virus de inmunodeficiencia previenen la formación de enlaces covalentes entre el DNA del huésped y DNA del virus. En ensayos clínicos, se ha demostrado que esta familia de fármacos produce una disminución más rápida de la carga viral en el plasma durante los primeros 3-4 meses de tratamiento en comparación con otros agentes antirretrovirales y generalmente son mejor tolerados que los agentes de comparación (Hicks y Gulick, 2009).

- *Inhibidores de entrada*

Los dos medicamentos que han sido aprobados para su uso clínico en esta clase, son enfuvirtida y maraviroc, los cuales tienen diferentes mecanismos de acción. La enfuvirtida inhibe la fusión de las membranas virales y celulares mediadas por la acción de la gp41 y CD4, mientras que el maraviroc es un antagonista del receptor de quimiocinas y se une al receptor CCR5 de la célula huésped para bloquear la unión de gp120 viral (Tilton y Doms, 2010).

3.3 Antirretrovirales del esquema TDF/3TC/DTG

3.3.1 Tenofovir

El tenofovir es un derivado de 5'-AMP, el cual no posee un anillo completo de ribosa; actualmente es el único análogo de nucleótido comercializado para el tratamiento de la infección por VIH. El tenofovir se encuentra disponible en forma de disoproxil (TDF) o alafenamida (TAF), que mejoran sustancialmente la absorción oral. El tenofovir tiene actividad tanto contra el VIH-1 como el VIH-2 y el HBV. El TDF está aprobado por la FDA para tratar la infección por VIH en adultos y niños que sean mayores de 2 años junto con otros fármacos antirretrovirales. También ha sido aprobado para utilizarse como profilaxis pre exposición al VIH junto con la emtricitabina (Goodman y Hillman, 2018).

El profármaco oral de tenofovir, TAF, está aprobado por la FDA para el tratamiento del VIH y el HBV. Este fármaco presenta ventajas sobre TDF, las cuales incluyen dosis más bajas y menos toxicidad renal y ósea (Sax et al., 2015); actualmente está disponible en coformulación con elvitegravir, cobicistat y emtricitabina; rilpivirina y emtricitabina; o emtricitabina (Goodman y Hillman, 2018).

El tenofovir disoproxilo se hidroliza de forma rápida a tenofovir, por acción de las cinasas celulares es fosforilado a su metabolito activo, el tenofovir difosfato, el cual es un trifosfato (Cihlar y Ray, 2010). El mecanismo del tenofovir alafenamida oral es similar, pero circula en gran medida como el profármaco no intervenido, el cual es absorbido en las células y luego se convierte en el nucleótido original; al comparar el TAF con TDF se observa que

las concentraciones circulantes de tenofovir alafenamida, las cuales pueden contribuir a la toxicidad renal, son mucho menores que las producidas por el profármaco TDF (Goodman y Hillman, 2018).

El tenofovir, tiene alta afinidad por la transcriptasa reversa viral, sin embargo, tiene baja afinidad por la polimerasa α de DNA, la polimerasa β y la polimerasa γ humana, por lo que manifiesta una toxicidad selectiva. El tenofovir generalmente es bien tolerado, con pocos síntomas significativos informados a excepción de producir eventualmente flatulencia. Han sido reportados algunos episodios de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, por lo que el fármaco debe ser utilizado con precaución en pacientes con enfermedad renal preexistente. El uso de TDF se asocia con pequeñas disminuciones en el aclaramiento de creatinina después de meses de tratamiento en algunos pacientes (Cihlar y Ray, 2010).

3.3.2 Lamivudina

La lamivudina pertenece a la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósido. Este fármaco es un análogo de la citidina, con actividad contra el VIH-1, el VIH-2 y el HBV. La Lamivudina en la clínica ha demostrado su eficacia al ser usado en combinación con otros fármacos antirretrovirales tanto en pacientes naive, como en pacientes con experiencia y ha sido comúnmente usado en los esquemas de TARGA, debido a su seguridad, conveniencia y eficacia (Cihlar y Ray, 2010).

Este fármaco ingresa a las células por medio de la difusión pasiva y es fosforilado de forma secuencial hasta llegar a lamivudina 5'-trifosfato, el cual es el anabolito activo. Al igual que el tenofovir, la lamivudina posee baja afinidad por las polimerasas de DNA humanas, lo que explica su baja toxicidad para el huésped. La resistencia de alto nivel a lamivudina se produce con sustituciones de un único aminoácido, M184V o M184I (Kuritzkes, 2011).

La lamivudina es excretada por la orina, sin cambios; se recomienda ajuste de la dosis para pacientes con un aclaramiento de creatinina de menos de 50 mL/min. La lamivudina atraviesa libremente la placenta hacia la circulación fetal (Goodman y Hillman, 2018). La lamivudina posee baja toxicidad, y es de los ARV mejor tolerados, sin embargo, si han sido reportados dolor de cabeza y náuseas, pero al usar dosis más elevadas de las recomendadas. La pancreatitis ha sido reportada en pacientes pediátricos (Goodman y Hillman, 2018)

3.3.3 Dolutegravir

El Dolutegravir (DTG), fármaco perteneciente a la familia de inhibidores de integresa, ejerce su efecto antirretroviral al bloquear la actividad catalítica de la integrasa del VIH-1 y VIH-2, por lo que impide la integración del DNA viral en el cromosoma del huésped. El dolutegravir posee la capacidad de retener la actividad contra los virus resistentes a los agentes antirretrovirales de otras clases y también tiene la ventaja de mantenerse activo contra algunos virus que son resistentes al raltegravir o al elvitegravir, ambos fármacos de la misma familia (Goodman y Hillman, 2018).

Las concentraciones máximas de dolutegravir ocurren 3-4 h después de la administración oral, lo que puede hacerse sin tener en cuenta la comida concurrente. El fármaco está unido

al 99% de proteína en plasma humano; la vida media de eliminación plasmática es de unas 12 h. Al igual que el raltegravir, el dolutegravir es eliminado principalmente por UGT1A1. Los sujetos con genotipos de metabolismo lento UGT1A1 tenían una depuración 32% menor de dolutegravir y un AUC 46% más alta, aunque esto no se cree que tenga significación clínica (Osterholzer y Goldman, 2014).

Como los otros inhibidores de la integrasa del VIH, el dolutegravir presenta baja toxicidad, y en general es bien tolerado. Las reacciones de hipersensibilidad, como la erupción cutánea y la disfunción orgánica, se han notificado con en menos del 1% de los receptores, sin embargo, debido a que el dolutegravir tiene la capacidad de inhibir el transportador de cationes orgánicos renales OCT2, causa pequeños aumentos en la creatinina sérica (0.1-0.2 mg/dL), los cuales son constantes durante el tratamiento, pero son de inmediato reversibles una vez que se suspende el medicamento. Por esta misma capacidad para inhibir el transportador OCT2 interacciona con la metformina, requiriendo aumento de la dosis de este fármaco. El DTG es susceptible a disminuciones en las concentraciones plasmáticas causadas por inductores de enzimas metabolizadoras de fármacos, por lo cual se necesita un aumento de dosis, de 50 mg una vez al día a 50 mg dos veces al día para contrarrestar este efecto (Dooley et al., 2013). De igual manera, que, con los otros inhibidores de la integrasa, el dolutegravir debe tomarse 2 horas antes o 6 horas después de los antiácidos o laxantes que contienen cationes, sucralfato o suplementos orales que contienen Fe^{2+} o Ca^{2+} (Osterholzer y Goldman, 2014).

3.4 Evaluación de la función renal

Una de los indicadores más utilizados de la función renal es la tasa de filtración glomerular (TFG), y se define como el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman, normalmente es medida en mililitros por minuto (mL/min). La estadificación de la enfermedad renal crónica se basa en las categorías de TFG, así como en la albuminuria y la causa de la enfermedad renal (Soliz, et Al., 2017).

La creatinina sérica es un proviene de la metabolización del músculo, como producto del proceso y un además de esto es un indicador importante de la función renal (Recinos, 2014). Diversos estudios han concluido que existe menor error al predecir el filtrado glomerular a partir de ecuaciones que incluyen la creatinina plasmática comparándolo al error producido al medir el aclaramiento de creatinina, no solamente debido a los errores en la recogida de la muestra sino también por las variaciones diarias en el filtrado glomerular y en la excreción de creatinina (Soliz, et Al., 2017).

Se han desarrollado varias fórmulas, con la finalidad de estimar el aclaramiento de creatinina a partir de la concentración de la creatinina en el plasma sanguíneo, tomando como la variable independiente el inverso de la creatinina plasmática, con mayor peso para calcular el filtrado glomerular (FG) (Recinos, 2014). Son más utilizadas, la fórmula de Cockcroft y Gault, la cual sobrestima el filtrado glomerular en los valores bajos y presenta gran dispersión de los datos, y la del estudio MDRD "Modification of Diet in Renal Disease", la cual es ampliamente recomendada actualmente por la Sociedad Española de Nefrología,

ya tiene mayor precisión para estimar el FG, en función del método analítico utilizado en la determinación de creatinina. Sin embargo, esta fórmula posee una serie de limitaciones derivadas al estudio en el que fue desarrollado, ya que este fue realizado en personas con enfermedad renal crónica, por lo que actualmente las guías internacionales KDIGO recomiendan su sustitución por la ecuación CKD-EPI (Matsushita, et Al., 2012).

El grupo CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) en 2009, publico una ecuación para estimar el FG, la cual fue desarrollada a partir de una población de 8 254 individuos, esta fórmula incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza, con distintas versiones en función de la etnia, el sexo y el valor de la creatinina. Esta fórmula, es asociada a una mejor clasificación pronostica con respecto a MDRD-IDMS al comparar mortalidad global, episodios cardiovasculares y enfermedad renal terminal. Asimismo, concluyen que CKD-EPI clasifica menos individuos con ERC y categoriza de forma más fiable el riesgo de mortalidad y de ERC terminal que la ecuación MDRD-IDMS en un amplio rango de poblaciones (Levey, et. Al, 2007).

3.5 Nefrotoxicidad asociada a Tenofovir disoproxil fumarato

El Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) posee estructuras similares a moléculas ampliamente reconocidas como nefrotóxicas con importante relevancia clínica (adefovir y cidofovir), por lo cual surgió la inquietud de que compartiera estos efectos secundarios (Maestro, 2014). Luego de la aprobación de comercialización, por agencias reguladoras en el 2000, se realizó un estudio de cohortes post-comercialización de TDF con más de 10.000 pacientes que avalaba un adecuado perfil de seguridad en la práctica clínica, sin embargo, se identificaron incrementos de creatinina de $\geq 0,5$ ó 2 mg/dL en 2,2% y 0,6% de los pacientes (Katlama, et al., 2007). El mecanismo de nefrotoxicidad asociado a TDF no está bien dilucidado, sin embargo, la hipótesis más aceptada establece que la alteración en la función renal se asocia a una toxicidad mitocondrial, debido a la inhibición del ADN polimerasa, lo que conlleva una disminución del ADN mitocondrial (ADNmt). Esta toxicidad mitocondrial se ha descrito para cidofovir y adefovir, y debido a la similitud estructural del TDF con estos análogos de nucleótidos, se especula que también el TDF podría ejercer este tipo de daño celular (Cihlar T. et al, 2001; Kahn J. et al., 1999). Estudios realizados por Côté HC. et al., 2006; Herlitz L. et al. 2010; Kohler et al., 2009; Lebrecht D. et al., 2009 han demostrado que TDF causa disminución del ADNmt, anomalías estructurales y depleción de las mitocondrias.

El primer caso de nefropatía asociada a TDF fue descrito en el año 2002 y a partir de esa notificación ha sido amplia la investigación que relaciona el uso del TDF con la aparición de disfunción tubular, incluyendo su forma más crónica como Síndrome de Falconi (Gupta, 2008), con o sin deterioro del filtrado glomerular. Debido a esto las guías norteamericanas recomiendan suspender TDF en presencia de una tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 mL/min/1,73m² y con un descenso $> 25\%$ respecto al basal, especialmente en presencia de signos de afectación tubular.

A partir de la primera notificación de nefrotoxicidad asociada al uso de Tenofovir en las terapias antirretrovirales, cada vez son más los estudios y análisis de casos que evidencian

el daño renal en pacientes que han iniciado tratamiento antirretroviral con una tasa e filtrado glomerular normal, pero han estado expuestos de forma prolongada a TDF. En estos estudios, los pacientes con nefrotoxicidad tenían, con frecuencia, algún factor de riesgo previo, recibían medicación nefrotóxica o estaban en un esquema de tratamiento antirretroviral juntamente con didanosina o inhibidores de la proteasa. (Calza L. et al., 2013; Fux et al., 2007; Goicoechea M. et al., 2008; Peyrere H. et al., 2004; Zaidan M. et al., 2013; Zimmerman AE. et al., 2006).

Durante el periodo de 2010 a 2013 se han publicado varios estudios, de los cuales se han obtenido resultados que muestran una toxicidad renal asociada al uso de TDF, la cual es concentración-dependiente, e incrementada por otros fármacos nefrotóxicos (Ezinga M. et al., 2012; Calcagno A., et al., 2013, Giacomet V. et al., 2013; Poizot-Martin I. et al., 2013; Rodríguez-Nóvoa S., et al., 2010;) por lo que la administración de TDF junto con otros fármacos que producen una disminución en la tasa de filtrado glomerular o que compiten por proteínas de transporte a nivel renal, puede causar un aumento de las concentraciones plasmáticas de TDF, incrementando así el riesgo de toxicidad a nivel renal.

Juega, F. (2017) realizó un estudio en la Universidad Autónoma de Barcelona, con un total de 1.596 pacientes de etnia caucásica VIH positivos, de los cuales un 76,4% eran varones, con una edad media de 45 años, y con un promedio de 14 años desde el diagnóstico de la infección por VIH, de los cuales el 76,5% se encontraba con carga viral indetectable. Esta cohorte había recibido tratamiento antirretroviral, con Tenofovir desde el año 2008. Un total 79 de estos pacientes mostraron signos de enfermedad renal, con una tasa de filtrado glomerular < 60 ml/min, calculado con la formula MDRD, fue del 4,9% del total, con un filtrado glomerular estimado (FGe) promedio de 49,09 ml / min / 1,73 m². Según los estadios de ERC: Estadio 3 (FGe ≤ 60 -30 ml / min) 91,1%; Estadio 4 (FGe < 30 - 15 ml / min) 5,1%; Estadio 5 (FGe < 15 ml / min) 3,8%. Los 79 pacientes presentaron prevalencia importante de dislipemia (62,8%), hipertensión (26,9%), diabetes mellitus (15,4%) y tabaquismo (44,9%). Recibieron tratamiento previo y actualmente se encuentran bajo tratamiento con TDF (73,4%). Al realizar la comparación con la cohorte control, en los pacientes que desarrollaron enfermedad renal se mostró que presentaban mayor incidencia en variables tales como mayor de 50 años, mayores niveles de triglicéridos y fibrinógeno en sangre; niveles más bajos de albumina y hemoglobina; mayor porcentaje de CD4 < 200 células/ L; no hubo diferencias significativas entre el porcentaje de pacientes que habían recibido tratamiento previo o actual con TDF ni en la prevalencia de infección con los virus de hepatitis C o B. Se observó una mayor proporción de trastornos metabólicos en el grupo de insuficiencia renal.

Dominguez & Cuesta (2016) en su estudio realizado en la Universidad Complutense de Madrid, tomaron una población total de 128 pacientes, de estos, 70 tenían un tratamiento con Tenofovir (54,7%) y 58 (45,3%) pertenecían al grupo control. Durante el tiempo del estudio, un total de 10 pacientes nefrotoxicidad. Todos ellos pertenecían al grupo que recibió TDF, y ninguno al grupo control. El tiempo promedio transcurrido desde el inicio de TDF hasta la aparición de la nefrotoxicidad fue de $4,9 \pm 2,3$ años. Se compararon las características basales de los pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad con el grupo control, tales como edad, sexo, co infecciones, diabetes mellitus, hipertensión arterial, otros

medicamentos nefrotóxicos. Se identificó una mayor prevalencia de hipertensión arterial (30%), infección por virus de la hepatitis B (50%). Comparados con el resto de la muestra, estos pacientes recibieron como base del tratamiento dos fármacos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, y como fármaco asociado un inhibidor no nucleósidos de la transcriptasa inversa o un inhibidor de proteasa sin diferencias entre grupos. Sólo se hallaron diferencias significativas en cuanto al uso de Lamivudina, donde el solamente el 40% de los pacientes con nefrotoxicidad estaban utilizando Tenofovir y Lamivudina (Maestro, 2016).

La prevalencia de nefrotoxicidad entre los pacientes VIH positivos que utilizan un esquema de terapia antirretroviral con TDF, se estima que se encuentra en un 1-2%, según los datos derivados de estudios clínicos en distintas cohortes de pacientes VIH (Cassetti I. et al., 2007; Gallant JE. et al., 2008; Izzedine H. et al., 2007; Post FA. et al., 2010; Pozniak AL. Et al., 2006).

3.5.1 Estudios sobre nefrotoxicidad asociada a Tenofovir disoproxil fumarato en Latinoamérica

Santamaría, G. (2013) realizó un estudio de evaluación de la correlación del aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas y las ecuaciones predictivas de tasa de filtrado en la clínica del VIH del Hospital Dr. Enrique Garcés del Ecuador, en el periodo del 2011 a 2012, donde evaluo a los pacientes que tenían dentro de su esquema antirretroviral TDF, tomando como muestra a población adulta de 21 a 60 años, la mayoría de sexo masculino en proporción 2:1, sin embargo no existió correlación entre la depuración de creatinina en pacientes que utilizaban TDF y los que no.

Rodríguez, J., Pimiento, C., Montoya, M., et al., 2021, reportaron el caso clínico de un paciente de sexo masculino de 27 años de edad en Cartagena Colombia, al cual se llegó al diagnóstico final de nefropatía secundaria a la ingesta de tenofovir y atazanavir, de forma concomitante. Este paciente fue diagnosticado con infección por VIH en el 2015, y ha sido tratado con tenofovir, ritonavir, atazanavir y emtricitabina, desde hace 5 meses, y previamente con tenofovir fumarato, efavirenz y emtricitabina.

Romero, C. (2018) en su tesis de posgrado titulada “Daño tubular en pacientes infectados por VIH bajo régimen terapéutico basado en Tenofovir” realizado en el Instituto Mexicano del Seguro Social se encontró que la prevalencia de daño tubular en pacientes con infección por VIH con tratamiento antirretroviral que contenía TDF fue de 0.9%, en relación a proteinuria tubular. Se comparó la TFG al inicio del tratamiento con TDF y luego de utilizarlo por 8 años, la RM de la prevalencia, fue de 1.66 IC 95 % (0.65-4.26.), con tendencia al riesgo; por lo que se concluyó que un paciente con más de 8 años utilizando Tenofovir disoproxil fumarato tiene un riesgo de deterioro de la tasa de filtrado glomerular del 66 %.

- Guatemala

Morales, J. (2014) Realizó su tesis de grado “Efecto sobre la función renal basal a los 12 y 24 meses en pacientes VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral con Tenofovir, Lopinavir/Ritonavir” n total de 857 pacientes, el sexo masculino presentó un porcentaje

mayor (63%) respecto a un (37%) del sexo femenino. La media de las edades para los pacientes estuvo comprendida entre los 26 a 45 años Según los datos recolectados en la clínica de Infectología del Hospital Roosevelt la utilización de Tenofovir en los diferentes esquemas de terapia antirretroviral altamente activa no tiene relación estadísticamente significativa con la tasa de filtración glomerular y los niveles de creatinina de los pacientes VIH/SIDA, por lo que la exposición a dicho medicamento no representó un riesgo de daño renal en el seguimiento hasta los 24 meses. La edad, la utilización de tratamiento antirretroviral y la carga viral basal pueden considerarse factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones en la tasa de filtración glomerular de pacientes VIH/SIDA ya que presentaron diferencias estadísticamente significativas ($P=.003$, $P=.029$, $P=.006$) con relación a otras variables.

Recinos, L. (2014) en la tesis de grado “Enfermedad renal en pacientes tratados con Tenofovir en el Hospital Roosevelt, Guatemala”. Se estudió a 399 pacientes VIH positivos, 63% fueron de sexo masculino y 37% de sexo femenino en un rango de edad de 15 a 71 años. Se observó que la elevación de la creatinina sérica de los pacientes que tenían esquema de tratamiento con Tenofovir fue de 0.3% a los 6 y 12 meses de tratamiento, mientras que la incidencia de disminución de la TFG de los pacientes después de utilizar Tenofovir fue mayor después de los 6 meses de tratamiento (2.9%) que los 12 meses de tratamiento (1.4%). También se observó que los pacientes que presentaron disminución de la TFG a los 6 meses de tratamiento con Tenofovir tenían una carga viral basal mayor a 50,000 copias/ml.

3.6 Seguimiento farmacoterapeutico del tratamiento antirretroviral

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha contribuido a controlar el desarrollo de la enfermedad por VIH/SIDA y mejorar la calidad de vida de los individuos infectados, reduciendo su morbilidad y mortalidad (Valderrama, 2016). Sin embargo, la eficacia de la terapia depende directamente de la correcta adherencia al tratamiento ARV. La poca o incorrecta adherencia provoca la aparición de mutaciones del VIH dando como resultado virus resistentes a los fármacos antirretrovirales (Rendon y Cerrato, 2017). Existen varios factores que influyen en la falta de adherencia, los relacionados al paciente tales como edad, escolaridad, factores psicológicos y socioeconómicos, a los medicamentos, tales como esquemas de dosificación, efectos adversos del ARV y polifarmacia, y al grado de conocimiento de la enfermedad y del tratamiento. Existe evidencia que señala a los efectos adversos causados por los anti-retrovirales como la principal causa de falta de adherencia al tratamiento (Rendón y Cerrato, 2017).

Vizcarra, E. y Nuñez, R. (2015) en su investigación de tesis doctoral han señalado que el 96% de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral presentan toxicidad o infectividad debido a por lo menos un medicamento ARV. La identificación, prevención y manejo de los problemas relacionados con los medicamentos se considera un aspecto de importancia en la obtención de los objetivos terapéuticos, por lo que se evidencia la necesidad de realizar un seguimiento fármaco-terapéutico en pacientes que reciban TARGA, permitiendo identificar de forma temprana los problemas farmacológicos surgidos

del tratamiento, permitiendo caracterizarlos y manejarlos adecuadamente para optimizar su terapia farmacológica (Rendón y Cerrato, 2017).

Romero, R. (2010) En su tesis doctoral “Seguimiento Farmacoterapéutico de pacientes VIH: Efecto sobre la adherencia y respuesta virológica”, realizó un estudio prospectivo, aleatorizado y comparativo de seguimiento farmacoterapéutico a pacientes adultos con infección por VIH y TARGA, en un periodo de 7 meses. Los pacientes que aceptaron participar en el estudio fueron 337, a los cuales se les brindó seguimiento farmacoterapéutico. Durante el seguimiento se identificó que las principales causas de incumplimiento al tratamiento fueron por reacciones negativas relacionados con el medicamento, en su mayoría relacionadas con seguridad y administración inadecuada del fármaco, se destacó la inseguridad no cuantitativa con un 30%. Al finalizar el estudio se obtuvo que los pacientes que tenían el seguimiento farmacoterapéutico mejoraron su adherencia en un 89.5% con respecto al inicio del estudio, y en comparación con el grupo control que no recibían el seguimiento la adherencia al tratamiento fue de un 93.8%.

Rendón, A. y Cerrato, D. (2018) en su investigación titulada “Beneficios de la implementación de un programa de seguimiento fármaco-terapéutico a pacientes VIH positivo atendidos en el Instituto Nacional Cardiopulmonar”: Realizaron la evaluación del impacto clínico de la intervención farmacéutica, en un programa de seguimiento farmacoterapéutico, principalmente con respecto a la mejora de la adherencia, en los parámetros virológicos e inmunológicos y en el manejo de los resultados negativos asociados a la medicación en pacientes con infección por VIH y utilizando TARGA que atienden el Servicio de Atención Integral del Instituto Nacional Cardiopulmonar. En el estudio participaron 31 pacientes adultos, y al comparar las medias de los porcentajes de adherencia entre el grupo con seguimiento farmacoterapéutico y el grupo control se observaron diferencias significativas ($p < 0.05$, IC95%), lo que mostró el impacto positivo del programa de seguimiento farmacoterapéutico sobre la adherencia a la terapia, además este permitió la identificación de los resultados negativos asociados a la medicación, el cual fue de un 81% de efectividad, el 17 % de seguridad y 2% de necesidad. La intervención farmacéutica realizada con mayor frecuencia fue la educación al paciente para incrementar la adherencia al tratamiento (80%).

4. JUSTIFICACIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una infección crónica, de bastante incidencia en la actualidad. Según el informe de Naciones Unidas de 2015, se estima que a nivel mundial existen alrededor de 36,9 millones de personas que presentan infección por el VIH (Juega, 2017). En Guatemala de acuerdo al Sistema de Vigilancia de VIH del Departamento de Epidemiología perteneciente al Ministerio de Salud y Asistencia Social, desde el año 1984 a diciembre del 2019 se han notificado un total de 37,556 casos acumulados de VIH y VIH avanzado (MSPAS, 2019) Esta patología, por ser una infección crónica, el paciente debe de estar bajo tratamiento de por vida y a pesar de su perfil de seguridad, diversos fármacos antirretrovirales han demostrado potencial nefrotóxico, en la mayoría de los casos reportados los fármacos implicados en la toxicidad renal son los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) y en particular el Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), el cual puede provocar alteración funcional de proteínas transportadoras de las células epiteliales del túbulo proximal, resultando en daño mitocondrial celular y toxicidad (Laparra, et al., 2010).

En la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt Guatemala, el tratamiento con TDF/3TC/DTG consiste en un esquema antirretroviral de primera línea, por lo que determinar la seguridad de este esquema es de suma importancia, debido a que el Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) es una molécula que en el contexto actual constituye un elemento importante en la mayoría de tratamientos para la infección por VIH. Varios autores concluyen que la nefrotoxicidad por este fármaco se observa con mayor frecuencia a largo plazo, en el uso continuo de TDF (Ezinga M. et al., 2012; Calcagno A., et al., 2013, Giacomet V. et al., 2013; Poizot-Martin I. et al., 2013).

La realización de este estudio retrospectivo transversal descriptivo permitió estimar la prevalencia de nefrotoxicidad asociada al esquema de fármacos antirretrovirales Tenofovir Disoproxil fumarato/ Lamivudina/ Dolutegravir, el cual es actualmente el esquema más empleado en la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt Guatemala, mayormente atribuible al uso de TDF, así como evaluar los posibles factores de riesgo relacionados con su aparición.

5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Medir la prevalencia de nefrotoxicidad asociada a Tenofovir/Lamivudina/ Dolutegravir (TDF/3TC/DTG) en pacientes VIH positivos con terapia antirretroviral que asisten a la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt Guatemala.

5.2 Objetivos Específicos

- a. Identificar la asociación entre el desarrollo de nefrotoxicidad y comorbilidades en pacientes que reciben terapia ARV con Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir
- b. Identificar la relación entre el desarrollo de nefrotoxicidad y la duración del tratamiento con Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir
- c. Relacionar la asociación del desarrollo de nefrotoxicidad y factores de riesgo tales como cargas virales elevadas y conteo de CD4 bajos al momento del diagnóstico de infección por VIH en pacientes que tienen tratamiento con Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

- *Universo:* Pacientes VIH positivos que asisten a la clínica de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt Guatemala, que han recibido tratamiento antirretroviral.
- *Población:* Pacientes VIH positivos que asisten a la clínica de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt Guatemala, que han recibido tratamiento antirretroviral con tenofovir disoproxil fumarato/lamivudina/ dolutegravir (TDF/3TC/DTG) y actualmente.
- *Muestra:* Pacientes VIH positivos que asisten a la clínica de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt Guatemala, comprendido en los años del 2018 al año en curso, que han recibido tratamiento antirretroviral con tenofovir disoproxil fumarato/lamivudina/ dolutegravir (TDF/3TC/DTG), los cuales hayan presentado alteración en la función renal.
- Criterios de inclusión:
 - a. Pacientes mayores de edad
 - b. Pacientes activos de la Unidad de Atención integral de VIH “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt de Guatemala bajo tratamiento con TDF/3TC/DTG
- Criterios de exclusión:
 - a. Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad renal
 - b. Pacientes que utilicen otro medicamento nefrotóxico

- c. Pacientes en abandono de tratamiento
 - d. Pacientes fallecidos
- Definición de variables
- a. **Variable independiente:** Uso de terapia antirretroviral con Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir
 - b. **Variable dependiente:** Función renal, se considera como alteración de la función renal a los valores registrados por arriba de los valores normales de las variables a comparar como la creatinina y una disminución de la tasa de filtración glomerular.
- Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE Y ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR/UNIDAD DE MEDIDA
Conteo de CD4	Recuento de linfocitos T cooperadores que expresan en su superficie glicoproteína CD4	Se obtendrá del expediente	- Cuantitativa - de razón	Células por mililitro
Carga viral	Estimación de la cantidad de partículas virales en la sangre	Se obtendrá del expediente	- Cuantitativa - de razón	Copia por mililitro
Tiempo de tratamiento con TDF/3TC/DTG	Tiempo de utilización del esquema hasta la fecha	Se obtendrá de la base de datos de farmacia	- Cuantitativa - de razón	Años, meses
Co-Morbilidades	Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en una persona	Se obtendrá del expediente	- Cualitativa - Nominal	Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial, Enfermedades cardiacas
Tasa de filtrado Glomerular	Es el volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman. Medida de la función renal.	Fórmula de CKD-EPI $FGe = 141 \times \min \left(\frac{Crs}{\kappa}, 1 \right) \times \max \left(\frac{Crs}{\kappa}, 1 \right) \times 0,209 \times 0,993^{edad} \times 1,018$ [si mujer] $\times 1,159$ [si raza negra] Donde: <ul style="list-style-type: none"> - Crs es creatinina sérica (mg/dl) - κ es 0,7 para mujeres y 0,9 para varones - α es -0,329 para mujeres y -0,411 para varones 	- Cuantitativa - De razón	Hombres: 97 - 137 ml/min Mujeres 88 - 128 ml/min

MÉTODOS

- **Diseño del estudio:** Descriptivo transversal retrospectivo, con un muestreo de tipo no probabilístico, del cual se calculó el intervalo de confianza del 95% para la estimación de una proporción poblacional.
- **Procedimiento:**
 - a. Fase I Identificación de pacientes: En base a los criterios de inclusión y exclusión se identificó a los pacientes con esquema de ARV de TDF/3TC/DTG, realizando un muestreo no probabilístico.
 - b. Fase II Recogida de datos: En base a la muestra se recogió los datos disponibles en los expedientes de los pacientes bajo el tratamiento con TDF/3TC/DTG, donde se obtuvo los datos demográficos (edad, sexo, etnia), carga viral del VIH, recuento de CD4; valores de creatinina, datos de co-morbilidades (diabetes, hipertensión arterial, enfermedades cardíacas). Dichos datos se almacenaron en una ficha técnica.
 - c. Fase II Calculo de la tasa de filtrado glomerular: Utilizando la fórmula CKD-EPI, se realizó el cálculo de la tasa de filtrado
 - d. Fase III Ingreso de datos a Microsoft Excel: Se procedió a ordenar la información según el esquema de terapia antirretroviral y tabulación de los datos.
 - e. Fase IV: Aplicación de métodos estadísticos

6.1 Cálculo del tamaño de muestra:

Para el cálculo del tamaño de muestra se eligió la fórmula de la estimación de una proporción poblacional con ajuste por población finita:

$$n = \frac{N * Z^2 * p * q}{d^2 * (N + 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde

N = Tamaño poblacional (6330)

Z_{α}^2 = Valor estandarizado z, para un nivel de confianza del 95% (1.96²)

p = Proporción del evento de interés 5%, evento poco frecuente (0.05)

q = Complemento de la proporción del evento de interés que se obtiene restando de 1 el valor de la proporción del evento (1-0.05 = 0.95)

d^2 = Error de muestreo del 3 (0.03²)

$$197 = \frac{6330 * 1.96^2 * 0.05 * 0.95}{0.03^2 * (6330 + 1) + 1.96^2 * 0.05 * 0.95}$$

n = *Tamaño mínimo de muestra (197 pacientes)*

La muestra se seleccionó de forma probabilística seleccionando a todos los pacientes que cumplían criterios de selección. Se evaluó una cantidad mayor al tamaño mínimo calculado dada la disponibilidad de pacientes y con el fin de aumentar la validez del estudio (200 pacientes).

6.2 Plan de procesamiento de datos

Los datos fueron procesados en el software de STATA 16.1. Se realizó una codificación de variables categóricas para optimizar su procesamiento. Se hizo un control de calidad del 10% de los datos, comparando la información de las boletas con los datos ingresados a la hoja electrónica.

6.3 Análisis de datos

El análisis descriptivo consistió en el cálculo de frecuencias y porcentajes para variables categóricas y media y desviación estándar o mediana y cuartiles para variables numéricas.

Se llevó a cabo un Análisis de Regresión logística para las variables que podrían ser predictoras de la disminución de la Tasa de Filtración Glomerular. En este análisis se calculó el OR, el nivel de significancia (p-value) y el Intervalo de Confianza de los OR calculados.

7. RESULTADOS

En el estudio se evaluaron 727 datos pacientes pertenecientes a la cohorte de la Unidad de Atención Integral del VIH e infecciones crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt que utilizan de forma activa el esquema antirretroviral TDF/3TC/DTG, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales 219 eran de sexo femenino, lo que corresponde al 30.12% y 507 masculino con un 69.88%. El promedio de edades para los pacientes masculinos fue de 45.76 años y para los femeninos de 42.17 años.

Tabla No.1 *Tabla de resumen*

Variable	
Sexo	
Femenino	219 (30.12%)
Masculino	507 (69.88%)
Edad (años)	
\bar{x} femenino	42.17
\bar{x} masculino	45.76
TFG post TDF/3TC/DTG (mL/min)	
> 60	656(90.23%)
< 60	71(9.76%)
Comorbilidades	
DMII	67(69.79%)
HTA	29(30.20%)
Estado inmunológico basal	
Linfocitos T CD4 (mm³)	
≤200	365(50.20%)
≥200	362(49.79%)
Carga Viral (copias/mL)	
≤1000	55(7.56%)
≥ 1000	672(92.43%)
Tiempo de uso (meses)	
\bar{x} Tiempo de uso	23.54

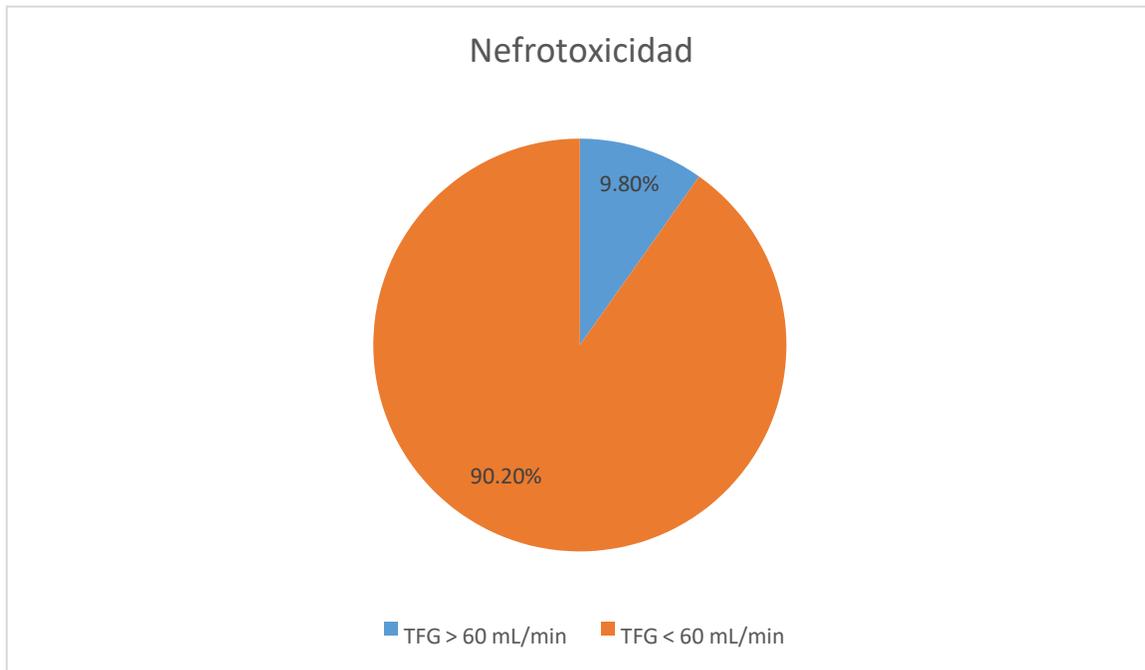
TFG: Tasa de filtrado glomerular; TDF/3TC/DTG: tratamiento ARV con Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir; DMII Diabetes Mellitus tipo II; HTA: Hipertensión arterial, \bar{x} promedio
Fuente: Datos obtenidos en el estudio realizado, UAI "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

La tasa de filtrado glomerular se calculó con la ecuación CKD-EPI, utilizando como criterio de nefrotoxicidad valores de TFG menores a 60 mL/min. De estos 656 conservaron la TFG por arriba de 60 mL/min y 71 disminuyó por debajo de este valor, lo que corresponde al 90.23% y 9.76% respectivamente.

Del total de los pacientes 67 tenían como comorbilidad la diabetes mellitus tipo 2, y 29 Hipertensión arterial. Con respecto al estado inmunológico basal del paciente, 362 pacientes al momento de su diagnóstico presentaban CD4 por arriba de 200 mm³, y 365

por arriba de los 200 mm³, así mismo la carga viral al momento del diagnóstico en 55 pacientes se encontraba por abajo de 1000 copias/mL y 672 pacientes tenían cargas virales mayores a este valor. El promedio del tiempo de uso del esquema antirretroviral estudiado fue de 23.64 meses.

Grafica No.1 Prevalencia de nefrotoxicidad asociada a TDF/3TC/DTG

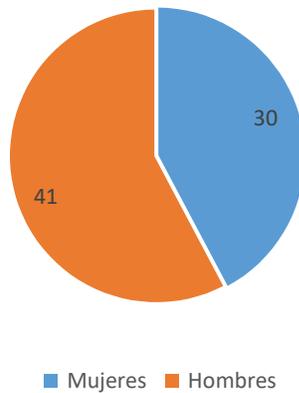


Fuente: Datos obtenidos en el estudio realizado, UAI "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

De los 727 paciente analizados, 71 presentaron nefrotoxicidad asociada al uso del TDF/3TC/DTG, lo que representa una prevalencia del 9.8%. Esta nefrotoxicidad fue definida como un descenso de la tasa de filtrado glomerular por debajo de 60 mL/min utilizando la formula CKD-EPI.

Grafica No.2 Casos de nefrotoxicidad asociada a TDF/3TC/DTG por genero

Casos de nefrotoxicidad asociada a TDF/3TC/DTG por genero

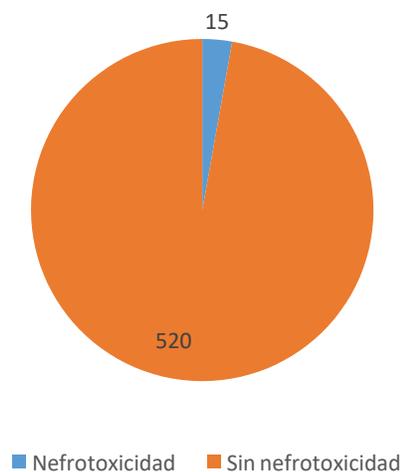


Fuente: Datos obtenidos en el estudio realizado, UAI "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

Del total de 71 casos de nefrotoxicidad asociada a los fármacos antirretrovirales, 30 casos fueron del sexo femenino, y 41 del sexo masculino, lo que corresponde a un 43.2% y 56.8% respectivamente.

Grafica No.2 TFG basal mayor a 100 mL/min vs Nefrotoxicidad asociada al TDF/3TC/DTG

TFG basal mayor a 100 mL/min vs Nefrotoxicidad



Fuente: Datos obtenidos en el estudio realizado, UAI "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

Tabla No.2 *Evolución de la función renal utilizando TDF/3TC/DTG*

Variable	Promedio
TFG Inicial (mL/min)	110.312
TFG reciente (mL/min)	87.017

TFG: Tasa de filtrado glomerular.

Fuente: Datos obtenidos en el estudio realizado, UAI "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

Los promedios de las tasas de filtrado de la población antes de iniciar con el tratamiento antirretroviral estudiado fueron de 110.312 mL/min y para el momento del estudio en octubre 2022 los valores disminuyeron a un promedio de 87.017 mL/min.

Tabla No.3 *Regresión logística*

Variable	Odds Ratio	P	95% CI
Edad	1.092202	0.00	1.0646-1.1204
Género Femenino	2.765316	0.00	1.5652-4.8853
TFG Basal	0.916	0.00	0.894-0938
Tiempo de uso TLD	0.9864774	0.168	0.9675-1.00575
Comorbilidades			
DMII	3.916652	0.00	1.8770 - 8.1723
HTA	1.497781	0.47	0.5006-4.4853
Estado Inmunológico basal			
CV	1	0.92	0.9999-1
CD4	1.000163	0.92	0.998-1.0016

TFG: Tasa de filtrado glomerular; TDF/3TC/DTG: tratamiento ARV con Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir;

DMII Diabetes Mellitus tipo II; HTA: Hipertensión arterial.

Fuente: Datos obtenidos en el estudio realizado, UAI "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

Utilizando el paquete estadístico STATA versión 12, se realizó el modelo de regresión logística, en base a los datos estadísticos obtenidos se determinaron los factores que incrementan el riesgo de desarrollar nefrotoxicidad utilizando el tratamiento antirretroviral estudiado, los cuales fueron la edad, género, tasa de filtrado glomerular basal, la presencia de diabetes mellitus tipo 2, ya que estos factores tuvieron un valor de p de 0 por lo que tienen una relevancia estadística. De igual manera el tiempo de uso del tratamiento antirretroviral no fue de relevancia estadística con un valor de p de 0.223.

Tabla No.3 Tasa de filtrado glomerular vs presencia de diabetes mellitus tipo 2

TFG (mL/min)	DMII
> 60	45(70.27%)
< 60	22(29.73%)

TFG: Tasa de filtrado glomerular; DMII Diabetes Mellitus tipo 2,

Fuente: Datos obtenidos en el estudio realizado, UAI "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro".

Del total de los 727 pacientes analizados, 67 padecían conjuntamente de diabetes mellitus tipo 2, de estos 22 desarrollaron nefrotoxicidad utilizando el esquema antirretroviral analizado.

8. DISCUSION

En el estudio se analizaron datos de 727 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, pertenecientes a la cohorte de la Unidad de Atención Integral del VIH e infecciones crónicas "Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro" del Hospital Roosevelt, que utilizan de forma activa el tratamiento antirretroviral Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir (TDF/3TC/DTG), de los cuales fueron 30.12% femeninos y 69.88% masculinos, en un rango de edad de 19 a 78 años.

Se utilizó como criterio de nefrotoxicidad valores de tasa de filtrado glomerular menores a 60 mL/min según la ecuación CKD-EPI. De los pacientes analizados, 71 presentaron un descenso de la TFG a valores menores de 60ml/min según la ecuación CKD-EPI utilizando el tratamiento TDF/3TC/DTG, lo que corresponde a una prevalencia de nefrotoxicidad utilizando el antirretroviral del 9.76%. Estos valores se obtuvieron utilizando el paquete estadístico STATA versión 12.

Se realizó un estudio retrospectivo, con los pacientes que utilizaban el tratamiento antirretroviral con TDF/3TC/DTG, en el tiempo comprendido del año 2018 hasta octubre 2022. Se analizaron las variables de creatinina sérica antes de iniciar el tratamiento y creatinina sérica hasta octubre 2022. Además, se incluyeron datos de cargas virales y linfocitos T CD4 basales, sexo, edad y presencia de comorbilidades específicamente diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial. Se incluyeron estas variables en el estudio ya que las alteraciones en la función renal de pacientes con infección por VIH, son relativamente frecuentes, y es influido por diferentes factores de riesgo tales como étnicos

edad, sexo, y conductas de riesgo. Sumado a esto los pacientes VIH positivos también están expuestos a factores de riesgo por lesiones renales que están estrechamente relacionadas a la propia infección; provocadas por infecciones oportunistas o por el tratamiento de estas, y a las comorbilidades concomitantes, como la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial (HTA), (Domingo, Knobel, Guitierrez, Barril, & Fulladosa, 2010).

De manera general el promedio de las tasas de filtrado glomerular (TFG) antes de iniciar con el tratamiento TDF/3TC/DTG fue de 110.312 mL/min y al momento de la recolección de datos durante el periodo del 6 al 25 de octubre del 2022 el promedio de TFG descendió a 87.02 mL/min, donde el paciente que llevaba más tiempo utilizando TDF/3TC/DTG era de 38 meses, lo que evidencia que si bien los fármacos TDF/3TC/DTG no causaron un descenso severo de la TFG si ocasiona un daño a nivel renal, se ha documentado que en la era post- tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), un 10% de los pacientes ambulatorios desarrolla una insuficiencia renal aguda (Arenas, Martín Carrero, & Ruiz, 2018). El efecto de disminución de la filtración renal puede ser atribuible principalmente al tenofovir. Existe una variedad de literatura científica que hace referencia al potencial nefrotóxico del tenofovir, el cual es parte de la formulación de la tableta combinada que se está utilizando en el presente estudio. A este fármaco se le atribuyen efectos adversos a nivel renal, tales como alteración tubular, insuficiencia renal aguda o crónica, disfunción renal mantenida tras la retirada del fármaco (Maestro, 2015).

Del total de casos de nefrotoxicidad, un 43.2% corresponde al sexo femenino. Al realizar la regresión logística se demostró que las mujeres tienen un riesgo de 2.77 veces más (OR 2.765316; 95%CI 1.5652-4.885) de desarrollar nefrotoxicidad utilizando el tratamiento TDF/3TC/DTG que los hombres, estos datos son similares a los obtenidos en un estudio realizado en Barcelona España realizado por Sorlí, Guelar, Montero, González & Rodríguez (2008), los cuales para la cohorte analizada encontraron como factores asociados a la nefrotoxicidad la edad avanzada, el sexo femenino, entre otros. La razón por la cual existe una mayor prevalencia de desarrollo de nefrotoxicidad en las mujeres no se ha determinado con exactitud, pero algunos autores sugieren que puede ser causado por la mayor esperanza de vida y llegada a la edad de riesgo de ERC en las mujeres (Carrero, Hecking, Chesnaye, Jager, 2018; Hecking, et. Al, 2014; Arenas, Martín Carrero, & Ruiz, 2018). Sin embargo, en el presente estudio tanto las mujeres como los hombres se encontraban dentro del mismo rango de edad, donde los hombres se encontraban en un rango de 19 a 78 años y las mujeres de 23 a 78 años. En un meta-análisis realizado por De Nathan, Fatoba et Al, publicado en 2016, donde también utilizan la fórmula CKD-EPI y el criterio de TFG <60ml/min/1,73m, concluyeron que la prevalencia estimada a nivel mundial de enfermedad renal ha sido 11.8% en mujeres y el 10.4% en varones, sin embargo, no se ha concluido la causa de esta diferencia entre sexos.

Con respecto a la tasa de filtrado basal, se encontró que los pacientes con mayor valor de la misma (> 100 mL/min) al inicio del tratamiento tiene un menor riesgo de desarrollar nefrotoxicidad utilizando el esquema antirretroviral (OR 0.916; IC 95% 0.894-0938). Al inicio del tratamiento con TDF/3TC/DTG de los 727 pacientes 535 (73%) tenían TFG > 100

mL/min, y de estos 2.8% llegaron a TFG < 60 mL/min. Estos datos obtenidos concuerdan con un estudio comparativo a largo plazo de la función renal realizado por Maestro, G. (2014) donde a los pacientes que tenían dentro de su esquema antirretroviral TDF y una TFG al inicio del tratamiento menor a 100mL/min/1,73m² desarrollaron nefrotoxicidad.

De los 727 pacientes, 96 de ellos presentaron las comorbilidades de diabetes mellitus tipo 2 y la Hipertensión arterial, ambas comorbilidades están ampliamente descritas como factores que alteran la función renal tanto en pacientes sin infección por VIH, así como en pacientes con esta infección (Maestro, 2014). Del total de estos, 69.79% de los pacientes tienen DM II y 30.29% HTA. De la presencia de comorbilidades, la diabetes mellitus tipo 2 fue de relevancia estadística en la población analizada, (OR 3.916652; p 0.00; 95% IC 1.8770 - 8.1723) incrementando el riesgo de presentar nefrotoxicidad utilizando el tratamiento, de los 74 pacientes que desarrollaron nefrotoxicidad 29.73% padecían de DMII. Estos resultados concuerdan con datos obtenidos en la literatura, que describe que las personas con diabetes, la prevalencia de ERC varía entre 34,7 y 45,4% (Menke, Casagrande, Geiss, & Cowie,2015; Fox, Matsushita, et al., 2012). Por el caso contrario, no se obtuvieron resultados que indiquen que la HTA sea un factor de riesgo asociado al desarrollo de nefrotoxicidad en los pacientes que utilicen el tratamiento ARV con TDF/3TC/DTG (OR 1.497781; p 0.47; 95% IC 0.5006-4.485).

El promedio de edades de la población estudiada fue de 42.17 años para el sexo femenino y 45.76 años para el sexo masculino. El rango de edad en la población estudiada se encontró como un factor de riesgo (OR 1.092202; 95% IC 1.0646-1.1204), ya que a mayor edad mayor riesgo de desarrollar nefrotoxicidad utilizando el tratamiento ARV. De los 74 pacientes que presentaron nefrotoxicidad utilizando el tratamiento 56 (75.67%) estaban comprendidos entre los 60 a 78 años, de manera general a nivel mundial el riesgo de padecer disminución en la función renal aumenta con la edad (Menke, Casagrande, Geiss, & Cowie,2015; Fox, Matsushita, et al., 2012). El estudio Percedime2 describe que la ERC afecta al 9,16% de la población adulta mayor de 20 años, principalmente en mayores de 60 años, con una edad media de 66,8 años (N.K. Foundation, 2002).

A diferencia de resultados de otros estudios que describen influencia del estado inmunológico basal del paciente como factor que aumenta la incidencia de la nefrotoxicidad de algunos antirretrovirales, entre ellos el tenofovir (Maestro, 2014; Deeks, Lewin, & Havlir, 2013); El conteo de linfocitos T CD4 por debajo de 200 mm³ basales (OR 1.001; p 0.92; 95% IC 0.998-1.0016) no se asociaron como un factor de riesgo de nefrotoxicidad adicional utilizando el tratamiento con TDF/3TC/DTG. Sin embargo, las elevadas cargas virales, superiores a 1000 copias/mL al momento del diagnóstico constituyó un factor de riesgo (OR 3.617471; p 0.018; 95% IC 1.2425 – 10.53151), lo que puede estar relacionado con el daño causado por el propio virus de inmunodeficiencia humana, a mayor replicación viral mayor impacto sobre las estructuras renales que se deben a causa de los procesos linfoproliferativos (Domingo, Knobel, Gutiérrez, Barril & Falludosa, 2008).

La variable del tiempo de uso del tratamiento antirretroviral no constituyó como un factor de riesgo para los pacientes analizados en este estudio (OR 0.985; p 0.223; 95% IC 0.962-1.009), sin embargo el mayor tiempo de duración de uso del esquema fue de 40 meses, que es un tiempo menor a lo descrito en la bibliografía ya que estudios como el realizado por Valderrama, Cortés & Cuervo publicado en 2007 describe que a mayor tiempo de uso del tenofovir, principalmente mayor es el riesgo de alteraciones renales y disminución de la filtración renal.

9. CONCLUSIONES

- La prevalencia de nefrotoxicidad asociada al uso del esquema antirretroviral Tenofovir/Lamivudina/ Dolutegravir (TDF/3TC/DTG) en pacientes VIH positivos con terapia antirretroviral que asisten a la Unidad de Atención Integral del VIH e Infecciones Crónicas “Dr. Carlos Rodolfo Mejía Villatoro” del Hospital Roosevelt Guatemala fue de un 9.76%.
- Se identificó una asociación entre la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y el desarrollo de nefrotoxicidad en los pacientes que reciben la terapia antirretroviral con Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir (OR 3.916652; p 0.00; 95% IC 1.8770 - 8.1723).
- Se identificó que no hay relación entre la duración del tratamiento con Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir y la aparición de nefrotoxicidad.
- No se encontró relación entre el conteo de CD4 menores a 200 mm^3 al momento del diagnóstico de la infección y el desarrollo de nefrotoxicidad utilizando el tratamiento Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir. Sin embargo, cargas virales superiores a 1000 copias presentaron relevancia estadística en el modelo (OR 3.617471; p 0.018; 95% IC 1.2425 – 10.53151), por lo que se le considera un factor de riesgo para presentar nefrotoxicidad utilizando el esquema antirretroviral Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir.
- Se identificaron como factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad en pacientes que tienen tratamiento con Tenofovir/Lamivudina/Dolutegravir el sexo femenino, y la edad avanzada.
- Todos los pacientes presentaron una disminución en las tasas de filtrado glomerular utilizando el tratamiento, ya que el promedio de las tasas de filtrado glomerular (TFG) antes de iniciar con el tratamiento TDF/3TC/DTG fue de 110.312 mL/min y al momento de la recolección de datos en octubre del 2022 el promedio de TFG descendió a 87.02 mL/min.

10. RECOMENDACIONES

Debido a que se encontró una disminución general en los promedios de tasas de filtración glomerular en todos los pacientes, se recomienda prolongar el tiempo de estudios de función renal.

Realizar un estudio que incluya antecedentes de uso de fármacos nefrotóxicos para establecer si existe una relación entre su uso previo y el desarrollo de nefrotoxicidad.

Incluir en tiempo de uso previo de tenofovir disoproxil fumarato en los pacientes no naive y relacionarlo con el desarrollo de nefrotoxicidad.

Ya que no se encontró una relación directa entre el estado basal inmunológico del paciente, establecer una relación entre la duración de cargas virales mayores a 1000 copias, y conteos de CD4 menores a 200 y el desarrollo de nefrotoxicidad.

11. REFERENCIAS

- Arellano, D. y Guzmán, C. (2011) Síndrome de Fanconi asociado a toxicidad por tenofovir. Reporte de un caso. Revista Médica MD. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2011/md112m.pdf>
- Arenas, M., Martín, M., Carrero, J. & Ruiz, M. (2018) *Nephrology from a gender perspective*. Nefrología (Engl Ed). 2018 Sep-Oct;38(5):463-465. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2018.04.001. Epub 2018 May 24. PMID: 29803293.
- Canal C, Pellicer R, et al. Tablas para la estimación del filtrado glomerular mediante la nueva ecuación CKD-EPI a partir de la concentración de creatinina sérica. Nefrología 2014;34(2):223-9. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-tablas-estimacion-del-filtrado-glomerular-mediante-nueva-ecuacion-ckd-epi-partir-X0211699514053747>
- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, et al. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. Clin Infect Dis. 2010 Sep 1;51(5):496-505
- Deeks, Lewin, & Havlir (2013). *The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease*. Lancet 2013; 382: 1525-33.
- Domingo, P., Knobel, H., Gutiérrez, F., Barril, G. & Fulladosa, D. (2018) *Evaluación y tratamiento de la nefropatía en el paciente con infección por VIH-1. Una revisión práctica*. Revista ELSEVIER Enferm InfeccMicrobiolClin.2010;28(3):185-198 Enferm InfeccMicrobiolClin.2010;28(3):185-198.
- Fidler, S., Anderson, J., Azad, Y. et al. (2013) Position statement on the use of antiretroviral therapy to reduce HIV transmission, January 2013. HIV Medicine (2013), 14, 259-262.
- Fox, C., Matsushita, K., Woodward, M., Bilo, M., Chalmers, J. Heerspink, J., et al. *Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis*. Lancet., 380 (2012), pp. 1662-1673. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6)
- Gallant, J., Staszewski, S., Pozniak A., et al. (2004) Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. JAMA 2004;292(2):191-201
- Górriz, J. Gutiérrez, F., Piedad, T., Arribas, J. Barril, G., Cervero, M., Cofán, F., Domingo, P. y Miró, J. (2014) Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por VIH. Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología Recuperado de https://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v34s2/documentos_01.pdf
- Grant, R., Lama, J., Anderson, P., et al (2010) Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. N Engl J Med. 2010 Dec 30;363(27):2587-99.

- Izzedine, H., Hulot, J., Vittecoq, D., et al. (2005) Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(4):743-6
- Levey, A., Atkins R, Coresh J, Cohen E., Collins A., Eckardt KU, et al. (2007) Chronic kidney disease as a global public health-problem approaches and initiatives-a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Revista Kidney Int* 2007;72(3):247-59
- Maestro, G. (2014) Estudio comparativo a largo plazo de la función renal en pacientes con infección VIH tratados con tenofovir disoproxil fumarato (Tesis de doctorado). Universidad Complutense de Madrid. España
- Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, Emberson JR, Jafar TH, Jee SH, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012;307(18):1941-51
- Menke, A., Casagrande, M., Geiss, L. & Cowie, C. (2015) *Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012*. *JAMA.*, 314 (2015), pp. 1021-1029 <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.10029>
- Ministerio de Salud y Asistencia Social MSPAS (2019) Vigilancia Epidemiológica del VIH, Guatemala enero – marzo 2019. Recuperado de <http://epidemiologia.mspas.gob.gt/files/2021/salas-situacionales/vih/VIHSS2021-1erTrimestre.pdf>
- N.K. Foundation (2002). *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. *Am J Kidney Dis.*, 39 (2002), pp. S1-S266
- Nathan R., Fatoba, J., Oke, J., Hirst, J., O'Callaghan, C., Lasserson, D. & Hobbs, F. (2016) *Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Journal Plusone*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.015876511> C.E.
- Nelson, M., Katlama, C., Montaner, J. et al. (2007) The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS* 2007;21(10):1273-81.
- Soliz, Hazel, Quiroga, Pozo, , & Rengel. (2017). Evaluación de la función renal con la fórmula CKD-EPI y factores de riesgo que predisponen a su disminución en adultos mayores de 60 años. *Gaceta Médica Boliviana*, 40(1), 24-28. Recuperado en 09 de septiembre de 2022, de http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662017000100006&lng=es&tIng=es.
- Toledo, R., Cobelo, C., García, I., Torres, A., et al. (2012) *Deterioro agudo de función renal por tenofovir*. *Revista de Nefrología*. DOI: 10.3265/NefroPlus.pre2010.Oct.10669
- Yepes, S., Pérez, M., Montoya, B. & Orrego, O. (2017) *Stage progression and need for renal replacement therapy in a renal protection programme in Colombia. A cohort study*. *Revista Nefrología.*, 37 (2017), pp. 330-337 <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.11.023>



Emilie Marroquin Zavala
Autora



Licda. Eleonora Gaitán Izaguirre
Asesora



Lic. Ricardo Antonio Peralta
Co-Asesor



Licda. Lesly Xajil Ramos
Revisora



Licda. Lucrecia Martínez de HHaase
Directora de Escuela de Química Farmacéutica



Decano de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto