



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Sede Regional Rosario

**“PREVALENCIA DE ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN RENAL
EN PACIENTES VIH POSITIVOS BAJO TRATAMIENTO
ANTIRRETROVIRAL EN INSTITUCIÓN PRIVADA DESDE EL 1
DE ENERO DEL 2002 HASTA EL 22 DE DICIEMBRE DEL 2015”**

Autor: Alvarado Baissetto, Thomas.

Tutor: Prof. Dra. Agostini, Marcela.

Cotutor: Dr. Alvarado, Julio Cesar.

Fecha de entrega: Agosto de 2016

ÍNDICE:

Resumen.....	2
Introducción.....	3
Marco Teórico	6
Descripción general.....	6
Respuesta inmunológica.....	7
Métodos diagnósticos.....	12
Tratamiento antirretroviral.....	14
Problema.....	19
Objetivos.....	19
Material y métodos.....	20
Criterios de selección.....	21
Análisis estadístico.....	24
Discusión.....	38
Conclusión.....	44
Bibliografía.....	47
Anexo I.....	53

Resumen:

Introducción: La mayoría de los pacientes con buena adherencia al TAAE (tratamiento antirretroviral de alta eficacia) ha prolongado la expectativa de vida, disminuyendo la mortalidad por VIH, siendo importante el estudio de la afectación renal por antirretrovirales. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de pacientes VIH positivos con afectación renal por Tenofovir y/o Dolutegravir en el Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral (CAICI) desde el 1 de enero del 2002 hasta el 22 de diciembre del 2015. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio analítico observacional retrospectivo de tipo longitudinal, basado en datos de historias clínicas de 105 pacientes VIH positivos bajo tratamiento antirretroviral, ajustados por sexo, edad, tiempo de infección, duración tratamiento y función renal, del Instituto CAICI de Rosario, diagnosticados entre 2002 - 2015. **Resultados:** El aumento en la medición de creatinina plasmática luego del tratamiento resultó estadísticamente significativo, siendo 7 pacientes (6,67%) que presentaron elevaciones por encima de los valores normales. Se encontró una disminución estadísticamente significativa en el clearance de creatinina después del tratamiento, dando como resultado 63 pacientes (60,00%) con valores por debajo de lo normal. En cuanto al filtrado glomerular se detectó una disminución significativa al comparar los valores promedio antes y después del tratamiento. Un 9,52% de los pacientes presentaron valores menores a 60 ml/min aumentando significativamente luego del tratamiento. Al analizar el comportamiento simultáneo de las comorbilidades y las mediciones de creatinina, clearance de creatinina y filtrado glomerular, no se encontró asociación entre ellas. **Conclusiones:** Los pacientes que presentaron tanto elevación de la creatinina plasmática por encima de lo normal como disminución del filtrado glomerular, ninguno de ellos tuvo que cambiar la medicación por falla renal. El uso de esta clase de medicación se justificaría llevando un control periódico y considerando un cambio en la terapia si se presenta un deterioro severo de la función renal. **Palabras claves:** VIH- TDF- DTG- Función renal- SIDA-TAAE

INTRODUCCIÓN:

Desde finales de la década de los noventa se ha producido una modificación progresiva de la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con un descenso mantenido en la incidencia de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y de la mortalidad relacionada con este¹.

Según la Dirección de Sida y ETS del Ministerio de Salud de la República Argentina, en el año 2014 se estimó que viven alrededor de 110.000 personas con VIH, 4

de cada 1.000 jóvenes y adultos están infectados con el virus y el 30% de ellos desconoce su condición².

En la actualidad, la mayoría de los pacientes con buena adherencia a la terapia antirretroviral de alta eficacia ha prolongado la expectativa de vida, disminuyendo la mortalidad por VIH y enfermedades oportunistas relacionadas con el virus, esto significa que hoy en día las personas con VIH son más propensas a morir de enfermedades crónicas al igual que el resto de la población.

Las comorbilidades relacionadas con enfermedades crónicas, han puesto de la importancia de las enfermedades renales como causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con infección por el VIH. Muchas de las causas de enfermedad renal aguda y crónica en los pacientes con infección por el VIH son similares a las de la población general y si bien algunas de ellas son específicas, pueden ocurrir con más frecuencia en estos pacientes como la nefropatía asociada al VIH, las glomerulonefritis por inmunocomplejos, las microangiopatías trombóticas y la toxicidad por fármacos antirretrovirales y no antirretrovirales¹.

En la mayoría de los casos los fármacos implicados en la toxicidad renal por antirretrovirales son los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósidos (INTI) y los inhibidores de la proteasa (IP).

En el caso de los INTI, el Tenofovir (TDF) es el principal fármaco implicado en nefrotoxicidad, cuya excreción está mediada por la acción de proteínas transportadoras que ayudan a eliminar el fármaco a la luz tubular para aparecer en orina. El bloqueo de dichas proteínas puede favorecer la acumulación del fármaco a la célula tubular renal y provocar nefrotoxicidad.

Los inhibidores de la integrasa (II) como es el Dolutegravir (DTG), es un fármaco muy reciente, aprobado por la FDA en el año 2013 y su afectación renal no es del todo

conocida, pero se han notificado casos de pacientes con elevación del nivel sérico de creatinina.

Esta investigación tiene como objetivo ampliar los datos de la afectación renal por antirretrovirales, como son el Tenofovir y el Dolutegravir en el Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral (CAICI), ya que es una gran causa de morbi-mortalidad en estos pacientes.

MARCO TEÓRICO:

Descripción general:

El virus de inmunodeficiencia humana es un virus que pertenece a la familia de los Retrovirus que como su nombre lo indica hace referencia al modo en que replican el ácido nucleico, ~~FRQWMLGR SRU GRV P RQFXDV LG~~ onticas de ARN de polaridad positiva y una transcriptasa reversa o inversa.

Las primeras cepas del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) se aislaron en 1983 por Montaner y Barre-Sinossi, y en 1984 por Gallo⁸. Posteriormente se identificó un nuevo retrovirus humano, el VIH-2, endémico en algunos países de África occidental y capaz de producir un cuadro clínico similar al del SIDA, pero con menos agresividad⁸.

(V XCD SDWcula envuelta de 100-200 nm de diámeWR TXH FRQWGH XQ QXFDRFI SMLGH HGFWRQGHQVR HQ IRUP D GH FRQR URG-DGR GH XCD ELFSD (SIGLFD TXH

SRYLGH GH ① Fp ① KpVSHG GRCGH VH LQJUDQ HVStFXDV SURMCDV YLDBV
FRQMLGDV FDGD XCD SRUYDLDV P RQFXDV GH JS JOFRSURMCD HJ WJGD XQGD D XCD
SURMCD LQMJUDQGH ① PHPEUDQ JS (WDV GRV JOFRSURMCDV YLDBV VRQHMQLDBV
SDUD TXH HOYLXV/LQHFW DV Fplulas.

EQHOQ-cleo del virus se encuentra ① SURMna p24, p7/p9, dos copias de ARN y tres enzimas virales: proteasa, transcriptasa reversa H LQMJUDQ / D SURMCD S HV HO DQMHQR P i V li FLOGH GHMFVU\ VRQGV DQVFXHLSRV FRQWV pQGV TXH VH XWQ DQSDUD HO GDJQRWFR GH LQHFLy n por VIH por medio de ELISA (por sus siglas en inglés Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay “ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas”), que luego se describirá.

Respuesta inmunológica:

Diferente a lo observado en la mayoría de las infecciones virales y bacterianas, la infección por el VIH lleva a una activación del sistema inmune desproporcionadamente extensa e inespecífica. Sin embargo, esta activación de la respuesta inmune no logra desarrollar mecanismos totalmente efectivos para controlar completamente la infección en la mayoría de los individuos infectados. Se sabe que el VIH tiene una capacidad inherente para generar mutaciones en las secuencias antigénicas reconocidas por el sistema inmune adaptativo³.

La principal consecuencia de la replicación persistente del virus de la inmunodeficiencia humana es la reducción gradual del número de linfocitos T CD4 positivos, lo que eventualmente conduce a la pérdida de la competencia inmunológica. El conteo de linfocitos T CD4 positivos, mediante citometría de flujo, es considerado parte esencial de la atención médica y un parámetro para estadificar la enfermedad, sirve como guía en el tratamiento clínico.

Los linfocitos T CD4+ son las principales células blanco de esta infección, otros componentes celulares del sistema inmune innato también son infectados, aunque en ellos el VIH exhibe una menor capacidad de replicación. En la mayoría de los individuos infectados, la respuesta inmune presente desde las fases iniciales de la infección logra el control de la replicación viral a expensas de mecanismos efectores innatos, de la actividad de los anticuerpos específicos neutralizantes y de los linfocitos T CD8+ citotóxicos.

A medida que la infección progresa paulatinamente y genera un estado importante de activación del sistema inmune que contribuye a la eliminación progresiva de todas las células blanco y de las células no infectadas vecinas. Estas alteraciones cuantitativas se acompañan del deterioro de los órganos linfoides y de alteraciones funcionales de todos los mecanismos efectores del sistema inmune, lo que en conjunto desencadena el estado de inmunodeficiencia característico del SIDA ¹.

El sistema de clasificación para infecciones por VIH en adultos y adolescentes (9) de los CDC (Centers of Disease Control) en el año 1993 donde evalúa el grado de infección por VIH mediante la cantidad de linfocitos T CD4 del paciente y las patologías asociadas al virus.

Tabla 1: Sistema de clasificación para infecciones por VIH en adultos y adolescentes (9):

		Categorías clínicas		
		A	B	C
Categorías según linfocitos T CD4		\$VLQMP i WFR R QDGHQRSDMD SHULVMQM JQHJUDQ DGD R LQHFFLyQaguda por VIH	6LQMP i WFR (No A ni C)	Evento definitorio de sida (1993)
1	> 500 Fp/mm ³	A1	B1	C1

9. Oroyamiento o foliculitis persistente, frecuente o de pobre respuesta a terapia.

4. Displasia cervical (moderada o severa), carcinoma cervical in situ.

6. Síntomas constitucionales tales como fiebre ($38,5^{\circ}\text{C}$ o mayor de un mes).

6. Leucoplasia vellosa.

7. Virus herpes zoster (herpes zoster) o herpes simplez de un dermatoma.

3. Síndromes de inmunodeficiencia.

9. Listeriosis.

(Infección por *Listeria monocytogenes*).

1. Infección por *Shigella*.

Criterios C: Eventos definitorios de sida para adultos

- Infección por *Mycobacterium tuberculosis* compleja, bronquios o pulmones.
- Infección cervical invasiva.
- Coccidioidomicosis extrapulmonar.
- Criptococcosis extrapulmonar.
- Síndromes de inmunodeficiencia de 1 mes.
- Infección por *Cytomegalovirus* (CMV) en hígado, bazo y sistema ganglionar.
- Infecciones recurrentes por herpes simplez (mayor de 1 mes).

- Histoplasmosis extrapulmonar.
- Demencia asociada al VIH.
- 6 meses de diarrea por *Cryptosporidium parvum* o *Cryptosporidium hominis*.
- 6 meses de diarrea por *Cyclospora cayentensis*.
- 1 mes de diarrea por *Isospora belli*.
- 6 meses de diarrea por *Microsporidium*.
- Linfoma no Hodgkin o Df. $> 10\%$ de células anormales en el frotis de médula ósea.
- Micobacteriosis por *M. avium* o *M. kansasii* diseminada.
- Tuberculosis pulmonar o extrapulmonar.
- Nocardiosis.
- 1 hora por *Pneumocystis carinii* (actualmente llamado *P. jirovecii*).
- 1 hora de edema pulmonar por *Pneumocystis carinii*.
- 1 hora de edema pulmonar por *Cryptosporidium parvum*.
- 1 hora de edema pulmonar por *Microsporidium*.
- Sepsis por *Salmonella* (no typhi) recurrente.
- Estrongiloidosis extraintestinal.
- 7 días de síntomas en órganos internos (cerebral).

Por otra parte existen los denominados eventos serios no definidores de SIDA provocados por la replicación del VIH y por la alteración de la respuesta inmunitaria que esto genera, dando lugar a daños cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente

cerebrovascular, etc.), renales (insuficiencia renal), hepáticos (insuficiencia hepática) y neoplasias.

Métodos diagnósticos:

Los métodos diagnósticos del VIH revelan si hay infección por la presencia o ausencia de anticuerpos en la sangre. Existe lo que se denomina "periodo ventana o silente", durante el cual los anticuerpos contra el virus se están fabricando y aún no son detectables, generalmente entre 3 a 6 semanas aproximadamente. Esta primera etapa es el momento de mayor contagio, aunque la infección puede producirse en cualquier estadio.

Las primeras técnicas de ELISA se desarrollaron en 1985 y usaban como base antigénica un lisado vírico que detectaban anticuerpos a los 40 días de la infección. En 1987 se introdujeron las técnicas de segunda generación que incorporaban como antígenos proteínas recombinantes y péptidos sintéticos, y nuevos antígenos que permitieron detectar anticuerpos frente a todos los subtipos M, los grupos N y O, y además detectar VIH-2. Se consiguió incrementar la sensibilidad, detectándose los anticuerpos a los 33 a 35 días tras la infección.

En 1994 las técnicas de ELISA adquirieron la tercera generación, y detectan anticuerpos de clase IgG e IgM, acortándose el período ventana a 22 días. Estas técnicas se han modificado utilizando sustratos fluorescentes (ELFA) o formatos de quimioluminiscencia, lo que permite la automatización, el procesamiento de un gran número de muestras, la reducción de manipulación y de los costos.

Recientemente se han introducido las técnicas de cuarta generación que permiten la detección simultánea de anticuerpos y antígeno p24, reduciéndose el período ventana de 13 a 15 días. Con estas técnicas la sensibilidad se incrementa hasta un 99,9% lo que reduce la posibilidad de un resultado falso negativo. Hay que tener en cuenta, que se

pueden producir falsos negativos en fases iniciales de la infección hasta que se produce la seroconversión. La especificidad se sitúa entre el 99,5% y 99,9% y se pueden producir falsos positivos como consecuencia de reconocimientos no específicos de sustancias del suero por los antígenos víricos de la base antigénica. Se han descrito falsos positivos en pacientes múltiparas, hemodializados, con numerosas transfusiones, con hepatitis alcohólica, personas con infecciones agudas por otros virus como herpes y VHB, vacunados frente a VHB e Influenzavirus, pacientes con enfermedades autoinmunes, lupus eritematoso diseminado, y personas con anticuerpos frente a diversos antígenos HLA1,5 y 6. Debido a la posibilidad de estas reactividades no específicas hay que recurrir a las pruebas confirmatorias para verificar los resultados positivos de estas técnicas.

Cuando el test ELISA fue positivo, se procede a realizar la técnica WB para confirmar la presencia del virus en la sangre.

La lectura e interpretación de los resultados por WB debe hacerse siguiendo pautas concretas. En primer lugar se identificarán, por su posición en la tira, las bandas específicas de reactividad (gp160, gp120, p66, p55, etc.). Asignando un valor de reactividad a cada banda (2: reactividad franca; 1: reactividad débil o dudosa y 0: ausencia de reactividad).

Existen distintos criterios de positividad para el WB, el más adecuado es el propuesto por la OMS, considerado positivo al que presenta reactividad frente a 2 de las 3 glucoproteínas de envoltura que posee el virus (gp160, gp120 y gp41).

Los sueros negativos no deberán mostrar reactividad frente a ninguna de las proteínas presentes en la tira reactiva. Por otra parte, se denominan resultados indeterminados cuando, existiendo reactividad frente a una o más proteínas, no cumple el criterio de positividad.

Tratamiento antirretroviral:

En 1986 se inicia la era del tratamiento antirretroviral (TAR) cuando se demuestra la efectividad de la Zidovudina (AZT), un análogo nucleósido inhibido de la transcriptasa inversa (INTI). A partir de allí se suceden sin interrupción la aprobación por parte de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica (ANMAT) de nuevos fármacos que constituyen el moderno arsenal terapéutico que se dispone en la actualidad y donde se agregaron los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI); inhibidores de la proteasa (IP); inhibidores de fusión (IF); inhibidores del correceptor CCR5 (IR5) y de la integrasa (II)¹¹.

Dentro de los INTI podemos encontrar el AZT y Estavudina (d4T), la Didanosina (ddl), Lamivudina (3TC), el Abacavir, la Emtricitabina y por último el Tenofovir (TNF).

El TNF es un análogo nucleótido de la transcriptasa reversa con actividad contra el VIH y el VHB. Se administra por vía oral en una sola dosis diaria de 300mg. Tiene buena potencia antiviral y un perfil de resistencia que permite ser utilizado en tratamientos de rescate. Dentro de los efectos adversos más comunes se incluyen náuseas, vómitos, diarrea y cefalea ¹¹. Este es uno de los principales fármacos implicados en nefrotoxicidad, cuya excreción está mediada por la acción de proteínas transportadoras que ayudan a eliminar el fármaco a la luz tubular para aparecer en orina. El bloqueo de dichas proteínas puede favorecer la acumulación del fármaco en la célula tubular y provocar nefrotoxicidad.

La toxicidad por TDF puede producir disfunción tubular próxima y necrosis tubular aguda, con posibilidad de progresión a insuficiencia renal crónica. La disfunción tubular proximal o síndrome de Fanconi incluye fosfaturia, glucosuria con normoglicemia, acidocitosis tubular renal con anión gap normal, aminoaciduria, proteinuria tubular e insuficiencia renal a medio-largo plazo. La toxicidad por dicho fármaco suele ser reversible al retirar el fármaco, aunque la recuperación puede no ser completa ¹.

Es por esto que los pacientes tratados con TDF, se debe aumentar la frecuencia de los controles. En pacientes sin factores de riesgo para enfermedad renal, se recomienda efectuar los controles coincidiendo con los realizados para valorar la eficacia y seguridad del TAR (entre 1-3 meses tras el inicio del tratamiento). En los pacientes con enfermedad renal previa o con factores de riesgo, se aconseja realizar siempre un control al mes del inicio del fármaco.

El daño renal causado por este INTI parece ser mayor cuando se asocia a un IP, y es mas frecuente cuando el paciente tiene factores de riesgo y comorbilidades como la edad, la diabetes mellitus, hipertensión, etc.

Con respecto a los INNTI podemos decir que son fármacos inhibidores no competitivos de la transcriptasa inversa, dentro del cual encontramos a la Nevirapina, Efavirenz y Etravirina. La principal limitación de este grupo es el rápido desarrollo de resistencia por su bajo umbral genético. La combinación con otros antirretrovirales dificulta la mutación del VIH y convierte a esta familia de fármacos en uno de los constituyentes fundamentales de los regímenes para la iniciación del TAR.

Los IP provocan el bloqueo de la proteasa del VIH, que es necesaria para la producción de viriones maduros, generandose partículas virales defectuosas, impidiendo afectar nuevas células. Entre ellos se encuentran el Saquinavir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir, Lopinavir, Atazanavir, Fosamprenavir, Tipranavir y Darunavir. Todos estos, salvo el Nelfinavir, se utilizan potenciados con bajas dosis de Ritonavir, aprovechando su gran actividad inhibido de la CYP 450 intestinal y hepática. Con esto se ha conseguido mayores niveles plasmáticos de los IP y menor índice de fallas.

El Enfuvirtida es un fármaco del grupo de los IF, la cual fue la primera droga en inhibir la fusión del VIH a la célula. Se ha aprobado para pacientes con fallas a otros antirretrovirales.

Por otra parte tenemos los Inhibidores de la Integrasa, el Raltegravir y el Dolutegravir.

El DTG es un fármaco muy reciente, aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos en Agosto del 2013; y tiene como mecanismo de acción una potente actividad inhibidora contra la reacción de transferencia de cadena 3 de la integrasa al ADN que evita la inserción covalente o integración del genoma del VIH en el genoma de la célula huésped. / DGRMLV UHFRPHCGDGD HV GH P J SRUYD RUDOXD YHJ DGGta.

Tiene como desventaja que interfiere con la secreción tubular activa de creatinina, aumentando la creatinina sérica. Estos aumentos de fueron comparables por varios tratamientos de base, pero ~~WRV FDPELRV QR VH FRQMLGHUDQFOQLDFPHQW UHBYDQW \D TXH QR UHBYDQ XQ FDPELR HQ D DMD GH ILOVFL~~ y n glomerular. A pesar de esto la información disponible sobre la seguridad renal de este fármaco es todavía limitada.

Deben tenerse en cuenta al indicar estos fármacos, que pueden afectar negativamente a la eficacia antiviral, tolerancia y/o aumentar la probabilidad de aparición de efectos adversos. Por lo tanto, la integración de estos conceptos farmacológicos en la práctica diaria es uno de los mayores desafíos para los médicos tratantes de pacientes infectados con HIV¹⁰.

A finales de 2013, estaban tratamiento antirretroviral 13 millones de personas, de los cuales 11,7 millones residían en países de ingresos bajos y medios. Esto ha reducido en un 20% las muertes relacionadas con el VIH entre 2009 y 2012⁹.

La cuestión de cuando iniciar el TAR en personas asintomáticas ha sido ampliamente debatida. La premisa de hace dos décadas fue cambiando a una posición pragmática en indicarlo en los pacientes en alto riesgo, o sea en aquellos que tenían cifras de CD4+ menores a 200 cel/mm³. Este límite fue progresivamente aumentando

primero hasta 350 cel/mm³ y más tarde hasta 500 cel/mm³; y en la actualidad se recomienda comenzar el TAR al momento del diagnóstico independientemente la cantidad de linfocitos CD4+.

PROBLEMA:

¿Cuál es la prevalencia de afectación renal en pacientes VIH positivos en tratamiento con Tenofovir y/o Dolutegravir?

OBJETIVOS:

General:

- Determinar la prevalencia de pacientes VIH positivos con afectación renal por Tenofovir y/o Dolutegravir en el Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral (CAICI) desde el 1 de enero del 2002 hasta el 22 de diciembre del 2015.

Específicos:

- Relacionar la afectación renal con la edad y sexo.

- Evaluar si existe correlación en el tiempo de administración de los antirretrovirales con la alteración renal.
- Investigar las comorbilidades que afectan la función renal.
- Buscar si el tiempo de infección por VIH es un factor predispone a daño renal.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio analítico observacional retrospectivo de tipo longitudinal, en base a datos de historias clínicas correspondientes a pacientes infectados con VIH en tratamiento con Tenofovir y/o Dolutegravirentre un período comprendido entre el 1 de enero del 2002 y 22 de diciembre del 2015. Este estudio tuvo lugar en el Instituto Centralizado de Asistencia e Investigación Clínica Integral (CAICI) de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe, Argentina, para la cual se revisaron un total de 850 historias clínicas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes VIH positivos confirmado por WB (western blot).
- Pacientes mayores de 18 años (dieciocho).
- Pacientes de cualquier género.
- Pacientes con consentimiento informado.
- Pacientes tratados con Tenofovir y/o Dolutegravir al menos por 15 (quince) días.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Pacientes en tratamiento con diálisis.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con glomerulonefritis.
- Pacientes con historias clínicas incompletas

Población objetivo: Conformada por 105 pacientes infectados con VIH en tratamiento con Tenofovir y/o Dolutegravir que en ese período respetaron los criterios de inclusión y no tuvieron criterios de exclusión.

VARIABLES DEL ESTUDIO:

EDAD: Se relevó en años cumplidos al momento.

SEXO: masculino - femenino.

TIEMPO DE DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VIH: se expresó en años, en intervalos de clase de menor de 5, entre 5 y 9, y mayor a 10 años.

TIEMPO DE EXPOSICIÓN A TENOFOVIR Y/O DOLUTEGRAVIR: Se expresó en años.

CARGA VIRAL PLASMÁTICA (CVP): Se expresó en número de copias por mililitro de sangre, en intervalos de mayor a 1000, entre 500 y 1000, entre 50 y 500 y menor a 50.

RECuento DE LINFOCITOS T CD4+: Se expresó en número de células por milímetro cúbico de sangre, en intervalos de clase de, menor a 200, entre 200 a 499, y mayor a 500.

CREATININA PLASMÁTICA: Se expresó en miligramos por decilitro.

CLEARANCE DE CREATININA: expresado en mililitros por minuto utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault.

FILTRADO GLOMERULAR: expresado en mililitros por minuto, a través de la metodología CKP EPI.

COMORBILIDADES:

- DIABETES: si o no.
- HIPERTENSIÓN: si o no

CO-INFECCIÓN CON VHB/VHC: si o no

Los datos de las historias clínicas, una vez codificados se volcaron en una planilla en Microsoft Excel para su posterior procesamiento en el programa estadístico SPSS versión 22.0.

Para describir las variables cuantitativas se calcularon promedio, desvío estándar, mínimo y máximo. Para describir las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

Para describir gráficamente las variables se utilizaron gráficos de barras, box plot y de barras comparativas.

Se aplicaron los test estadísticos T de Student, Chi cuadrado y los métodos ANOVA y regresión logística, de acuerdo a la naturaleza de los datos. En todos los casos se consideraron estadísticamente significativos los resultados cuya probabilidad asociada resultó inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

Se pidieron los correspondientes consentimientos informados previo a la revisión de las historias clínicas. (Anexo I).

El autor de este trabajo se compromete a mantener la confidencialidad de los datos personales de los pacientes y a no develarlos bajo ninguna circunstancia, acorde a la Ley Nacional de Protección de Datos Personales (N° 25.326).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

La muestra seleccionada consta de 105 pacientes VIH positivos, de los cuales el 73,33% eran hombres (77 varones vs. 28 mujeres). La edad promedio fue de 48,81, con un desvío estándar de +/- 11,65 años, con edades entre 26 y 75 años.

Gráfico N° 1: Pacientes clasificados según sexo

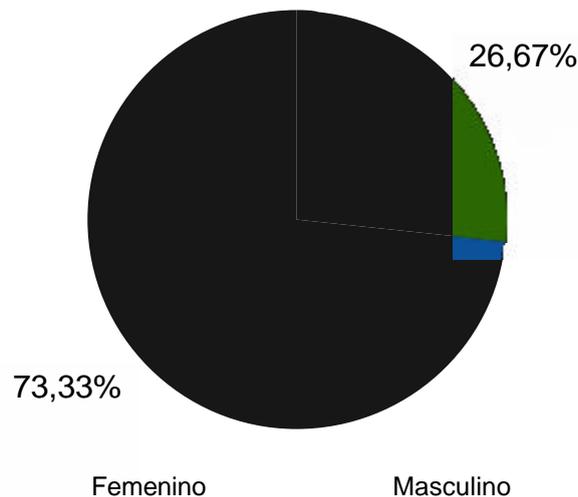
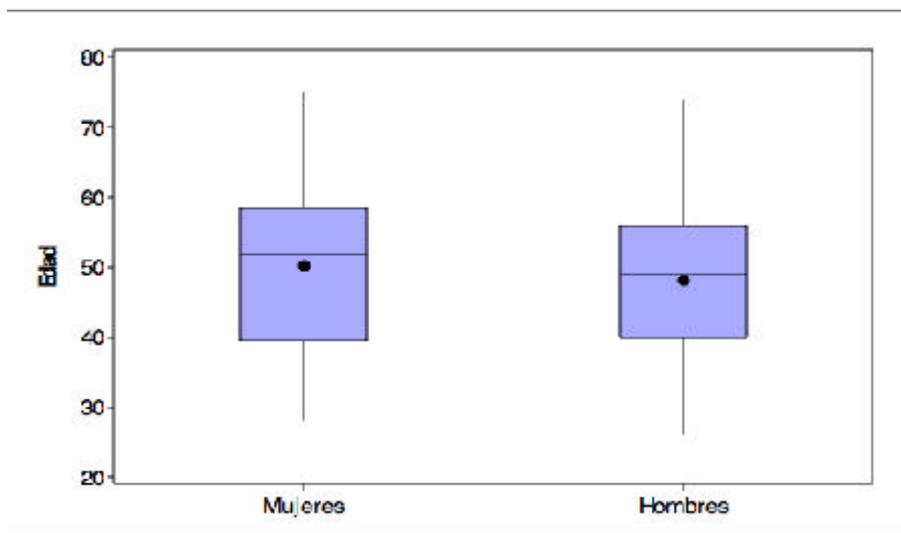


Gráfico N° 2: Distribución de las edades de los pacientes, según sexo

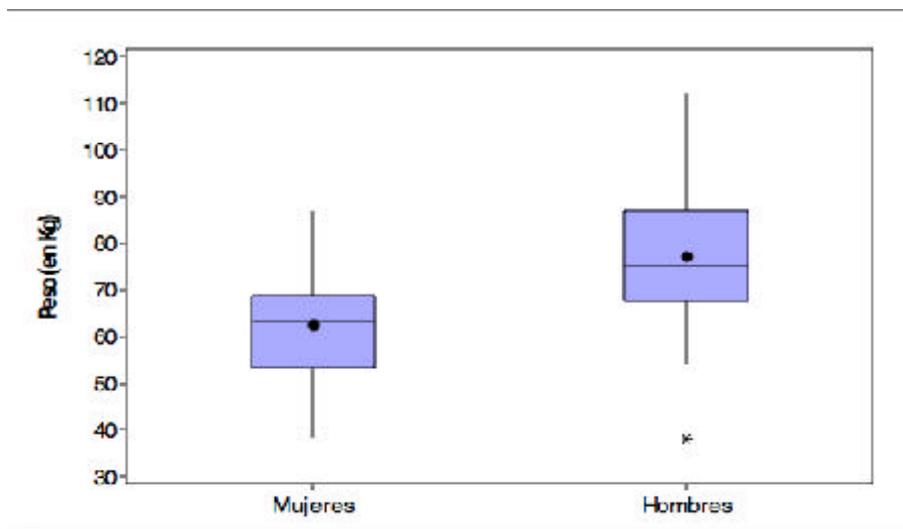


El peso promedio de los

pacientes fue de 73,25 Kg con un desvío estándar de +/- 15,03, con valores entre 38 y 112 Kg. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores observados en los hombres y mujeres de la muestra (test t de student, $p < 0,001$). Para los

pacientes de sexo masculino, el peso promedio resultó de 77,18 Kg +/- 14,38 mientras que para las mujeres fue de 62,43 Kg +/- 11,08.

Gráfico N° 3: Distribución del peso (en Kg.) de los pacientes, según sexo



El tiempo promedio de infección por VIH de los 105 pacientes resultó de 12,47 +/- 5,75 años, con tiempos desde 1 a 28 años. 6 personas (5,71%) llevaban menos de 5 años de infección, 23 (21,90%) tenían entre 5 y 9 años de infección y las restantes 76 (72,38%) llevaban 10 años o más.

102 pacientes (97,14%) recibían tratamiento con Tenofovir, 1 paciente (0,95%) recibía Dolutegravir y 2 (1,90%) fueron tratados con ambos fármacos (en distintos momentos). El tiempo promedio de tratamiento con Tenofovir resultó de 5,57 +/- 2,54 años y con Dolutegravir fue de 1 año para los 3 pacientes que lo recibieron.

Gráfico N° 4: Tiempo de infección por VIH, en años

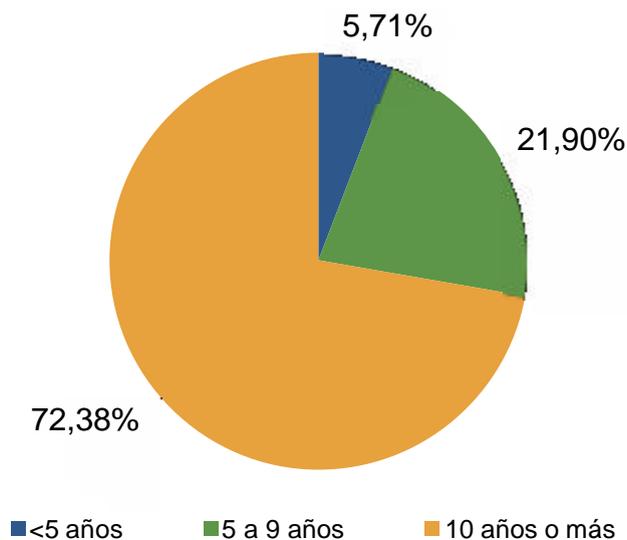
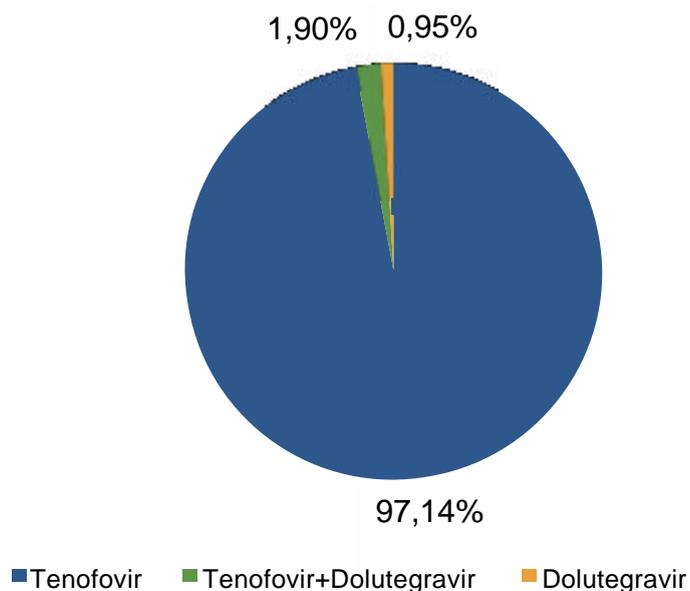


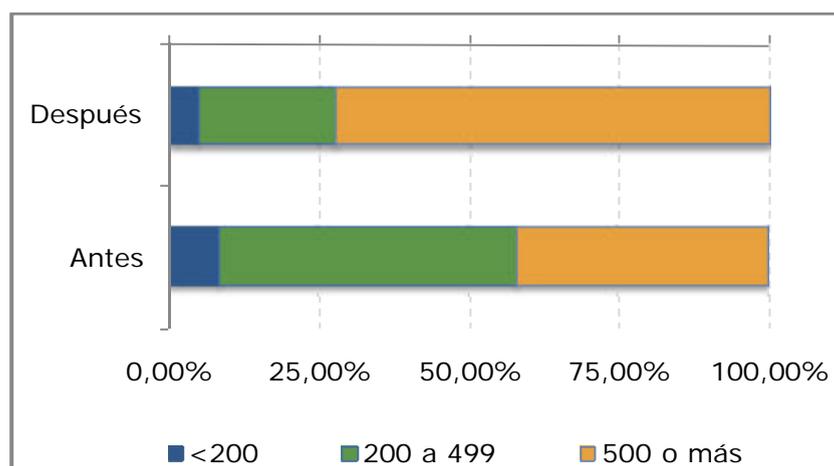
Gráfico N° 5: Porcentaje de pacientes según tratamiento farmacológico recibido



El recuento de Linfocitos T CD4+ antes del tratamiento farmacológico fue, en promedio, de 476,25 +/- 227,66 células por milímetro cúbico de sangre (cél/mm³). 9 pacientes (8,57%) presentaban valores inferiores a 200 células/mm³, 52 (49,52%) tenían valores entre 200 y 499 células/mm³ y 44 (41,90%) presentaban conteos iguales o superiores a 500 células/mm³. Luego del tratamiento, el conteo promedio de células CD4+ fue de 652,65 +/- 276,86 células/mm³. 5 pacientes (4,76%) presentaban valores inferiores a 200 células/mm³, 24 (22,86%) tenían valores entre 200 y 499 células/mm³ y 76 (72,38%) presentaban conteos

iguales o superiores a 500 células/mm³. Se registró un aumento significativo en el conteo promedio, con una diferencia media de 176,40 +/- 26,70 (test t de student, p<0,001). De los 9 pacientes que inicialmente tenían conteo menor a 200 células/mm³, 2 (22,22%) mantuvieron ese nivel en la segunda medición, 2 (22,22%) pasaron a tener entre 200 y 499 células/mm³ y 5 (55,56%) presentaron un conteo superior a 500 células/mm³. De los 52 pacientes con un conteo entre 200 y 499 células/mm³ antes del tratamiento, 18 (34,62%) se mantuvieron en ese rango, 2 (3,85%) presentaron menos de 200 células/mm³ y 32 (61,53%) pasaron a tener 500 células/mm³ o más. En cuanto a los 44 pacientes que tenían conteo superior a 500 células/mm³ antes del tratamiento, 39 (88,64%) mantuvieron ese valor, 1 (2,27%) presentó un conteo posterior inferior a 200 células/mm³ y 4 (9,09%) se ubicaron entre 200 y 499 células/mm³. La tasa de pacientes con conteo superior a 500 células/mm³ aumentó significativamente entre las dos mediciones (test de McNemar, p<0,001). Sin embargo, no resultó estadísticamente significativa la variación en la tasa de pacientes con un conteo inferior a 200 células/mm³ (test de McNemar, p=0,344).

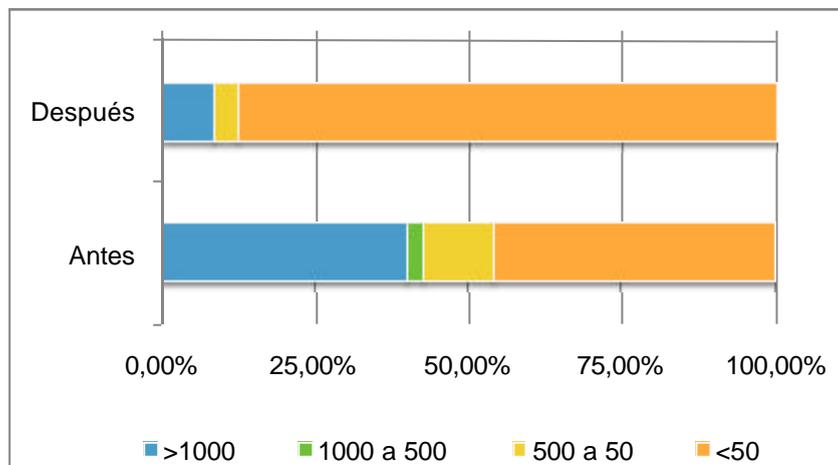
Gráfico N° 6: Porcentaje de pacientes según conteo CD4 (cél/mm³), antes y después del tratamiento farmacológico



Respecto a la carga viral plasmática (medida en copias por mililitro, copias/ml) de los 105 pacientes, antes del tratamiento recibido, se encontró que 42 personas (40,00%) tenían valores mayores a 1000 copias/ml, 3 pacientes (2,86%) tenían entre 500 y 1000

copias/ml, 12 (11,43%) presentaban entre 50 y 500 copias/ml y 48 (45,71%) tenían menos de 50 copias/ml. Luego del tratamiento, 9 pacientes (8,57%) presentaron valores superiores a 1000 copias/ml, 4 (3,81%) tenían entre 50 y 500 copias/ml y 92 (87,62%) presentaban menos de 50 copias/ml. La tasa de pacientes con valores superiores a 1000 copias/ml se redujo significativamente al comparar ambas mediciones (test McNemar, $p < 0,001$).

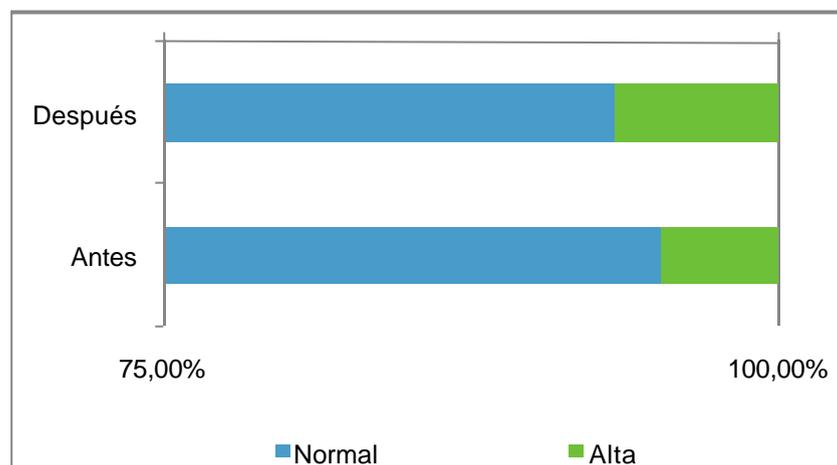
Gráfico N° 7: Porcentaje de pacientes según carga viral plasmática (copias/ml), antes y después del tratamiento farmacológico



La creatinina plasmática (expresada en miligramos por decilitro, mg/dl) fue, en promedio, de 0,80 +/- 0,24 mg/dl antes del tratamiento y de 0,98 +/- 0,28 mg/dl luego del tratamiento. El aumento resultó estadísticamente significativo (test t de student, $p < 0,001$), con un promedio de 0,18 +/- 0,02. Teniendo en cuenta que para las mujeres los valores normales se encuentran entre 0,6 y 1,1 mg/dl y para los hombres entre 0,7 y 1,3 mg/dl, se encontró que, antes del tratamiento, 100 pacientes (95,24%) presentaban valores normales y 5 (4,76%) presentaban valores superiores al límite. Luego de la aplicación del

tratamiento, 98 pacientes (93,33%) tuvieron mediciones normales y 7 (6,67%) presentaron valores altos. De los 5 individuos con creatinina plasmática alta antes del tratamiento, 2 tuvieron valores normales en la medición posterior y 3 mantuvieron alta la creatinina. De los 100 que tenían valores normales antes del tratamiento, 4 presentaron creatinina alta luego de iniciado el mismo y los otros 96 mantuvieron valores normales. El cambio en la tasa de pacientes en cada categoría no resultó estadísticamente significativo (test de McNemar, $p=0,687$).

Gráfico N° 8: Porcentaje de pacientes según creatinina plasmática, antes y después del tratamiento farmacológico



El clearance de creatinina se midió en mililitros por minuto (ml/min). Antes del inicio del tratamiento farmacológico, el promedio observado fue de 118,83 +/- 39,76 ml/min. Posteriormente, fue de 94,85 +/- 29,36 ml/min. La disminución resultó estadísticamente significativa (test t de student, $p<0,001$), con una diferencia promedio de 23,98 +/- 2,60. Considerando como valores normales mediciones entre 89 y 128 ml/min para las mujeres y entre 97 a 137 ml/min para los hombres, resultó que antes del tratamiento farmacológico 40 pacientes (38,10%) tenían valores bajos, 30 (28,57%) tenían valores normales y 35 (33,33%) presentaban valores altos. Luego del tratamiento, 63 (60,00%) tuvieron

clearance de creatinina bajo, 29 (27,62%) normal y 13 (12,38%) alto. La tasa de pacientes con clearance de creatinina alto se redujo significativamente después del tratamiento farmacológico (test de McNemar, $p < 0,001$).

En cuanto al filtrado glomerular (expresado en ml/min), se obtuvo un promedio de 101,61 +/- 19,83 ml/min antes del tratamiento y 87,44 +/- 19,98 ml/min post-tratamiento farmacológico. La diferencia entre los valores promedio de ambos momentos resultó significativa (test t de student, $p < 0,001$) con un valor estimado de 14,17 +/- 1,80 ml/min. Un valor de filtrado glomerular inferior a 60 ml/min sugiere una afectación renal. Se observó que antes del tratamiento había 4 pacientes (3,81%) con valores inferiores a 60 ml/min y, luego del tratamiento, 10 pacientes (9,52%) presentaban esta condición. La tasa de pacientes con valores menores a 60 ml/min aumentó significativamente luego del tratamiento (test de McNemar, $p = 0,031$).

Gráfico N° 9: Porcentaje de pacientes según clearance de creatinina, antes y después del tratamiento farmacológico

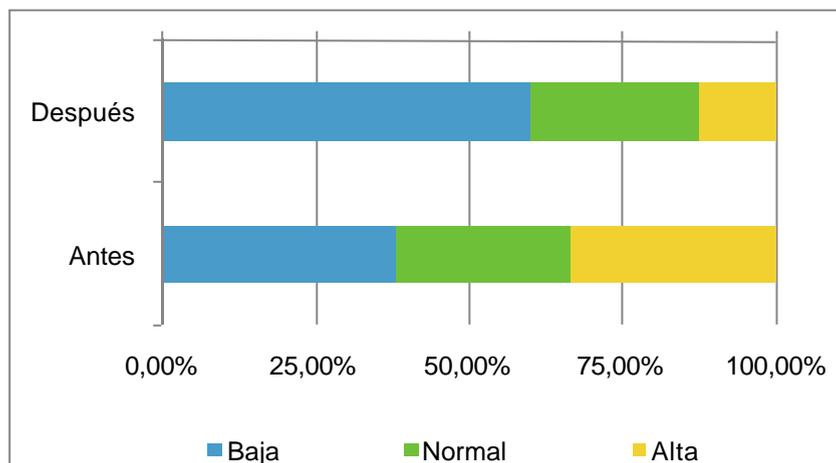
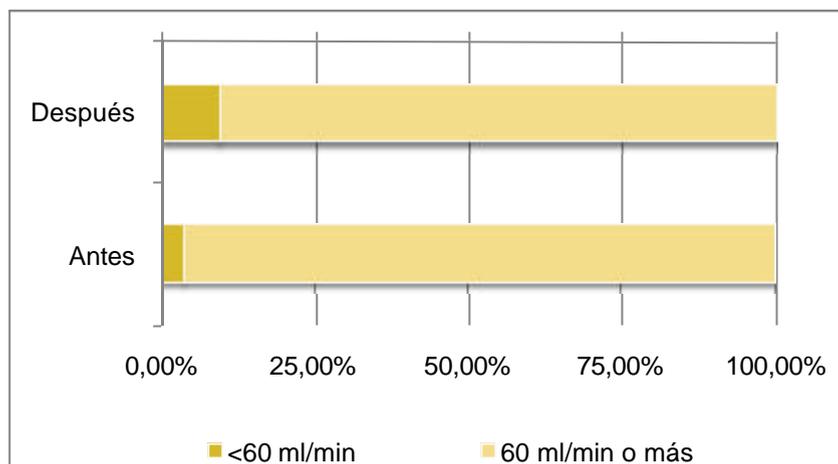


Gráfico N° 10: Porcentaje de pacientes según filtrado glomerular, antes y después del tratamiento farmacológico



Del total de pacientes observados, se registró que 98 (93,33%) no padecían ni hipertensión ni diabetes. 6 pacientes (5,71%) tenían solo hipertensión, y uno (0,95%) presentaba ambas enfermedades crónicas. En el momento del estudio, 1 paciente (0,95%) se encontraba coinfectado por VHB y otro (0,95%) con VHB y VHC.

Gráfico N° 11: Porcentaje de pacientes según comorbilidades

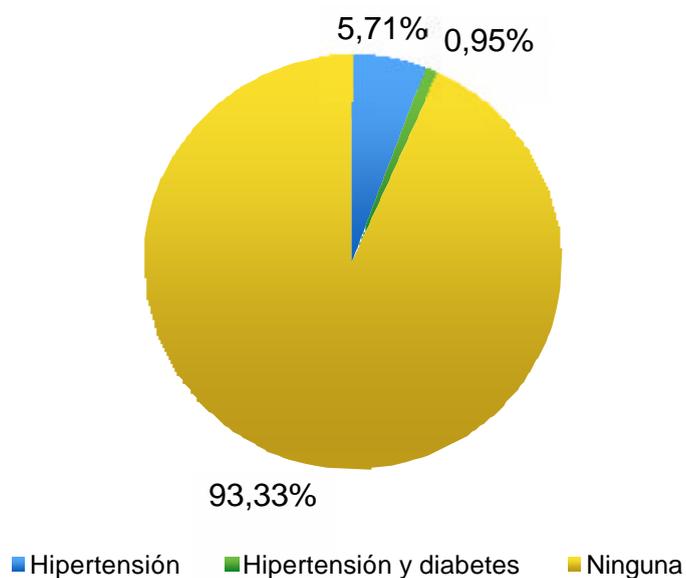
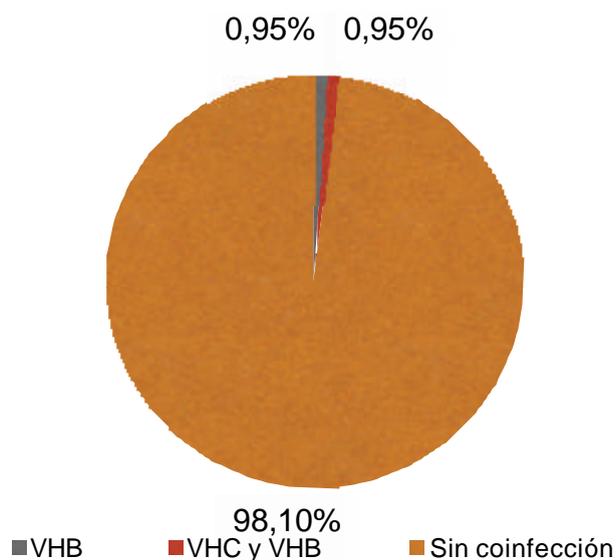


Gráfico N° 12: Porcentaje de pacientes según coinfección



Con la finalidad de analizar la posible relación entre el daño renal provocado por la medicación recibida y la edad, el sexo, el tiempo de tratamiento y la comorbilidad, se consideraron las categorías indicadas en el análisis descriptivo para la medición de creatinina plasmática, clearance de creatinina y filtrado glomerular en el momento del estudio, es decir, luego de iniciado el tratamiento.

De las mujeres pertenecientes a la muestra (28 pacientes), 27 (96,43%) presentaban niveles normales de creatinina y 1 (3,57%) hallándose solo un valor alterado. En cuanto al clearance de creatinina plasmática, 14 (50%) tenían valores bajos, 11 (39,29%) presentaban niveles normales y 3 (10,71%) presentaron valores altos. El filtrado glomerular de 2 mujeres (7,14%) fue menor a 60 ml/min y las 26 restantes (92,86%) tuvieron valores superiores a 60 ml/min.

En el caso de los hombres (77 pacientes), 71 (92,21%) presentaban niveles normales y 6 (7,79%) tenían un valor alto de creatinina plasmática. En cuanto al clearance de creatinina plasmática, 49 (63,64%) tenían valores bajos, 18 (23,38%) presentaban niveles normales y 10 (12,99%) presentaron valores altos. El filtrado glomerular de 8

hombres (10,39%) fue menor a 60 ml/min y los 69 restantes (89,61%) tuvieron valores superiores a 60 ml/min.

El test chi-cuadrado realizado en cada caso indicó que no existen diferencias significativas en los porcentajes de pacientes en cada nivel de creatinina, clearance de creatinina y filtrado glomerular post-tratamiento según el sexo de los pacientes ($p=0,443-0,272 - 0,616$ respectivamente).

La edad promedio de los 98 pacientes con creatinina plasmática normal fue 48,70 +/- 11,40 años y para los 7 que presentaron creatinina alta fue de 50,71 +/- 16,13 años. No se encontraron diferencias significativas entre dichos valores, por lo que no se rechaza la hipótesis de independencia entre la edad y la medición de creatinina plasmática durante el tratamiento farmacológico ($p=0,753$).

Los 63 pacientes que presentaron clearance de creatinina bajo tenían una edad promedio de 52,54 +/- 11,05 años. Los 29 que tuvieron un nivel normal tenían, en promedio, 44,72 +/- 10,86 años. Los 13 pacientes con clearance de creatinina alto tenían una media de 39,85 +/- 8,44 años. Si bien la edad promedio entre los pacientes con clearance normal y alto no presenta diferencias significativas, sí resultan significativamente menores que la media correspondiente a los pacientes con un resultado bajo en el clearance de creatinina plasmática durante el tratamiento ($p<0,001$).

La edad promedio de los 10 pacientes con filtrado glomerular menor a 60 ml/min fue de 52,8 +/- 14,95 años. Para los 95 pacientes con filtrado glomerular superior a 60 ml/min, la media fue de 48,39 +/- 11,27 años. La diferencia entre estos valores no es estadísticamente significativa ($p=0,257$).

No se encontró relación entre el tiempo transcurrido desde el inicio de la medicación y las variables analizadas. El tiempo promedio para los pacientes con creatinina normal era de 5,55 +/- 2,56 años y para los que presentaban valores altos era

5,14 +/- 2,79 años ($p=0,720$). Entre los pacientes con clearance de creatinina bajo, el tiempo promedio de medicación fue 5,76 +/- 2,59 años, para los pacientes con medición normal fue 5,17 +/- 2,65 años y para los pacientes con valores altos fue 5,15 +/- 2,27 años ($p=0,512$). Respecto al filtrado glomerular, el tiempo promedio de los pacientes con valores menores a 60 ml/min era 5,3 +/- 2,58 años y para el resto, 5,55 +/- 2,58 ($p=0,773$).

El tiempo promedio de infección con VIH para los pacientes con creatinina plasmática normal fue de 9,71 +/- 3,68 años mientras que, para aquellos con creatinina alta, fue de 12,66 +/- 5,84. La diferencia entre ambos valores no resultó estadísticamente significativa (test t de student, $p=0,192$).

Para los pacientes con clearance de creatinina normal, el tiempo promedio con infección por VIH fue de 11,38 +/- 6,25 años. Para los individuos con clearance alto, el promedio fue de 11,08 +/- 6,84 años y, para quienes tuvieron clearance bajo, fue de 13,25 +/- 5,22 años. Estos valores no difiere significativamente (ANOVA, $p=0,228$).

Entre los sujetos que presentaron tasa de filtrado glomerular menor a 60 ml/min, la media del tiempo de infección con VIH fue de 11,20 +/- 4,18 años. En el otro grupo, el promedio fue de 12,60 +/- 5,80 años. La diferencia entre ambos valores no resultó estadísticamente significativa (test t de student, $p=0,467$).

Dentro de los 7 pacientes que tenían hipertensión y/o diabetes, 1 (14,29%) tuvo creatinina plasmática alta y 6 (85,71%), creatinina normal. En el grupo de pacientes sin estas enfermedades, 6 (6,12%) tuvieron creatinina alta y 92 (93,88%) tenían valores normales. No se detecta una diferencia significativa en la distribución de los pacientes en ambos grupos, por lo cual no se rechaza la hipótesis de independencia entre ambas variables ($p=0,392$).

En cuanto al clearance de creatinina, de los 7 pacientes con comorbilidades, 1 (14,29%) tuvo mediciones altas, 4 (57,14%) tuvieron valores bajos y 2 (28,57%), niveles

normales. De los 98 pacientes sin comorbilidades, 12 (12,24%) tuvieron clearance de creatinina alto, 59 (60,20%) presentaron baja y 27 (27,55%), normal. No se detecta una diferencia significativa en la distribución de los pacientes en ambos grupos, por lo cual no se rechaza la hipótesis de independencia entre ambas variables ($p=0,850$).

Respecto a los resultados del filtrado glomerular para los pacientes con alguna comorbilidad, en 1 caso (14,29%) su resultado fue menor a 60 ml/min y en los 6 casos restantes (85,71%), fue superior. Para los pacientes sin hipertensión, diabetes y coinfección con VHB/VHC, el resultado fue menor a 60 ml/min para 9 de ellos (9,18%) y mayor a dicho valor para los restantes 89 (90,82%). No se rechaza la hipótesis de independencia entre el resultado del filtrado glomerular y la comorbilidad de los pacientes ($p=0,515$).

Tabla Nº 2: Resumen de resultados de indicadores de daño renal según variables de interés

Indicador	Nivel	Sexo (n - %)		Comorbilidad (n - %)		Edad (media +/- sd)	Tiempo medicación (media +/- sd)
		Femenino	Masculino	No	Si		
Creatinina plasmática	Normal	27 (96,43)	71 (92,21)	92 (93,88)	6 (85,71)	48,70 +/- 11,40	5,55 +/- 2,56
	Alta	1 (3,57)	6 (7,79)	6 (6,12)	1 (14,29)	50,71 +/- 16,13	5,14 +/- 2,79
	Baja	14 (50,00)	49 (63,64)	59 (60,20)	4 (57,14)	52,54 +/- 11,05*	5,76 +/- 2,59
Clearance de creatinina	Normal	11 (39,29)	18 (23,38)	27 (27,55)	2 (28,57)	44,72 +/- 10,86	5,17 +/- 2,65
	Alta	3 (10,71)	10 (12,99)	12 (12,24)	1 (14,29)	39,85 +/- 8,44	5,15 +/- 2,27
Filtrado glomerular	< 60 ml/min	2 (7,14)	8 (10,39)	9 (9,18)	1 (14,29)	52,80 +/- 14,95	5,30 +/- 2,58

> 60 ml/min	26 (92,86)	69 (89,61)	89 (90,82)	6 (85,71)	48,39 +/- 11,27	5,55 +/- 2,58
-------------	------------	------------	------------	-----------	-----------------	---------------

*Difiere significativamente de las edades promedio de los pacientes con clearance normal o alto.

Discusión:

El presente estudio busca determinar la prevalencia de pacientes HIV positivos con afectación renal por Tenofovir y/o Dolutegravir, para la cual se analizaron 105 pacientes. La mayoría fueron de sexo masculino (77,33%), mientras que las mujeres constituyeron el 26,67%. La edad promedio fue de 48,81 años. Se registró que el tiempo promedio de infección por VIH fue de 12,47 años. El 97,14% (102 pacientes) recibían tratamiento con Tenofovir, 1 paciente (0,95%) recibía Dolutegravir y 2 (1,90%) fueron tratados con ambos fármacos en distintos momentos. El tiempo promedio de tratamiento con Tenofovir resultó de 5,57 años y con Dolutegravir fue de 1 año para los 3 pacientes que lo recibieron.

En nuestro estudio antes de comenzar con el tratamiento, el 8,57% de los pacientes tenían menos de 200 linfocitos T CD4+, un 49,52% pacientes entre 200-499 y 41,90% pacientes tenían un recuento mayor a 500 CD4+, teniendo un promedio de 476,25 +/- 227,66 células/mm³. Luego del tratamiento, el conteo promedio de células CD4+ fue de 652,65 +/- 276,86 células/mm³, aumentando significativamente. Un 72,38% de los pacientes alcanzaron un conteo igual o superior a 500 células/mm³, y solo un 4,76% presentó valores inferiores a 200 células/mm³. En el estudio de E. Paul O'Donnell et al. (2011) publicado por The British Society for Antimicrobial Chemotherapy, tuvieron un recuento promedio de linfocitos T CD4+ de 374 células/mm³ antes del comienzo del tratamiento, y llamativamente el conteo descendió a 352,3 células/mm³ al cabo de 48 semanas ²².

Con respecto a la carga viral plasmática antes del tratamiento 42 pacientes (40,00%) presentaban un conteo superior a 1000 copias/ml, 3 pacientes (2,86%) entre

500 y 1000 copias/ml, 12 pacientes (11,43%) entre 50 y 500 copias/ml y 48 pacientes (45,71%) menos de 50 copias/ml. Después del tratamiento solo 9 pacientes (8,57%) presentaron una CVP mayor a 1000 copias/ml, 4 pacientes (3,81%) entre 50 y 500 copias/ml y aumentando significativamente, 97 pacientes (87,62%) presentaron menos de 50 copias/ml.

En general, los estudios con pacientes VIH tratados con TDF muestran un predominio marcado de varones, al igual que nuestro trabajo (73,33%)^{20,22,23,25,29}. La edad media osciló en 48 años, siendo similar en trabajos comparados donde presentaron promedio 40²⁷ y 44²⁵ y 49 años²².

Con respecto a las comorbilidades que pueden aumentar el riesgo de alteraciones renales, en nuestro trabajo estudiamos acerca de la existencia de diabetes, hipertensión, y la coinfección de virus hepatotropos (VHB y VHC). Nos encontramos que, de los 105 pacientes estudiados, un 5,71% presentaron hipertensión, un 0,95% hipertensión y diabetes, un 0,95% coinfectado con VHC y un 0,95% con VHC y VHB, la cual no coincide con similares trabajos donde por ejemplo un estudio realizado en la Universidad de Northwestern (USA), de 562 pacientes el 40% padecía de HTA, un 23% DBT, 16% coinfectado con VHC y un 6% VHB²². Otro estudio de cohorte realizado en Estados Unidos en tres estados diferentes (California, Virginia, Maryland) y en el distrito de Columbia, mostró que de 1647 pacientes, el 14,1% eran hipertensos, 5,4% diabéticos y 4,4% coinfectado con VHB/VHC²³.

En nuestro análisis nos encontramos con un peso promedio de 73,25kg, con valores entre 32 y 112kg, viéndose una diferencia significativa entre hombres y mujeres, para los de sexo masculino el peso promedio fue de 77,18kg, mientras que para las mujeres fue de 62,43kg. La gran mayoría de los trabajos comparados no tienen en cuenta la diferencia entre hombres y mujeres^{23,25,29}. Un trabajo llevado a cabo en Tailandia en el Hospital de Chonburi, no tomo en cuenta la división entre hombres y mujeres pero

categorizó a los pacientes que presentaban un peso mayor y menor a 60kg, llegando a la conclusión de que los pacientes que presentaban un peso corporal menor de 60kg podría llevar a una alta concentración de TDF y provocar un mayor en el riesgo de daño renal²⁷. Esto no se correlacionaría con nuestro estudio debido a que no hubo relación entre el peso corporal y el daño renal. De todas maneras es un factor que hay que tener en cuenta.

Aunque gran parte de los trabajos analizados no evaluaron este aspecto, nos pareció importante determinar si el tiempo de infección por VIH influyó en la afectación renal. Nos encontramos que la diferencia no fue amplia entre los pacientes que tuvieron afectación renal de los que no, debido a que pacientes con creatinina plasmática normal presentaron un tiempo de infección de 9,71 +/- 3,68 años, mientras que los que presentaron elevaciones tuvieron un promedio de 11,08 +/- 6,84 años.

Al evaluar el tiempo en que fue administrado el tratamiento, un 97,14% de los pacientes estaban en tratamiento con TDF por 5,57 años promedio, y por DTG se encontraban un 1,9% de los pacientes estaba con un año de tratamiento.

El clearance de creatinina se calculó utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault³⁰ según lo recomendado por la asociación de Medicina del VIH de la Infectious Diseases Society of America³¹. Como resultado al finalizar el tratamiento obtuvimos un promedio de 94,85 +/- 29,36 ml/min, disminuyendo significativamente comparado con el clearance de creatinina antes del tratamiento. Un 60% de los pacientes presento un clearance de creatinina por de bajo de lo normal (89-137 ml/min), un 27,62% con valores normales y un 12,38% con clearance aumentado.

En en presente trabajo analizamos la creatinina plasmatica antes del comienzo del tratamiento y después. En promedio fue de 0,80 +/- 0,24 mg/dl antes y de 0,98 +/- 0,28 mg/dl luego del tratamiento, dando como resultado un aumento estadísticamente

significativo. Antes del tratamiento un 95,24 % tenía valores normales y un 4,76% tenía valores superiores a los límites normales. Al finalizar el tratamiento solo un 6,67% presentó un aumento de creatinina plasmática. Un estudio realizado en 25 departamentos de Italia, llamado proyecto SCOLTA (Surveillance Cohort LongTerm Toxicity of Antiretrovirals por sus siglas en inglés), estudió determinar la incidencia de elevaciones de creatinina, y como segundo objetivo identificar los posibles factores de riesgo para el daño renal. El estudio incluyó a 354 pacientes en tratamiento con tenofovir durante un periodo promedio de 19 meses, el cual dio como resultado la elevación de la creatinina plasmática en un 2,5% de los pacientes ²⁹.

También hemos analizado el filtrado glomerular calculado por la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) ^{32,33}, obteniéndose un promedio de 101,61 +/- 19,83 ml/min antes del tratamiento y 87,44 +/- 19,98 ml/min post-tratamiento farmacológico. Considerando un filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min afectación renal, en nuestro estudio antes del comienzo del tratamiento un 3,81% ya tenía esta condición, y al finalizar incrementó a 9,52%.

Investigadores del estudio D:A:D decidieron evaluar el desarrollo de insuficiencia renal en 22.603 pacientes de la cohorte del estudio que estén en tratamiento ARV. 5366 pacientes se encontraron en tratamiento con TDF. Para poder ser incluidos en el estudio, los participantes debían presentar una tasa de filtración glomerular estimada de 90 ml/min o superior a dicha cifra. Esto no coincide con nuestro trabajo debido a que no fue un criterio de exclusión. Fue realizado entre 1999 y 2004, en 188 clínicas en Europa, Estados Unidos y Australia. Se registraron 1246 muertes. Dentro de estas, 7 de cada 10 ocurrieron en pacientes coinfectados VIH/VHC. No se demostró relación entre los años durante los cuales recibieron TARV y el fallecimiento. Es probable que la contribución relativa de la mortalidad relacionada con enfermedad renal aumente a medida que el pronóstico del VIH siga mejorando con el mayor uso de un tratamiento antirretroviral mejor tolerado. La

duración promedio del tratamiento en este estudio fue de 4,5 años. Al finalizar el estudio encontraron que un 2,1% presentó una TFG por debajo de 70 ml/min y solo un 0,6% pasaron a enfermedad renal crónica²⁰. Recordemos que en nuestro estudio presentamos un 9,52% de pacientes con una TFG por debajo de 60 ml/min.

Otro estudio realizado por el Departamento de Medicina de VIH y genitourinario con el Hospital de Chelsea y Westminster en Londres, Inglaterra, buscó investigar el impacto del TDF sobre la función renal durante un período de 12 meses, de forma retrospectiva. Recogieron datos de 52 pacientes tratados con TDF y los compararon con pacientes que reciben TARV no tratados con TDF, evaluando la TFG. Al terminar el estudio los pacientes que fueron tratados con TDF pasaron de tener 101,36 ml/min a tener 94,48 promedio, y los pacientes que fueron tratados sin TDF no varió la TFG²⁶. Si bien ningún paciente presentó valores por debajo de lo normal, hubo pacientes con disminución del filtrado.

El estudio citado anteriormente por los investigadores del Hospital de Chonburi en Tailandia, que tubo un tiempo promedio de 16 meses de tratamiento con TDF, encontraron que un 19% de los pacientes tuvieron una disminución del 25% de la TFG al finalizar el tratamiento y que en la mitad de los pacientes disminuyó un 25% en aproximadamente dos años y medio²⁷. Esto significa que tuvieron cambios estadísticamente significativos con el tiempo de tratamiento. No así en nuestro trabajo.

Conclusión:

- El recuento de linfocitos T CD4+ aumentó considerablemente al comparar los valores antes y después del tratamiento. La tasa de pacientes con conteo superior a 500 células/mm^3 aumentó significativamente entre las dos mediciones (41,90% vs. 72,38%) y solo un 4,76% presentó valores inferiores a 200 células/mm^3 .
- Los pacientes cuya carga viral plasmática presentaba valores superiores a 1000 copias/ml se redujo significativamente al comparar ambas mediciones (40,00% vs. 8,57%).
- El aumento en la medición de creatinina plasmática luego del tratamiento resultó estadísticamente significativo ($0,80 \pm 0,24 \text{ mg/dl}$ vs. $0,98 \pm 0,28 \text{ mg/dl}$).
- Se encontró una disminución estadísticamente significativa en el clearance de creatinina después del tratamiento ($118,83 \pm 39,76 \text{ ml/min}$ vs. $94,85 \pm 29,36 \text{ ml/min}$). La tasa de pacientes con clearance de creatinina alto se redujo significativamente después del tratamiento farmacológico (33,33% vs. 12,38%).
- En cuanto al filtrado glomerular, se detectó una disminución significativa al comparar los valores promedio antes y después del tratamiento ($101,61 \pm 19,83 \text{ ml/min}$ vs. $87,44 \pm 19,98 \text{ ml/min}$). La tasa de pacientes con valores menores a 60 ml/min aumentó significativamente luego del tratamiento (3,81% vs. 9,52%).

- No existieron diferencias significativas en los porcentajes de pacientes en cada nivel de creatinina, clearance de creatinina y filtrado glomerular post-tratamiento según el sexo de los pacientes.

- No se encontraron diferencias significativas en la edad promedio de los pacientes con el nivel de creatinina plasmática y filtrado glomerular. Si bien la edad promedio entre los pacientes con clearance de creatinina normal y alto no presenta diferencias significativas, sí resultan significativamente menores que la media correspondiente a los pacientes con un resultado bajo en el clearance de creatinina durante el tratamiento, es decir que, en promedio, los pacientes con clearance de creatinina bajo son mayores que aquellos que tienen mediciones normales o altas.

- No se encontró relación entre el tiempo transcurrido desde el inicio de la medicación y las variables analizadas.

- Al analizar el comportamiento simultáneo de la comorbilidad y las mediciones de creatinina, clearance de creatinina y filtrado glomerular, no se encontró asociación entre ellas.

- En conclusión, nuestros resultados sugieren que tanto la prevalencia e incidencia de nefrotoxicidad clínicamente relevantes por antirretrovirales son bajos en la práctica clínica. La nefrotoxicidad parece estar asociada con múltiples causas que en la actualidad no parecen estar claros. Factores de riesgo como el sexo masculino, la edad avanzada, infección avanzada por VIH con un bajo recuento de CD4 y la carga viral alta, comorbilidades, tales como diabetes mellitus, la coinfección por VHC/VHB y la hipertensión arterial, son situaciones que aumentan la probabilidad de alterar la función renal, y que con un estrecho seguimiento de los pacientes, se justificaría utilizar esta

clase de medicación y considerar un cambio en la terapia si se presentan signos de deterioro renal.

Bibliografía:

1. Panel de Expertos del Grupo de Estudio de Sida (GESIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología

Molecular (SEQC). Górriz JL, Gutiérrez F, Trullas JC, Arazo P, Arribas JR, Barril G, et al.; Documento de consenso sobre el manejo de la patología renal en pacientes con infección por el VIH. *Nefrología* 2014;34(2):1-81.

2. Dirección de Sida y ETS. Boletín sobre VIH-sida en la Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2014.
3. Weller S, Adaszko A, Huergo M, Sotelo J. ¿Dónde estamos? ¿Adónde queremos ir? Respuesta al VIH-sida desde el sistema público de salud. Buenos Aires: UBATEC SA; 2009.
4. Miro JM, Cofan F, Trullas JC, Manzardo C, Cervera C, Tuset M, et al. Renal dysfunction in the setting of HIV/AIDS. *Curr HIV/AIDS Rep* 2012;9(3):187-99.
5. Madeddu G, Bonfanti P, De Socio GV, Carradori S, Grosso C, Marconi P, et al. Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: results from the SCOLTA project. *Biomed Pharmacother* 2008;62(1):6-11.
6. Dirección de Sida y ETS. Instructivo para la vigilancia y notificación de casos de VIH, sida defunciones de personas infectadas. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, 2012.
7. Dirección de estadísticas e información de salud. Definiciones y conceptos en estadísticas de salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Dirección URL: <http://www.deis.gov.ar/definiciones.htm>.
8. Carrillo Maravilla E, Villegas Jimenez A. El descubrimiento del VIH en los albores de la epidemia del SIDA. *Revista investigación clínica. Departamento de Medicina Interna. Dirección de Medicina. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.* 2004; 56 (2): 130-133.

9. CDC. US Public Health Service guidelines for testing and counselling blood donors and plasma donors for HIV type 1. MMWR 1996; 45:3-8.
10. Dirección de SIDA y ETS. Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral 2014-2015. Buenos Aires: 2014
11. Lupo, S. Clínica y terapéutica de la infección por VIH y SIDA. 1ra ed Rosario, Argentina, UNR editora, 2003.
12. Koteff J, Borland J, Chen S, et al. A phase 1 study to evaluate dolutegravir's effect on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2013;75(4):990-6.
13. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. Lancet. 2013;382(9893):700-8.
14. Miró JM, Sued O, Plana M, Pumarola T, Gallart T. Advances in the diagnosis and treatment of acute human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2004 Dec;22(10):643-59.
15. Maggi Fernandes JR, Acurcio FA et al. Início da terapia anti-retroviral em estágio avançado de imunodeficiência entre indivíduos portadores de HIV/AIDS em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2009; 25 (6): 1369-1380.
16. Situación epidemiológica del VIH-sida en la ciudad de Buenos Aires. Coordinación Sida, Ministerio de Salud, GCBA. Enero de 2008.
17. IV Consenso Argentino de Terapia Antirretroviral. Sociedad Argentina de Infectología. 2011.

18. Lupo S. El paciente con HIV y SIDA. Cap 71. En: Greca A. et. al. *Terapéutica Clínica*. Editorial Corpus. 1ra Ed. 2011. Argentina.
19. Castro KG, Ward JW, et al. 1993 Revised Classification System for HIV infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adult. National Center for Infectious Diseases Division of HIV/AIDS.
20. Lene Ryom, Amanda Mocroft, Ole Kirk, Signe W. Worm, David A. Kamara, Peter Reiss, Michael Ross, Christoph A. Fux, Philippe Morlat, Olivier Moranne, Colette Smith, and Jens D. Lundgren, on behalf of the D:A:D Study Group. Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-Positive Persons With Normal Baseline Renal Function: the D:A:D Study. *ARV Nephrotoxicity in HIV Patients With Normal Baseline eGFRs. The Journal of Infectious Diseases* 2013;207:1359–69.
21. Goicoechea M, Liu S, Best B et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis* 2008; 197: 102–8.
22. E. Paul O'Donnell, Kimberly K. Scarsi, Kristin M. Darin, Lana Gerzenshtein, Michael J. Postelnick and Frank J. Palella Jr. Low incidence of renal impairment observed in tenofovir-treated patients. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1120–1126.
23. Michael Horberg, Beth Tang, MA, William Towner, Michael Silverberg, Susan Bersoff-Matcha, Leo Hurley, Joseph Chang, Jackie Blank, Charles Quesenberry, Jr, and Daniel Klein. Impact of Tenofovir on Renal Function in HIV-Infected, Antiretroviral-Naive Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:62–69.
24. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I, Daniel N, de Boever C, Mauboussin J, et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004; 35:269–273.

25. Pablo Labargaa, Pablo Barreiroa, Luz Martin-Carboneroa, Sonia Rodriguez-Novoab, Carmen Soleraa, Jose Medranao, Pablo Rivasa, Marta Albalaterc, Francisco Blancoa, Victoria Morenoa, Eugenia Vispoa and Vincent Sorianoa. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with tenofovir. *AIDS* 2009, 23:689–696.
26. Rachael Jones, Justin Stebbing, Mark Nelson, Graeme Moyle, Mark Bower, Sundhiya Mandalia, and Brian Gazzard. Renal Dysfunction With Tenofovir Disoproxil Fumarate–Containing Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens Is Not Observed More Frequently. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1489–1495.
27. Kessarin Chaisiri, Chureeratana Bowonwatanuwong, Narat Kasettrat and Sasisopin Kiertiburanakul. Incidence and Risk Factors for Tenofovir-Associated Renal Function Decline Among Thai HIV-Infected Patients with Low-Body Weight. *Current HIV Research*, 2010, 8, 504-509.
28. Hansen AB, Mathiesen S, Gerstoft J. Severe metabolic acidosis and renal failure in an HIV-1 patient receiving tenofovir. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 389-92.
29. Giordano Madeddu, Paolo Bonfanti, Giuseppe V. De Socio, Silvia Carradori, Carmela Grosso, Patrizia Marconi, Giovanni Penco, Elena Rosella, Sebastiano Miccolis, Sara Melzi, Maria Stella Mura, Simona Landonio, Elena Ricci, Tiziana Quirino. Tenofovir renal safety in HIV-infected patients: Results from the SCOLTA Project. G. Madeddu et al. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2008; 62: 6-11.
30. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
31. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, Boydston II, Ahuja TS, Rodriguez RA, 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 2005;40: 85-1559.

32. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009;9:604-12.
33. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, Kusek JW, Van Lente F; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2006;4:247-54.
34. Breton G, Alexandre M, Duval X, Prie D, Peytavin G, Leport C, et al. Tubulopathy consecutive to tenofovir-containing antiretroviral therapy in two patients infected with HIV-1. Scand J Infect Dis 2004; 36:527–528.

ANEXO I:

Consentimiento Informado:

El alumno Alvarado Baissetto Thomas de la Carrera de Medicina de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana, Sede Regional Rosario lleva a cabo el proyecto de investigación: “Prevalencia de alteraciones de la función renal en pacientes HIV positivos bajo tratamiento antirretroviral en institución privada entre los años 2002 y 2015”, al cual fui invitado/a a participar permitiendo la revisión de mi historia clínica.

Se me explicó que mi participación es voluntaria y que toda la información personal obtenida para este estudio será estrictamente confidencial, conforme a la ley de protección de los datos personales N° 25.326.

Por el presente, presto mi consentimiento para la revisión de mi Historia Clínica en los términos precedentes.

Rosario, de del 2015.

Firma:

Aclaración:

DNI: