



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES
INFECTADOS CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA EN PACIENTES PORTADORES DE ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
MÉDICO**

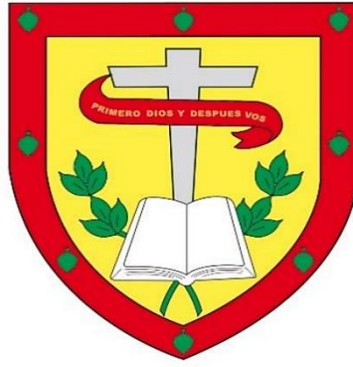
AUTOR: GISELA ESTEFANÍA YUMBLA MAZA

DIRECTOR: DR. DANILO GUSTAVO MUÑOZ PALOMEQUE

CUENCA- ECUADOR

2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES
INFECTADOS CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA
HUMANA EN PACIENTES PORTADORES DE ENFERMEDAD
RENAL CRÓNICA”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO
DE MÉDICO**

AUTOR: GISSELA ESTEFANÍA YUMBLA MAZA

DIRECTOR: DR. DANILO GUSTAVO MUÑOZ PALOMEQUE

CUENCA- ECUADOR

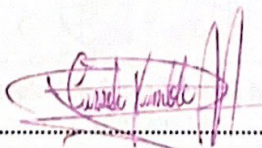
2022

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Gissela Estefania Yumbla Maza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **140129314-5**. Declaro ser el autor de la obra: "TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES INFECTADOS CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES PORTADORES DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, **17 de noviembre de 2022**


F:
GISELA ESTEFANIA YUMBLA MAZA
C.I. **1401293145**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado " **TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES INFECTADOS CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES PORTADORES DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA** " realizado por **YUMBLA MAZA, GISELA ESTEFANÍA** con documento de identidad **No. 1401293145**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 17 de noviembre de 2022


F:
Dr. Danilo Muñoz Palomares
DIRECTOR / TUTOR


*HOSPITAL VICENTE TORREALBA
DR. DANILLO MUÑOZ
MEDICINA INTERNA
C.I. 0103652974*



AGRADECIMIENTO

Con este trabajo culmina una etapa muy importante en mi vida, “es el apenas inicio de mi formación médica”. Considero personalmente que la medicina es una carrera que se expresa como arte, cuyo arduo aprendizaje se transmuta en la búsqueda de sanar a otro ser humano, en toda su complejidad. Ser médico es cumplir un logro muy importante y es preciso reconocer que no estaría hoy tan gustosa de no haber sido por la gracia de mi Dios, quien en todo este camino se ha hecho presente por medio del incondicional amor y apoyo de mis padres, a quienes dedico esto como el fruto cosechado de tantos años. Aprovecho el espacio para hacer mención de mis hermanos, quienes me motivan con su ejemplo como profesionales de calidad, y son quienes de formas y momentos distintos han sabido apoyarme a lo largo de la carrera y este trabajo en especial. Gabriela, Marcela, Chelo & Fernanda, gracias.

Como no agradecer también a todos aquellos quienes fueron mis maestros durante estos 5 años dentro de la Universidad Católica de Cuenca, la cual considero orgullosamente una segunda casa, a la cual debo mi formación profesional y parte de mi formación personal. Me llevo de ella no solamente el título, son todos los aprendizajes, y las personas que conocí, mis ahora colegas y otras que se convirtieron a más de eso en mis hermanas.



1. RESUMEN

Antecedentes: La Enfermedad Renal Crónica asociada con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, se presenta en algunos casos como un problema preexistente, o ya sea, como resultado de efectos directos de la infección en el riñón, incluyendo complicaciones de la terapia antirretroviral.

Objetivo: Identificar el tratamiento antirretroviral adecuado para pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana, portadores de enfermedad renal crónica.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica, en la cual se incluyeron metaanálisis, estudios retrospectivos, prospectivos y observacionales de los últimos 5 años, que fueron seleccionados de bases de datos y buscadores médicos en revistas indexadas y publicadas en cuartiles 1 a 4.

Resultados: La prevalencia de ERC en pacientes VIH positivos oscila entre el 2 al 32%. Dentro de la literatura, dolutegravir fue el tratamiento más prescrito, en estudios que lo definen una opción más efectiva con seguridad renal, seguido por raltegravir, contando con la disponibilidad de este último en Ecuador.

Conclusiones: Se recomienda el uso de raltegravir, más dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos, como terapia antirretroviral de primera línea en pacientes con ERC, debido a su eficacia y tolerancia superiores al actual régimen triple instituido en la guía nacional, que consta de efavirenz, abacavir y lamivudina.

Palabras Clave: Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), Enfermedad Renal Crónica (ERC), diálisis, Trasplante Renal, Terapia Antirretroviral (TAR).

2. ABSTRACT

Background: Chronic Kidney Disease associated with Human Immunodeficiency Virus, in some cases, appears as a pre-existing problem or a result of direct effects of kidney infection, as well as complications of the antiretroviral therapy.

Objective: To identify the appropriate antiretroviral treatment for patients with Human Immunodeficiency Virus with Chronic Kidney Disease (CKD).

Methodology: A bibliographical review was carried out, including meta-analyses, and retrospective, prospective and observational studies from the last five years, which were selected from databases and medical search engines in indexed journals published in 1 to 4 quartiles.

Results: The prevalence of CKD in HIV-positive patients ranges from 2 to 32%. According to the published studies, dolutegravir was the most prescribed treatment, defined as the most effective option in terms of renal protection, followed by raltegravir, considering its availability in Ecuador.

Conclusions: The use of raltegravir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors is highly recommended as first-line antiretroviral therapy in patients with CKD due to its efficacy and tolerance that is superior to the current triple regimen established in the national guidelines, which includes efavirenz, abacavir, and lamivudine.

Keywords: Human Immunodeficiency Virus (HIV), Chronic Kidney Disease (CKD), dialysis, Antiretroviral Therapy (ART).

ÍNDICE

1. RESUMEN	II
2. ABSTRACT	III
3. INTRODUCCIÓN.....	1
4. JUSTIFICACIÓN	3
5. OBJETIVOS.....	1
5.1 OBJETIVO GENERAL	1
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	1
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	2
6.1 DISEÑO METODOLÓGICO:.....	2
6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	2
6.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	2
7. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	2
8. FUNDAMENTO TEÓRICO.....	4
8.1. VIH.....	4
8.2. VIH Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.....	5
8.3. FÁRMACOS DE TAR.....	10
8.3.1. ITIAN.....	14
8.3.1.1. Abacavir	14
8.3.1.2. Lamivudina.....	15
8.3.1.3. Emtricitabina.....	16
8.3.1.4. Tenofovir disoproxil fumarato	16
8.3.1.5. Zidovudina	17
8.3.1.6. Didanosina.....	18
8.3.2. ITINAN.....	18

8.3.2.1.	Etravirina.....	19
8.3.2.2.	Nevirapina.....	19
8.3.2.3.	Efavirenz.....	19
8.3.3.	INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP).....	19
8.3.3.1.	Darunavir.....	20
8.3.3.2.	Atazanavir.....	21
8.3.3.3.	Lopinavir/ Ritonavir.....	21
8.3.3.4.	Saquinavir.....	22
8.3.4.	INSTI.....	23
8.3.4.1.	Raltegravir.....	23
8.4.	PAUTAS DE TAR.....	25
9.	RESULTADOS.....	36
10.	DISCUSIÓN.....	37
11.	CONCLUSIONES.....	41
12.	RECOMENDACIONES.....	42
13.	BIBLIOGRAFÍA.....	43
14.	ANEXOS.....	50

ÍNDICE DE AVREVIATURAS

ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
<i>3TC</i>	LAMIVUDINA
<i>ABC</i>	ABACAVIR
<i>ADME</i>	ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN, METABOLISMO, ELIMINACION
<i>AM</i>	ANTIMETABOLITO
<i>ARV</i>	ANTIRRETROVIRALES
<i>ATV</i>	ATAZANAVIR
<i>AZT</i>	ZIDOVUDINA
<i>C</i>	COBICISTAT
<i>CS</i>	CORTICOIDES
<i>D4T</i>	ESTAVUDINA
<i>ddI</i>	DIDANOSINA
<i>dNTP</i>	DEOXINUCLEÓSIDO TRIFOSFATO
<i>DRV</i>	DARUNAVIR
<i>DRESS</i>	DRESS DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS (REACCIÓN A LAS DROGAS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS)
<i>EFV</i>	EFAVIRENZ
<i>ERC</i>	ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
<i>ERCT</i>	ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL
<i>ETV</i>	ETRAVIRINA
<i>FDA</i>	FOOD & DRUG ADMINISTRATION (ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS)
<i>FTC</i>	EMTRICITABINA
<i>GEFS</i>	GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA
<i>IBP</i>	INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES
<i>ICN</i>	INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA
<i>IESS</i>	INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL
<i>II</i>	INHIBIDORES DE LA INTEGRASA
<i>INSTI</i>	INHIBIDORES DE LA TRANSFERENCIA DE LA CADENA DE LA INTEGRASA

<i>IP</i>	INHIBIDORES DE LA PROTEASA
<i>ISSPOL</i>	INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DE LA POLICÍA NACIONAL
<i>ITIAN</i>	INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA ANALOGOS DE LOS NUCLEOSIDOS
<i>ITINAN</i>	INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO ANÁLOGOS DE LOS NUCLEOSIDOS
<i>KDIGO</i>	KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES
<i>LPV</i>	LOPINAVIR
<i>LRA</i>	LESIÓN RENAL AGUDA
<i>MSP</i>	MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
<i>MTF</i>	MONITORIZACIÓN TERAPEÚTICA DE FÁRMACOS
<i>mTOR</i>	INHIBIDORES DE mTOR
<i>NAVIH</i>	NEFROPATÍA ASOCIADA AL VIH
<i>NIA</i>	NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA
<i>NKF</i>	NATIONAL KIDNEY FOUNDATION
<i>NVP</i>	NEVIRAPINA
<i>PVVIH</i>	PERSONAS QUE VIVEN CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA
<i>RAL</i>	RALTEGRAVIR
<i>RBP</i>	RETINOL BINDING PROTEIN (PROTEÍNA TRANSPORTADORA DE RETINOL)
<i>RTV</i>	RITONAVIR
<i>SIDA</i>	SÍNDROME DE INMUNODEFICIENCIA ADQUIRIDA
<i>TAF</i>	TENOFOVIR ALAFENAMIDA
<i>TAR</i>	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL
<i>TARc</i>	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL COMBINADA
<i>TARGA</i>	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD
<i>TDF</i>	TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATO
<i>TFGe</i>	TASA DE FILTRACION GLOMERULAR ESTIMADA
<i>TR</i>	TRASPLANTE RENAL
<i>VIH</i>	VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

CAPÍTULO I

3. INTRODUCCIÓN

Globalmente, se estima que 37 millones de personas son portadores de VIH, y además se diagnostican más de 2 millones de casos nuevos anualmente (1). Este virus puede comprometer al riñón, representando un mayor riesgo de enfermedad renal en personas que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (PVVIH) que en la población general. En el contexto de VIH, los cuatro subtipos principales de podocitopatía incluyen: la nefropatía asociada al VIH (NAVIH) clásica, la glomeruloesclerosis focal y segmentaria variante colapsante, y en casos raros la enfermedad de cambios mínimos e hiperplasia mesangial difusa. Sin embargo la NAVIH se ha vuelto menos común con el uso generalizado de la TAR, y ha habido un aumento simultáneo en la prevalencia de la lesión renal aguda (LRA), y la ERC (Tabla 1) (1–3), siendo esta última de interés para el presente estudio.

La ERC puede resultar de efectos directos del virus de la inmunodeficiencia humana en el riñón, o de infecciones oportunistas u otras asociadas (hepatitis B, tuberculosis); enfermedad glomerular mediada por inmunocomplejos; enfermedad comórbida (hipertensión, diabetes), y la exposición a medicamentos nefrotóxicos, incluyendo complicaciones de la terapia antirretroviral (TAR) (2, 4). La TAR es la responsable de brindar una mayor calidad de vida, además de mejorar el pronóstico entre las PVVIH (4). Se han desarrollado clases de antirretrovirales con mecanismos de acción que se dirigen a casi todos los pasos importantes del ciclo de vida del virus. Los beneficios están tan claramente establecidos que prácticamente todos los pacientes diagnosticados están en tratamiento (5).

La mayor parte de lo que sabemos sobre la ERC en correlación a los antirretrovirales, proviene de investigaciones realizadas en países de altos ingresos donde los perfiles de los pacientes y la demografía son discordantes con los de Ecuador (6). Existiendo una deficiencia de la investigación sobre el impacto de la TAR en pacientes que padecen ERC (5, 6). Debido a esto se plantea la pregunta de investigación: ¿Cuál es el tratamiento antirretroviral adecuado para pacientes con VIH, que además presentan enfermedad renal crónica?

4. JUSTIFICACIÓN

En las últimas tres décadas, los casos de VIH/SIDA se consideran uno de los mayores desafíos para la salud pública a nivel mundial. En América Latina hay alrededor de 2.100.000 personas con VIH. En Ecuador según los datos del MSP, IESS, ISSFA e ISSPOL, instituciones que conforman la Red Pública Integral de Salud; se registraron un total de 33.839 casos diagnosticados de VIH para el cierre del año 2020, de los cuales el 97% corresponde a pacientes adultos (>15 años), mismos que de acuerdo con el informe anual de la Secretaría Nacional de Vigilancia de la Salud Pública, ya cuentan con un tratamiento antirretroviral (7).

Algunos estudios declaran que hay una mayor prevalencia de ERC en los pacientes VIH positivos comparada con la de personas no infectadas y que, el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica a su etapa terminal, es 20 veces mayor en estos casos (8). La prevalencia de ERC oscila entre el 2-38% de los casos de PVVIH, la cifra varía dependiendo de la heterogeneidad genética, el inicio de la TAR, los diferentes criterios de definición de ERC según la región, y a factores como la población, el año, y el área geográfica; al momento Ecuador no cuenta con una investigación epidemiológica que haya estudiado la relación entre las dos patologías, sin embargo la elevación del número de casos de VIH retrata un problema de salud pública actual que debe enfrentar nuestro sistema de salud, donde además la prestación de servicios para la atención de la ERC es poco asequible, esto conllevaría un aumento del gasto de los recursos sanitarios y, en consecuencia también el de los costos asistenciales de los servicios de salud (7 - 9).

Debido a la escasez a nivel nacional, de investigaciones acerca de esta temática, considerada de gran relevancia, nace la necesidad de profundizar el estudio y ampliar el enfoque en el cuidado integral de las PVVIH, y consecuentemente fortalecer la prevención de ciertas comorbilidades como la ERC y la progresión de ésta, mediante la promoción de la salud y el cuidado terapéutico

adecuado. En vista de lo referido, la finalidad de este trabajo es analizar los antirretrovirales disponibles en nuestro medio para las PVVIH (*Tabla 2*), que disminuyan el riesgo de progreso de la ERC o el desarrollo de complicaciones relacionadas con esta enfermedad.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar el tratamiento antirretroviral adecuado para pacientes con VIH, portadores de ERC.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar los resultados de estudios sobre tratamientos antirretrovirales empleados para VIH, en pacientes portadores de ERC.
2. Determinar la interacción del sistema renal de acuerdo con la farmacodinamia de cada antirretroviral disponible en los medios de salud de Ecuador para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de VIH.
3. Reconocer los beneficios y posibles complicaciones sobre la función renal de los antirretrovirales definidos para el presente estudio, en pacientes con diagnóstico de ERC y VIH.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el tratamiento antirretroviral adecuado para pacientes con VIH, que además presentan ERC?

Población: Adultos

Intervención: tratamiento antirretroviral para VIH

Comparación: tratamiento antirretroviral para VIH, de primera línea.

Resultados: seguridad renal de los fármacos antirretrovirales para VIH

6. MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO METODOLÓGICO:

Revisión bibliográfica.

6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Idioma**

Español e inglés.

- **Tipos de publicación**

Estudios que han sido publicados en los últimos 5 años, estudios observacionales, apartados con estudios retrospectivos y prospectivos, ensayos clínicos controlados de revistas especializadas con cálculo de factor de impacto con una categorización de calidad cuartil 1-2, en particular: SCImago Journal & Country Rank (SJR), y guías nacionales e internacionales

6.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estudios en pacientes pediátricos.
- Investigaciones de pregrado y posgrado.
- Estudios con metodología cualitativa.

7. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

- **Bases de datos:** PubMed, Medline, Medscape, Cochrane Library, Scielo, Science direct, Scopus, y National Library of Medicine.
- **Términos de la búsqueda o palabras clave:**

Los términos de búsqueda principales relacionados con el VIH y enfermedad renal crónica específicamente (antirretrovirales, VIH, ERC, riñón, renal, nefrología,).

- **Idioma:** inglés – español
- **Rango de tiempo:** estudios clínicos publicados en los últimos años (2016-2021)
- **Síntesis y presentación de los resultados:**
- Para la revisión bibliográfica la información se organizó y analizó, empleando la herramienta Zotero. Tras la identificación y selección de diferentes estudios en base a la lectura de los resúmenes y conclusiones de los principales artículos, se realizó un análisis sobre los principales artículos con las ideas más importantes y los aspectos más relevantes para el tema en estudio. Se elaboró un cuadro de síntesis de los resultados, donde por cada artículo de relevancia se tomó en cuenta los autores, el título del artículo, año de publicación, revista que lo publicó, y por último los hallazgos con relación al tema.

CAPÍTULO II

8. FUNDAMENTO TEÓRICO

8.1.VIH

Desde hace décadas el VIH se considera responsable de la epidemia contemporánea más representativa y calamitosa. A pesar de los avances científicos logrados en la lucha contra este virus, aun no existe cura o una vacuna eficaz y continúa afectando a muchos pacientes en todo el mundo, siendo un problema que tiene más impacto en los países en desarrollo o subdesarrollados representando aproximadamente el 80% de las personas infectadas (3)(10).

Basado en el informe de monitoreo mundial, del año 2017, el número de PVVIH oscila los 36.9 millones, de las cuales el 75% han sido diagnosticados y es consciente de su estado serológico, y cuatro de cada cinco casos diagnosticados (79%) reciben tratamiento, de éstos la carga viral del 81% se estimó indetectable (8). Los avances en la ciencia y tecnología enfocados en el campo terapéutico que dieron paso a la TAR posibilitaron un pronóstico de vida mejor y consecuentemente, la reducción de la morbimortalidad a causa del VIH/SIDA. Con la introducción de la combinación de los ARV a más de ser un éxito para el control de la viremia, la longevidad aumento para las PVVIH junto a una mejor calidad de vida. Lo que atribuyó a la infección por el VIH una condición de enfermedad crónica, pero con ello incrementaron las comorbilidades (enfermedades renales, cardiovasculares, y hepáticas) a causa de la compleja relación entre la inmunodeficiencia, toxicidad de los ARV, inflamación crónica y el envejecimiento, extendiendo el enfoque del manejo terapéutico basado en la actual coyuntura de la salud en los pacientes VIH positivos. Entre dichas comorbilidades la ERC toma un papel importante de estudio asociado al VIH (8).

8.2.VIH Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Los primeros casos de enfermedad renal asociada al VIH fueron descritos en 1984, caracterizados por un rápido deterioro de la función renal y proteinuria severa, posteriormente denominada nefropatía asociada al VIH (NAVIH), aun definida como la principal glomerulopatía inducida directamente por el virus, sin embargo existe un amplio espectro de síndromes renales asociados (Tabla 1) (11) (12) (13).

La ERC es una complicación conocida y frecuente de la infección por VIH y esta relación es una causa trascendental de su morbimortalidad (11). Se ha descrito en el 5% hasta un 60% de las PVVIH. Esta amplia variabilidad en la incidencia reportada de ERC depende principalmente de la población estudiada, el estado inmunoviológico de los pacientes y / o la presencia de otras enfermedades concomitantes (14).

También existe una creciente evidencia de un fenotipo de envejecimiento que puede ser impulsado por un estado proinflamatorio en pacientes infectados por el VIH y de una "inmunosenescencia" acelerada, los cuales pueden contribuir a esta carga de comorbilidad.

Las diferencias en la incidencia informada de la ERC en las PVVIH, también pueden estar relacionadas, en parte, a la estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG), que resulta un desafío clave para el diagnóstico de ERC, particularmente en esta población. De hecho, recientemente se han informado oposiciones significativas entre las directrices KDOQI entre la KDIGO y la NKF sobre el mejor marcador urinario (tasas de excreción de albúmina frente a proteínas totales) para la definición de ERC. La creatinina sérica es el marcador clínico más común y sencillo para evaluar la función renal, pero a menudo se ve afectada por la edad, sexo, peso y masa muscular, lo que la hace particularmente en esta población un marcador imperfecto de la TFG. En su defecto, la cistatina C sérica puede ser otro marcador para la estimación de la TFG, es

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de la enfermedad renal en pacientes infectadas por el VIH (13).

LRA	<p>Causas comunes del VIH, no específicas</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infecciones oportunistas ▪ Hipoperfusión e isquemia renal ▪ Nefritis intersticial aguda ▪ Rabdomiólisis ▪ Obstrucción del tracto urinario: coágulos de sangre, micetoma, cristaluria <p>Glomerulopatías específicas del VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Drogas
ERC	<p>Glomerulopatías específicas del VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ NAVIH ▪ Enfermedad renal por complejos inmunes al VIH (HIVICK) <ul style="list-style-type: none"> ○ Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos ○ Glomerulonefritis posinfecciosa ○ Glomeruloesclerosis focal y segmentaria colapsante ○ Nefritis por inmunoglobulina A ○ Enfermedad mixta esclerótica/inflamatoria ○ Glomerulopatía membranosa ○ Enfermedad similar al lupus • Microangiopatía trombótica <p>Glomerulopatías no específicas del VIH comunes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glomerulonefritis/crioglobulinemia membrano-proliferativa relacionada con el virus de la hepatitis C. • Amilosis • Nefropatía diabética • Enfermedad de cambios mínimos • Nefroangioesclerosis <p>Drogas</p>
TRASTORNOS DE LIQUIDOS Y ELECTROLITOS	<p>Trastornos de la osmolaridad Trastornos del potasio Trastornos a base de ácido</p>
NEFROTOXICIDAD DE LOS ARV	<p>LRA</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC, ATV, ddI, RTV, SQV, TDF <p>ERC</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC, ATV, LPV, TDF <p>Nefritis intersticial aguda</p> <ul style="list-style-type: none"> • ABC, ATV <p>Síndrome de Fanconi</p> <ul style="list-style-type: none"> • TDF, ddI, ABC <p>Acidosis tubular renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 3TC <p>Cristaluria, litiasis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ATV <p>Diabetes insípida nefrogénica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ddI, TDF <p>Otro</p>

producida por células nucleadas a una tasa de producción constante, filtrada libremente sin secreción o reabsorción tubular y se cataboliza en el túbulo proximal. La cistatina C sérica se puede considerar en pacientes que reciben medicamentos que alteran el manejo de la creatinina tubular, también puede predecir mejor la mortalidad a largo plazo, pero puede verse afectada por la condición del VIH, incluida la viremia y puede elevarse en procesos inflamatorios. Sin embargo, la ecuación basada en la creatinina sérica desarrollada por la colaboración epidemiológica de la enfermedad renal crónica (CKD-EPI) superó a las ecuaciones basadas en la cistatina C sérica en pacientes infectados por el VIH para el diagnóstico de ERC pero, acorde con las Directrices para el manejo de la enfermedad renal crónica en pacientes seropositivos, la ecuación MDRD simplificada es preferible para fines de estadificación de la ERC, mientras que la ecuación de Cockcroft-Gault debe aplicarse al decidir sobre los ajustes de dosis del fármaco. No obstante, un estudio comparativo de las ecuaciones de estimación de la TFGe para la dosificación de fármacos en pacientes con VIH ha demostrado recientemente que la ecuación CKD-EPI tiene la mayor concordancia con la TFG medida en comparación con MDRD y las ecuaciones de Cockcroft-Gault (1,14).

El uso de antirretrovirales como dolutegravir o rilpivirina o de los potenciadores farmacológicos como ritonavir o cobicistat pueden dar como resultado reducciones en el aclaramiento de creatinina calculado con un promedio de alrededor de 5 a 20 ml/min, que deben tenerse en cuenta al interpretar la TFGe o el aclaramiento de creatinina (1). La creatinina se elimina principalmente por filtración glomerular y aunque mínimamente, también se elimina mediante una secreción tubular (captación del compartimento sanguíneo por el transportador basolateral, transportador de cationes orgánicos 2 [OCT2] y por excreción en la orina por el transportador de extrusión multi-droga y toxinas 1 [MATE1], del polo apical). Dolutegravir es responsable de un aumento

moderado de la creatinina sérica al inhibir la secreción tubular. De hecho, inhibe el transportador tubular OCT2 y, por tanto, la entrada de creatinina en la célula epitelial tubular. Esto da como resultado una disminución en la tasa de filtración glomerular estimada por la creatinina sérica, independientemente de la fórmula utilizada, sin que esto represente una nefrotoxicidad verdadera, ya que no hay una disminución en la tasa de filtración glomerular real (12,15).

Cobicistat, inhibe las enzimas CYP3A4, CYP2D6, P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3, por lo que puede aumentar significativamente las concentraciones de fármacos que son sustratos de estas enzimas. Eso también inhibe la secreción tubular de creatinina sérica, por lo que puede causar aumentos benignos sin afectar realmente la tasa de filtración glomerular (5).

Factores extrarrenales también pueden alterar las concentraciones séricas de creatinina y cistatina C. En la mayoría de las personas seropositivas que permanecen estables con el TAR, el control anual de la función renal parece apropiado. En aquellos pacientes seropositivos con mayor riesgo de ERC y aquellos que reciben TDF con inhibidores de la proteasa reforzados con ritonavir o cobicistat, es recomendable una monitorización más frecuente, típicamente 2 a 4 veces al año, dependiendo de los factores de riesgo. Pero en lugar de un solo valor de TFGe, el estudio de las trayectorias de la TFGe, son útiles para identificar individuos con deterioro progresivo de la función renal (1).

El VIH ejerce un efecto directo sobre los glomérulos y túbulos renales, presentando glomerulonefritis por inmunocomplejos asociados al VIH. Entre los factores de riesgo relacionados se describen un recuento celular de CD4 bajo (generalmente en pacientes no tratados o con mala adherencia al tratamiento) que se asocia con LRA, ERC y progresión de insuficiencia renal a etapa terminal (15), otros factores de riesgo incluyen viremia elevada, abuso de drogas intravenosas, la alta exposición a antibióticos para infecciones recurrentes, exposición a terapia

antirretroviral combinada (TARc) (1)(16)(11).

Tanto los factores de riesgo de ERC como los relacionados con el VIH influyen en el desarrollo y la progresión de la ERC (*Ilustración 1*) (1). Estos son una combinación de factores de riesgo tradicionales, cuya incidencia está aumentando, como edad avanzada, diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, episodio previo de IRA, entre otros.

Las coinfecciones por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) se

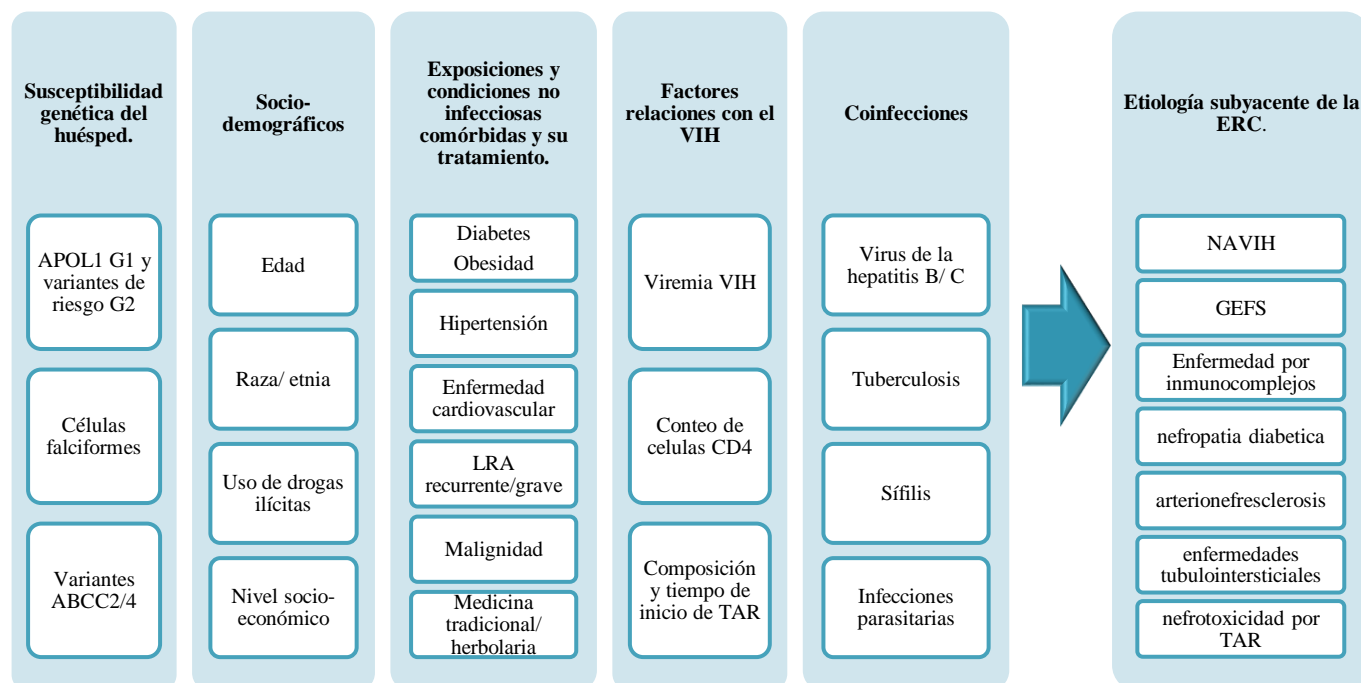


Ilustración 1. Factores de riesgo y etiologías subyacentes de la ERC en personas con VIH (1).

asocian con un riesgo de 2 a 3 veces mayor de ERC progresiva. Otras coinfecciones como la tuberculosis y la sífilis también incrementan la incidencia de enfermedad renal. Además, la LRA grave se ha asociado con un riesgo aumentado de 3,8 a 20 veces de progresión a ERCT (1).

Por otro lado, la presencia de insuficiencia renal puede alterar la farmacocinética de algunos ARV, y luego puede conducir a una exposición inadecuada al fármaco, con la posibilidad de una mala

respuesta al tratamiento o desarrollo de toxicidad relacionada al ARV. Esto significa que sería necesaria una caracterización detallada de la farmacocinética de los nuevos ARV en pacientes con ERC. Sin embargo, todavía existen cuestiones abiertas relacionadas sobre esta temática en pacientes con alteración de función renal. La mayoría de estudios que tratan sobre este enfoque se han realizado después de una sola dosis del fármaco, y no en condiciones estables. Por tanto, no se puede descartar definitivamente el riesgo potencial de acumulación de estos fármacos en pacientes en tratamiento crónico (14).

Si bien se ha demostrado que la Terapia antirretroviral combinada (TARc) reduce la ERC en la población de PVVIH en general, se ha demostrado que algunos medicamentos ARV son nefrotóxicos y se asocian con un empeoramiento de la función renal (15). La TARGA puede favorecer el desarrollo de ERC: la zidovudina o la didanosina pueden favorecer el desarrollo de insuficiencia renal aguda; tenofovir puede favorecer más comúnmente el desarrollo de tubulopatía proximal y menos comúnmente favorecer el desarrollo de deterioro progresivo de la función renal, al igual que el atazanavir se ha determinado que estos causan lesión tubular aguda y nefritis túbulo-intersticial; Los inhibidores de la proteasa indinavir, lopinavir y atazanavir se han asociado con la formación de cálculos renales (14)(15).

En consecuencia, la creencia general ahora es que es más probable que la ERC relacionada con el VIH sea el resultado de una enfermedad renal no relacionada con la NAVIH, y que la TARGA crónica desempeña un papel patogénico clave (14).

8.3.FÁRMACOS DE TAR

Dado que la infección por el VIH requiere tratamiento de por vida, la seguridad de los antirretrovirales es una preocupación importante (17). En el mundo, más de 17 millones de sujetos tienen acceso al tratamiento. Este notable logro sigue a décadas de esfuerzos globales para ampliar

los servicios de atención del VIH después de que una investigación rigurosa haya demostrado constantemente la eficacia de la TAR para reducir la morbilidad, la mortalidad, y transmisión del virus (18).

La farmacología antirretroviral ha progresado significativamente desde que la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó el primer antirretroviral, el inhibidor de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, la zidovudina, en 1987. Se han desarrollado clases de antirretrovirales con mecanismos de acción que se dirigen a casi todos los pasos importantes del ciclo de vida del VIH (**Ilustración 2**) (5) . Cada una de las etapas del ciclo viral es un objetivo terapéutico potencial. Las moléculas antirretrovirales actuales se dirigen a la adhesión viral (inhibidores de entrada), fusión de membranas virales y celulares (inhibidores de fusión), transcriptasa inversa (inhibidores de nucleósidos e inhibidores no nucleósidos), integrasa y proteasa (12).

Las directrices consolidadas de la OMS de 2013 sobre el uso de medicamentos antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH recomendaban un régimen de terapia antirretroviral de primera línea que constaba de dos inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos o nucleótidos y un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido. La combinación de efavirenz, tenofovir y emtricitabina es la opción preferida para el tratamiento de primera línea, aunque también se puede utilizar un IP potenciado con RTV o un tratamiento que incluya un INSTI en un régimen de primera línea en pacientes con enfermedades complejas o contraindicaciones, o ambas (18).

La TARc que incluye agentes de al menos 2 clases diferentes es eficaz para suprimir la replicación viral, restaurar el estado inmunológico y, en última instancia, mejorar la supervivencia del paciente (5).

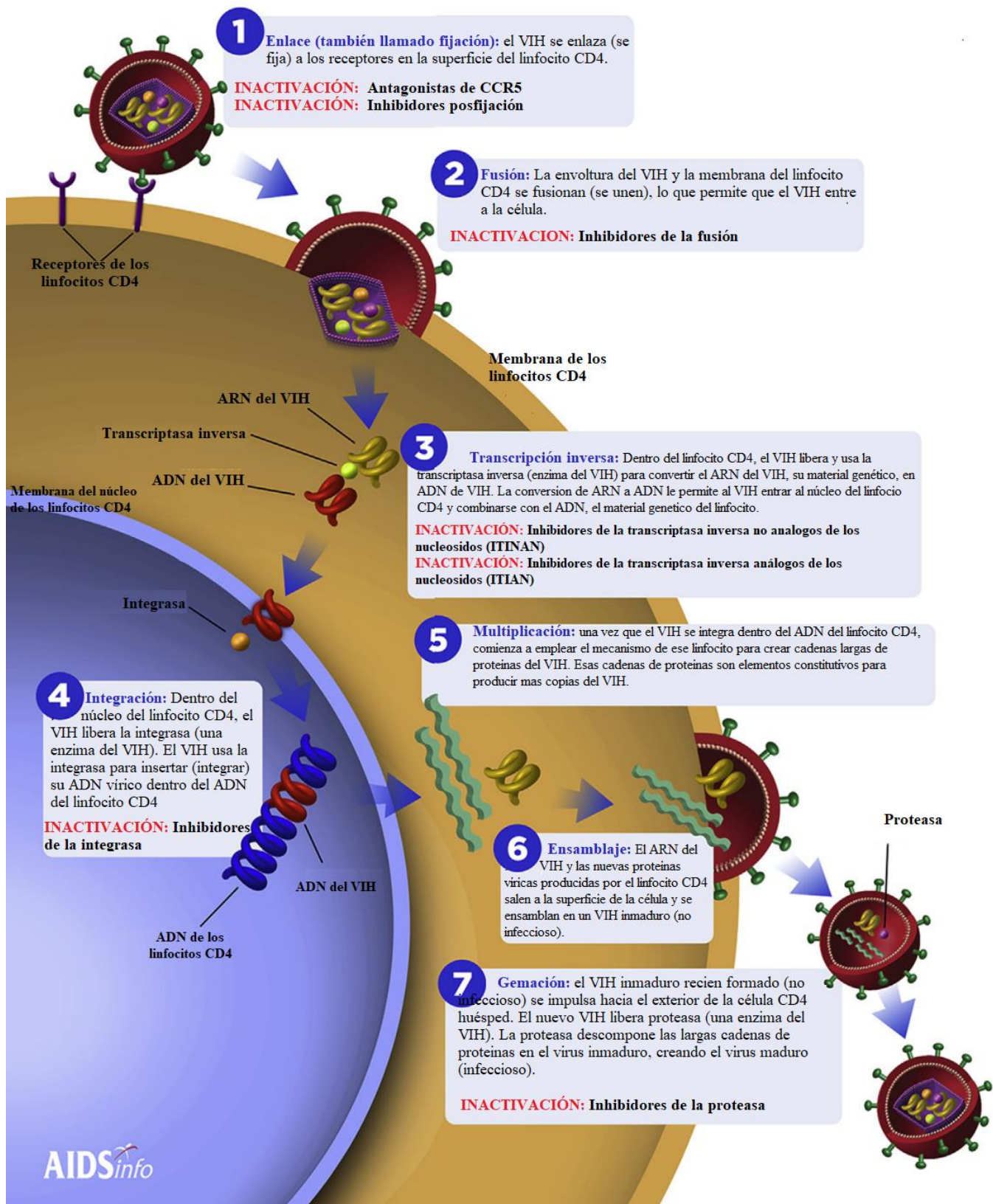


Ilustración 2. Foco de acción de los antirretrovirales en las diferentes etapas del ciclo celular del VIH. Extraído de “Key Principles of Antiretroviral Pharmacology” (5).

Dado que la prevalencia de la ERC, amplía la gama de posibles interacciones entre el VIH, la terapia ARV, la ERC y sus tratamientos, se deben conocer su posible efecto sobre los riñones.

Cualquier insuficiencia renal, crónica o aguda y todas las causas combinadas, puede promover la aparición de un evento nefrotóxico al aumentar la concentración plasmática de los fármacos de eliminación renal. Entonces se establece un círculo vicioso: la insuficiencia renal promueve la acumulación de un fármaco, lo que le permite alcanzar su umbral de nefrotoxicidad. A su vez, la nefrotoxicidad puede agravar la insuficiencia renal (12). Esta breve revisión analiza los efectos renales de los medicamentos ARV (15).

Tabla 2.- Clasificación de los ARV existentes en el Ecuador y sus presentaciones en dosis fija combinada (19).

<i>Familia</i>	ITIAN	ITINAN	IP	INSTI
<i>Fármacos Antirretrovirales</i>	Zidovudina (AZT) Lamivudina (3TC) Didanosina (ddI) Abacavir (ABC) Tenofovir (TDF) Emtricitabina (FTC)	Efavirenz (EFV) Nevirapina (NVP) Etravirina (ETV)	Lopinavir (LPV) Ritonavir (RTV) Saquinavir (SQV) Atazanavir (ATV) Darunavir (DRV)	Raltegravir (RAL)
<i>ARV en dosis fija combinada</i>	AZT+ 3TC ABC+ 3TC TDF+ FTC TDF+FTC+EFV		LPV/RTV	

8.3.1. ITIAN

Los ITIAN son el grupo de antirretrovirales más antiguo y todavía se utilizan comúnmente como una "columna vertebral" de la terapia. Los ITIAN compiten con los nucleósidos análogos, interrumpiendo el alargamiento del ADN sintetizado por la ADN polimerasa (transcriptasa inversa) dependiente del ARN del VIH, terminando con la cadena de replicación del virus (5).

Los ITIAN experimentan excreción renal (filtración glomerular, secreción tubular). Es transcendental ajustar la dosis en los ARV cuya sobredosificación representase un peligro de toxicidad renal, visto con el uso de TDF o en aquellos que causan toxicidad mitocondrial (ddI) con mayor frecuencia. La insuficiencia renal aumenta el riesgo de desarrollar acidosis láctica con la administración de los ITIAN. Otra característica común es que son eliminados fácilmente con la diálisis debido a su bajo peso molecular y baja unión a proteínas. Su administración debe ser post diálisis pero en general, no se requieren dosis extras de estos ARV (20).

8.3.1.1. Abacavir

La biotransformación y eliminación de ABC está dada por la vía del metabolismo hepático, sus metabolitos son excretados en la orina que sumado al ABC inalterable constituyen cerca del 83% del ABC administrado, el porcentaje restante es eliminado en las heces.

ABC es uno de los ITIAN más utilizados, se recomienda como primera línea en las principales guías de tratamiento internacionales en combinación con otro ITIAN y un INSTI. Aunque su metabolismo es hepático y no necesita ajuste de dosis en la ERC, por evitar una reacción de hipersensibilidad debe excluirse en pacientes HLAB5701 positivos. ABC tiene una incidencia significativa de reacciones de hipersensibilidad sistémica, asociado a esto existen informes de

casos aislados de ABC que causan nefritis intersticial aguda (NIA) y ocasionalmente se han asociado con el síndrome de Fanconi y la diabetes insípida nefrogénica (21).

Se ha registrado que en individuos sin tratamiento previo, los regímenes de TAR que contenían ABC resultó en aumentos mínimos o nulos de la proteína transportadora de retinol (RBP) urinaria, lo que sugiere efectos adversos muy limitados sobre la función tubular renal (22).

8.3.1.2. Lamivudina

Sobre la base de las características de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de 3TC, por secreción catiónica orgánica activa del riñón un 90% del fármaco se elimina inalterado, y del 5 al 10% se metaboliza hepáticamente dando lugar a un metabolito trans-sulfóxido, que posteriormente también se elimina en la orina.

Las guías actuales establecen que se debe considerar un ajuste renal en consecuencia con la función renal de los pacientes (*Tabla 4*).Tabla 4

Sin embargo, en la práctica, muchos médicos aprovechan el amplio índice terapéutico de 3TC, así como su favorable perfil de efectos secundarios, y prescriben dosis superiores (hasta 300 mg diarios) en pacientes con insuficiencia renal.

En pacientes en hemodiálisis no se recomiendan reducciones adicionales de la dosis de 3TC, esto debido al gran volumen de distribución y la rápida redistribución de 3TC que ocurre después de la HD (23).

Se han informado como efecto adverso renal en informes de casos aislados, LRA en pacientes con esquema terapéutico de 3TC asociado con RTV o SQV y Síndrome de Fanconi con acidosis láctica con un esquema terapéutico a base de 3TC/D4T, causado por una disfunción generalizada de la capacidad de reabsorción del túbulo proximal del riñón como resultado de la toxicidad

mitocondrial del TAR (24)(25)(26).

8.3.1.3. Emtricitabina

La ruta principal de eliminación de FTC es la excreción renal del fármaco no metabolizado (86%). Dado que el aclaramiento renal de FTC supera significativamente al de creatinina, se puede suponer que, además de la filtración glomerular, un mecanismo de secreción tubular activa desempeña un papel en su excreción renal (27). Sin embargo, puede haber competencia por la eliminación con otros compuestos que también se eliminan por vía renal, pero los mecanismos de transporte que median este proceso aún no se han descrito (27)(28)(29)(30).

No hay interacciones farmacológicas significativas reconocidas con FTC (31). El intervalo de dosificación de FTC debe ajustarse en pacientes con una depuración de creatinina basal inferior a 50 ml/min (*Tabla 4*), y debe controlarse de cerca tanto la respuesta clínica al tratamiento, como la función renal en dichos casos (27).

8.3.1.4. Tenofovir disoproxil fumarato

TDF se elimina inalterado por los riñones mediante la secreción tubular renal proximal activa y por medio de la filtración glomerular. TDF se transporta a las células tubulares proximales a través de los transportadores de aniones orgánicos hOAT1 y hOAT3 y se secreta principalmente en la luz tubular mediante proteínas de resistencia a múltiples fármacos MRP-2 y MRP-4. El TDF se administra una vez al día y generalmente es seguro y bien tolerado, pero tiene un importante potencial de nefrotoxicidad acumulativa dentro de las células tubulares proximales (2). Entre las PVVIH la exposición al TDF se asocia con un mayor riesgo de ERC, y LRA. TDF causa necrosis tubular aguda que da como resultado una disfunción tubular proximal y puede manifestarse como

un síndrome de Fanconi total o parcial, además TDF produce proteinuria de bajo peso molecular que sugiere disfunción tubular progresiva, estos efectos se han atribuido a la toxicidad mitocondrial en las células del túbulo proximal (32)(33), resultante de la inhibición de la gamma polimerasa mitocondrial con un consiguiente estrés oxidativo, y respuestas protectoras celulares deterioradas. La disfunción tubular renal, sin embargo, comprende un espectro que va desde una disfunción leve con importancia clínica limitada, hasta una disfunción tubular grave indicativa de toxicidad tubular renal que anuncia una tubulopatía limitante del tratamiento (22).

Actualmente, las pautas de tratamiento inicial recomiendan evitar el TDF si la TFGe disminuye >25 % de la TFGe desde el inicio o si es < 60 ml/min/1,73 m², e igualmente en pacientes que experimenten estos cambios de la TFGe se recomienda la sustitución con un agente antirretroviral alternativo (21).

La nefrotoxicidad del TDF puede verse potenciada por la coadministración de aciclovir, cidofovir, valaciclovir, ganciclovir, valganciclovir, dipiridamol, AINES, probenecid y ritonavir. El uso de TDF junto con un IP reforzado produce un deterioro renal más marcado por el deterioro de la TFGe.

8.3.1.5. Zidovudina

Después de la glucuronidación hepática alrededor del 14% de AZT se excreta sin alteración en la orina, y el 74% se excreta por vía renal como 5'-glucurónido de zidovudina. La unión a proteínas se da a un 30 %, y la concentración en LCR es 50% de la del plasma.

La anemia y la neutropenia son los efectos adversos más importantes y relacionados con la dosis habitual de este fármaco, más su hepatotoxicidad debida principalmente a la inhibición parcial de la ADN polimerasa mitocondrial celular.

Los fármacos nefrotóxicos, los mielosupresores y el probenecid aumentan su toxicidad renal al interactuar con AZT. Se recomienda el ajuste renal en pacientes con TFGe <50ml/min/1.73m² (Tabla 4) (12) (20).

8.3.1.6. Didanosina

La absorción oral de ddI es algo errática debido a la labilidad ácida. Se metaboliza y se excreta sin cambios en una media de tiempo de 1 a 1,5 h.

Su uso ha disminuido debido a su mayor toxicidad en comparación con los otros ITIAN. Los primeros efectos secundarios descritos fueron la hipopotasemia y la hipomagnesemia, estos mecanismos involucran toxicidad directa a los túbulos proximales por un efecto tóxico sobre las mitocondrias. ddI también se asocia con insuficiencia renal aguda en presencia de acidosis láctica concomitante. Se ha demostrado que la ddI coadministrado con TDF potencian su nefrotoxicidad. Como resultado, no se recomienda asociar estos fármacos como plan de tratamiento en un paciente (34).

8.3.2. ITINAN

Los ITINAN se unen a la transcriptasa inversa en el mismo sitio alostérico, lo que provoca un cambio conformacional en la transcriptasa inversa del VIH-1, esto reduce su capacidad para unirse a los dNTP (5).

Los ITINAN no son eliminados por los riñones, estas son drogas no nefrotóxicas por lo que no se requieren ajustes de dosis de los ITINAN en base a la disfunción renal. Los casos de insuficiencia renal asociados con inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos son anecdóticos y la causa del fármaco a menudo es incierta.

8.3.2.1. Etravirina

ETV es un ITINAN de segunda generación, su autorización de comercialización data del 2009 y hasta la actualidad, no se ha descrito daño renal directo debido a esta molécula. Su eliminación renal es insignificante, y su prescripción no precisa de ajuste en la dosis en ERC.

8.3.2.2. Nevirapina

Se ha descrito un caso de LRA en una paciente embarazada con infección por VIH pocos días después de iniciar la TAR con NVP, como resultado del síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, siglas del inglés). El cuadro clínico-biológico estuvo asociado a fiebre, exantema, eosinofilia, hepatitis citolítica y colestásica e injuria renal aguda. El cuadro desapareció tras la suspensión de la TAR y el empleo de corticosteroides orales. La imputabilidad de la nevirapina es posible, sin embargo, no está demostrada.

8.3.2.3. Efavirenz

EFV se metaboliza por el sistema del citocromo P450, a través el hígado. Menos del 1% de una dosis habitual del fármaco se elimina inalterada en la orina, por lo que el impacto de la insuficiencia renal en su eliminación se considera mínimo. En cuanto a efectos adversos renales únicamente se han notificado casos aislados de NIA en asociación con reacciones de hipersensibilidad con su administración.

8.3.3. INHIBIDORES DE LA PROTEASA (IP)

Los IP son convenientes para usar en la disfunción renal ya que no se requieren ajustes de dosis. Sin embargo, los médicos deben ser conscientes de que existe una rara asociación con la nefropatía por cristales, la nefritis intersticial y la ERC. Se han relacionado tanto con la nefritis intersticial

como con la nefrolitiasis y puede progresar a nefritis intersticial crónica y fibrosis con glomeruloesclerosis.

No se ha informado nefrotoxicidad con los inhibidores de proteasa más nuevos, como darunavir. En un gran estudio de 23,560 participantes, hubo un aumento significativo en la ERC asociado con cada año adicional de exposición a ATV potenciado con ritonavir (ATV /RTV) y lopinavir potenciado con ritonavir (LPV / RTV).

8.3.3.1. Darunavir

DRV se absorbe rápidamente después de la administración oral (35). Se metaboliza ampliamente por el citocromo P450 3A4 intestinal y hepático a través del efecto de primer paso (36). La eliminación de DRV se realiza principalmente a través de las heces (79,5 %) y la orina (13,9 %) posterior a la administración de 400 mg en dosis única (35).

Dado que DRV tiene un peso molecular de 0,500 g/mol y su unión a las proteínas se da en gran medida en el plasma, es poco probable que DRV pueda verse afectado por la diálisis (35). Además, la concentración del fármaco aumenta significativamente tras la HD. Probablemente esto se deba a la absorción intestinal del fármaco y a su hemoconcentración durante la sesión de HD (37).

No hay datos farmacocinéticos de DRV en sujetos infectados por el VIH con LRA grave o ERCT; sin embargo, en estos casos no se esperaría un aumento significativo del fármaco debido a su aclaramiento renal limitado (37).

DRV potenciado con RTV se une a la proteasa de la cepa salvaje del VIH con gran afinidad, igual que a la de las cepas mutantes resistentes a los ARV, que in vitro e in vivo presenta gran potencia. Es decir, tiene una alta barrera genética, pero DRV no potenciado sufre una metabolización rápida, con una vida media plasmática breve. Así que desde su desarrollo se estableció que su combinación

con dosis bajas de RTV es esencial (38).

8.3.3.2. Atazanavir

En grandes estudios de cohortes al igual que TDF, Atazanavir se ha ligado con incidentes de ERC y la progresión de esta. Aunque los mecanismos por los que estos fármacos causan lesión renal no se conocen a detalle, se ha evidenciado que ATV puede causar nefritis intersticial.

ATV, es insoluble en orina alcalina, promueve cristaluria y ocasionalmente formación de cristales, consecuente a esto ATV podría ser responsable de urolitiasis, sin embargo con frecuencia este hallazgo se asocia a antecedentes de enfermedad litogénica (17 a 42%), lo que sugiere un factor de riesgo en estos pacientes (12).

Estudios de cohortes anteriores mostraron que la exposición acumulada de ATV/RTV conjuntamente, puede inducir una disminución de la función glomerular, de la cual la mayoría acompaña a la disfunción tubular. En particular, el uso de ATV/RTV/TDF puede facilitar la aparición de ERC relacionada (12).

8.3.3.3. Lopinavir/ Ritonavir

La expresión hepática e intestinal de P450 3A4 contribuye al aclaramiento sistémico de LPV. RTV se une a las proteínas hasta en un 99 %, e inhibe la isoenzima P450 3A4, responsable del metabolismo de LPV, lo que lleva a un notable aumento de la concentración en el plasma de este medicamento. Por tanto, RTV se utiliza a dosis bajas como potenciador de LPV. En entornos con recursos limitados como régimen de rescate recomendado por las directrices de la OMS, se coadministra con frecuencia LPV/ RTV más TDF, que se considera como factor de riesgo de disfunción renal. Aunque ya se ha establecido una nefrotoxicidad modesta asociada a TDF acorde a varios ensayos clínicos y metaanálisis. Varios estudios sugieren que la disfunción tubular

proximal renal y disfunción renal en un entorno clínico, se asocia más con la coadministración de LPV/TDF (39).

Por otra parte, la administración de LPV/RPV se ha relacionado con litiasis renal, se han descrito cuatro casos en pacientes tratados por un periodo de tratamiento mayor a 8 - 16 meses. Sin embargo, los autores no describen la composición de los cálculos (12)(40).

Con el uso de RTV se han asociado diez casos de LRA que, estudiados por biopsia renal por punción, mostraron necrosis tubular tóxica aguda, el mecanismo fisiopatológico del daño renal es desconocido. De hecho, menos del 5% de RTV se elimina a través de los riñones, por lo que normalmente se considera no nefrotóxico, siendo incluso innecesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, pero por lo descrito anteriormente estudios sugieren monitorear la creatinina con el inicio del TARGA con RTV (12).

Es posible que ritonavir aumente la absorción digestiva de TDF inhibiendo su salida intestinal y su hidrólisis. Es difícil evaluar con precisión el impacto de esta interacción sobre la nefrotoxicidad de TDF. Sin embargo, el riesgo de efectos secundarios renales es mayor cuando se combina TDF/RTV, que cuando el régimen de la TAR con TDF no incluye un IP (12).

8.3.3.4. Saquinavir

SQV se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 del hígado, se asocia más con incidencia de casos de lesión hepática, posiblemente a causa de la producción de un intermedio tóxico y los fármacos que interactúan con el sistema P450 también pueden predisponer a la lesión hepática por SQV (41).

El aclaramiento renal en comparación resulta una vía de excreción menor, siendo la vía hepática el mecanismo de metabolismo y excreción principal de SQV. Por lo tanto, no es necesario un ajuste

renal inicial de la dosis en insuficiencia renal (20). Sin embargo, en la insuficiencia renal grave no hay estudios y se recomienda ser minuciosos si se prescribe SQV/RTV (41).

8.3.4. INSTI

Los ARV de esta clase actúan inhibiendo la integrasa viral, cuya función es integrar el progenoma viral en el genoma de la célula huésped. Los INSTI generalmente deben administrarse 2 horas antes o 6 horas después de los medicamentos que contienen cationes polivalentes (p. Ej., Antiácidos, suplementos) (5). Los INSTI no requieren ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal.

8.3.4.1. Raltegravir

Solo se han descrito cuatro casos de LRA entre 1000 pacientes tratados con RAL, en estos cuatro casos, una afección asociada o preexistente (ERC previa, sepsis, diabetes e insuficiencia cardíaca congestiva) puede haber contribuido con la prescripción de RAL. Probablemente RAL sea un fármaco no nefrotóxico cabe señalar que también se han descrito cuatro casos de rabdomiólisis, incluido uno con LRA que requirió manejo transitorio de diálisis y uno con LRA moderada.

Tabla 3.- Efectos renales secundarios a toxicidad de los antirretrovirales

<i>Familia</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Mecanismo de daño renal</i>	<i>Efecto secundario nefrológico</i>
ITIAN	<i>ABC</i>	Inhibición de la ADN polimerasa mitocondrial; fosforilación oxidativa y quinasas de nucleótidos endógenas	LRA Síndrome de Fanconi (casos) Nefritis intersticial alérgica aguda Acidosis láctica tipo B Diabetes insípida Nefrogénica (casos)
	<i>3TC</i>		Síndrome de Fanconi Acidosis tubular renal
	<i>FTC</i>		Ninguno
	<i>TDF</i>	Toxicidad directa de las células epiteliales del túbulo proximal. Acumulación intracelular. Agotamiento mitocondrial.	Síndrome de Fanconi, diabetes insípida, LRA, ERC, acidosis láctica, osteomalacia hipofosfatemia
	<i>AZT</i>		Acidosis láctica
	<i>ddl</i>		Acidosis láctica, LRA
ITINAN	<i>ETV</i>		Ninguno
	<i>NVP</i>	Hipersensibilidad	Insuficiencia renal aguda como parte del síndrome DRESS Litiasis
	<i>EFV</i>	Desconocido	(enfermedad de cambios mínimo), litiasis renal, insuficiencia renal alérgica aguda
IP	<i>DRV</i>		Ninguno
	<i>ATV</i>		Litiasis
	<i>LPV</i>		Litiasis
	<i>RTV</i>		Necrosis tubular aguda Litiasis
	<i>SQV</i>		Litiasis
INSTI	<i>RAL</i>	Toxicidad del músculo esquelético	Rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda

(12) (13).

8.4.PAUTAS DE TAR

8.4.1. PAUTAS PREFERENTES DE LA TAR Y SU AJUSTE RENAL EN ERC

En Ecuador los esquemas de ARV, deben ser prescritos por profesionales de salud capacitados para la atención de VIH, en las unidades de segundo y tercer nivel de atención en salud del sistema nacional. “La guía nacional de atención integral para adultos y adolescentes con infección por VIH/SIDA, 2017” vigente hasta la fecha, dicta que la terapia de primera línea consiste en TDF / FTC/ EFV, basado en la coadministración de 2 ITIAN/ 1 ITINAN. La ERC influye en la prescripción de la TAR en cuanto a la elección y dosis de los diferentes ARV, sobre todo de aquellos que son eliminados por vía renal. Según la guía se recomienda obviar el uso de TDF, y emplear el esquema: ABC/3TC/EFV en esta población en específico (19).

En “Las Directrices Unificadas sobre el uso de los antirretrovirales para el tratamiento y la prevención de la infección por el VIH. Recomendaciones para un enfoque de salud pública, de la OPS/OMS del 2018” acuerdan esquemas opcionales como: (AZT/3TC/EFV); (AZT/3TC/NVP) y (TDF/ 3TC o FTC/NVP) para pacientes con ERC (42). Para el 2019, la OMS actualizó sus recomendaciones, concertando que la TAR de primera línea en adultos debe componerse de EFV más un ITIAN, inclusive para la población con ERC, salvo contraindicaciones específicas de los antirretrovirales (42).

En varias guías clínicas los ITIAN recomendados, como de uso prioritario por su mayor eficacia para el tratamiento inicial de la infección de VIH son: ABC, 3TC y TDF. Sin embargo a excepción de ABC, los ITIAN requieren un ajuste en la dosis en casos de disfunción renal, (21). Esto implica el riesgo de una sobre o infra-dosificación, que pueden conllevar a una toxicidad o al fracaso virológico respectivamente (20). Además, exponen que las composiciones de ARV deben ser obviadas, por la complejidad en la dosificación de los ITIAN en la ERC avanzada.

En el caso de TDF, la recomendación es evitar su administración, si la TFGe es $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73$ 2 (20). Pero en general, todos los antirretrovirales con nefrotoxicidad potencial deben ser evitados. Una triple terapia con ABC/ 3TC/RAL resulta óptima en la población con ERC (20). ABC debe utilizarse solo en pacientes HLAB5701 negativos para evitar la reacción de hipersensibilidad y debe evitarse en pacientes que hayan tenido eventos cardiovasculares. Las dosis de 3TC debe ajustarse a la función renal, y RAL no tiene interacciones con los fármacos que se metabolizan por el citocromo P450, ni requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (20).

Conforme a los otros grupos farmacológicos de antirretrovirales, los ITINAN, IP, y los inhibidores de la integrasa no requieren ajuste de dosis en pacientes con alteración de la función renal. DRV es el inhibidor de la proteasa, más recomendado para su uso en pacientes con ERC (20)

Las coformulaciones de ABC-3TC son buenas opciones si Clcr es ≥ 30 ml/min, y se pueden emplear con un INSTI (RAL) o un IP (DRV potenciado). Pero en caso de haber contraindicaciones para la administración de ITIAN, se pueden combinar DRV potenciado más RAL en una doble terapia, que resulta eficaz y óptima para esta población (20). Y en delimitados casos, es opcional la monoterapia a base de un IP potenciado, preferentemente DRV (20).

8.4.2. PAUTAS PREFERENTES DE LA TAR Y SU AJUSTE RENAL EN PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS

Las personas con insuficiencia renal grave tienen un alto riesgo de progresión a ERT. La retención de líquidos, la anemia y la enfermedad ósea metabólica son complicaciones comunes de la insuficiencia renal y por lo general requieren múltiples medicamentos para controlar la presión arterial y las concentraciones séricas de fosfato. Evitar la toxicidad de los medicamentos y preservar la función renal residual, incluso en aquellos que han iniciado diálisis, son estrategias importantes para reducir la morbilidad y la mortalidad (21).

Las pautas de TAR para pacientes en diálisis podrían incluir: una terapia triple con ABC más 3TC, en combinación con un tercer ARV (ITINAN, INSTI, o IP potenciado), o bien una pauta dual con 3TC y DRV/c, de no haber una coinfección con el VHB (20).

Las recomendaciones sudafricanas para iniciar a un paciente con la TAR, en pacientes en diálisis son: 600 mg de ABC, primera dosis de 3TC de 50 mg y después 25 mg al día, más 600 mg de EFV todas las noches. En hemodiálisis, se deben administrar los ITIAN post – HD, con ajuste renal de las dosis, salvo si se administra ABC, ya que se eliminan mediante el procedimiento (21).

RAL es seguro de usar a 400 mg/ 12 horas en la hemodiálisis. Aunque el ABC y los INSTI no necesitan ajuste de dosis en la ERC, la administración de los INSTI debe separarse (p. Ej., 2 h antes o 6 h después) debido a la quelación con cationes en el intestino de los quelantes de fosfato para evitar una absorción reducida. (21) (22).

TDF debe ser evitado, pero si se usa, la dosis se debe ajustar a la función renal del paciente. No se recomienda en la ERC con un Clcr menor a 50 ml/ min, pero podría emplearse solo en caso de no haber más alternativas, en la terapia renal sustitutiva.

A medida que la ERC progresa a ERCT, se recomienda que la dosis de 3TC se reduzca a 100 mg

diarios, en aquellos con TFGe 15-29 ml / min / 1,73 m², 50 mg al día con TFGe < 15 ml / min / 1,73 m², y 25 mg al día para los que reciben diálisis. Para FTC, la dosis recomendada para aquellos con TFGe 15-29 ml / min / 1,73 m² es de 200 mg cada tres días, y para aquellos con TFGe < 15 ml / min / 1,73 m², e incluidos los que reciben diálisis son 200 mg cada cuatro días.

Tabla 4. Fármacos Antirretrovirales. Ajustes de Dosis (20) (31) (43).

<i>Familia</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Dosis estándar</i>	<i>Dosis según el CLcr (ml / min)</i>		<i>Hemodiálisis</i>	<i>Diálisis peritoneal</i>	
ITIAN	<i>ABC</i>	300 mg/12h	No requiere ajuste		No requiere ajuste	Sin datos: usar con cautela	
		600 mg/24h					
	<i>ddl</i>	Peso > 60kg /24h	>60	No ajustar dosis		100mg/24h	100mg/ día
			30 -59	200 mg / día		Los días de HD administrar post-HD	
			10-29	125 mg / día			
			<10	100 mg / día (emplear solución pediátrica)			
	Peso < 60kg	250 mg/24h	>60	No requiere ajuste		75 mg/24h	75 mg/24h
			30 -59	150 mg/24h		(emplear solución pediátrica)	(emplear solución pediátrica)
			10-29	100 mg/24h		Los días de HD administrar post-HD	
			<10	75 mg/24h (emplear solución pediátrica)			
	<i>FTC</i>	200 mg/24h (capsulas)	>30	No requiere ajuste		200 mg/96h	Sin datos: usar con precaución)
			15-29	200 mg/72h		Administrar post-HD	
<15			200mg/96h				
240 mg/24h (solución oral, 10mg/ml)		>30	No requiere ajuste (24 ml)		60mg/24h (6ml)	Administrar post-HD	
		15-29	80 mg/24h (8ml)				
		<15	60 mg/24h (6ml)				
<i>3TC</i>	150 mg/12h 300mg/24h	>50	No ajustar la dosis		25mg/24h (1a dosis 50mg)	25mg/24h (1a dosis 50mg)	
		30-49	150 mg / día		Los días de HD Administrar post-HD		
		15-29	100 mg / día (1a dosis 150mg)				
		5-14	50mg/24h (1a dosis 150mg)				

			<5	25 mg/24h (1a dosis 50mg)		
	<i>AZT</i>	300mg/12h	>50	No requiere ajuste de dosis 250 a 300 mg / 12h	300mg/ día Se debe administrar post-HD, la dosis diaria.	300mg/ día
			10-49	300 mg / día		
	<i>TDF</i>	300 mg/24h	>50	No requiere ajuste	16,5 mg (medio cacito) tras completar cada sesión de HD o 300 mg/7 días	Sin datos: usar con precaución
			30-49	132mg (4 cacitos) /24h (1comp/48h)		
			20-29	65mg (2cacit.)/24h (1comp/72-96h)	Mejor evitar	
			10-29	33mg (1cac.)/24h (1comp/72-96h)		
			<10	(1comp/7días) mejor evitar		
ITINAN	<i>EFV</i>	600mg/24h		No requiere ajuste	No parece necesario ajustar la dosis	No ajustar dosis
	<i>ETV</i>	200mg/12h 400mg/24h		No requiere ajuste	No se elimina por el proceso.	No se elimina por el proceso
	<i>NVP</i>	200 mg/12h 400 mg/24h		No requiere ajuste	Los días de HD administrar post-HD o suplemento de 200 mg post-HD	Sin datos: usar con precaución
IP	<i>ATV</i>	400 mg/24 h 300 mg/24 h (con RTV 100 mg)		No requiere ajuste Si se usa combinado con TDF: evitar con Clcr < 70ml / min	En pacientes vírgenes a ARV en HD: (ATV 300 mg más RTV 100 mg) una vez al día. En pacientes con tratamiento antirretroviral en HD: No se recomiendan ATV y ATV/RTV.	No se elimina por el proceso
	<i>DRV</i>	800 mg/24 h (con RTV 100 mg o COB 150 mg)		No requiere ajuste En combinación con TDF: no usar con Clcr <70ml/min	No se elimina por el proceso.	No se elimina por el proceso
	<i>LPV/RTV</i>	400 / 100 mg / 12 h		No ajustar dosis	Evitar la dosificación una vez al día en pacientes en HD	No hay datos: No se elimina por el

					proceso.
	<i>SQV</i>	1000 mg / 12 h (con RTV 100 mg / 12h)	No ajustar dosis	No se elimina mediante el proceso.	No se elimina por el proceso
INSTI	<i>RAL</i>	400 mg / 12h 600 mgx2/24h	No ajustar dosis	Las concentraciones plasmáticas pueden reducirse Los días de HD administrar post-HD	
Combinaciones	TFGe ≥ 50 mL/min	TFGe 30-49 mL/min	TFGe ≥ 10-29 mL/min	TFGe < 10 mL/min	Hemodiálisis
<i>ABC/ 3TC</i>	600/300 mg/ 24h	No recomendado si CrCl <30 mL/min. En su lugar, use los medicamentos de componentes individuales y ajuste la dosis de 3TC de acuerdo con CrCl.			
<i>AZT/ 3TC</i>	300/150 mg/12h				
<i>TDF/FTC</i>	300/200 mg/24h	300/200 mg/48h	< 30 o en Hemodiálisis: No se recomienda.		
<i>LPV/RTV</i>	400/100 mg/12h	No es necesario ajustar la dosis		Evitar la dosificación una vez al día en pacientes en HD	

8.4.3. PAUTAS PREFERENTES DE LA TAR Y SU AJUSTE RENAL EN EL TRANSPLANTE DE RINÓN

El trasplante renal (T.R) es el tratamiento preferido para las personas con enfermedad renal terminal y requiere inmunosupresión a largo plazo. La interacción entre el TAR y los fármacos inmunosupresores ha introducido desafíos en el área del trasplante en personas VIH positivas. Existen interacciones medicamentosas significativas que influyen en el manejo (*Tabla 5*) (44).

El tratamiento inmunosupresor más utilizado consiste en un (ICN) inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), micofenolato de mofetilo y prednisolona, que pueden requerir el uso de (IBP) inhibidores de la bomba de protones (22).

Ritonavir es un inhibidor del sistema enzimático del citocromo P450 que inhibe significativamente el metabolismo de tacrolimus, disminuyendo su aclaramiento en un 80%. Por lo tanto, los pacientes requieren reducciones sustanciales de la dosis de tacrolimus, con monitorización regular del fármaco terapéutico en plasma. Es posible que sólo sea necesario administrar la dosis una vez cada 7 a 10 días para mantener niveles plasmáticos adecuados (20).

Por el contrario, los ITINAN, EFV y NVP inducen el sistema enzimático del citocromo P450, aumentando el metabolismo de tacrolimus, necesitando dosis mucho más altas. Esto puede tener implicaciones de costos dramáticas, y en cuanto a las interacciones farmacológicas tienen implicaciones clínicas significativas: los ITINAN se relacionan con mayor incidencia de nefrotoxicidad de los ICN, y aumentan el riesgo de rechazo agudo (21).

Los IBP reducen la exposición de ATV, la ciclosporina aumenta la exposición al TDF y RTV, y también a los ICN requiriendo reducciones de la dosis del 95-99% de este grupo medicamentoso (22).

En espera de T.R., mejor evitar: IPs potenciados, INSTI potenciados, ATV y TDF. Los IP se han asociado con un mayor riesgo de pérdida del aloinjerto, menos años de función del injerto y un riesgo 1,9 veces mayor de muerte en comparación con los regímenes que no implican su uso. La disfunción aguda o crónica del aloinjerto puede resultar en insuficiencia renal grave (22). Los IPs potenciados interactúan con los inmunosupresores de forma que aumentan su concentración sérica lo que conlleva un riesgo de toxicidad, debiendo considerarse la reducción de la dosis de los inmunosupresores.

En caso de no haber contraindicación alguna o el riesgo de un fracaso virológico, los regímenes de la TAR recomendadas en los receptores de un trasplante renal son equivalentes a las que se recomiendan en los pacientes con ERC, anteponiendo las pautas con INSTI no potenciados.

Los INSTI son los ARV selectos en cuanto a las pautas terapéuticas en un trasplante de riñón, principalmente RAL, debido a toda la experiencia asentada con su uso. ABC y 3TC siguen siendo ITIAN de uso común, y un INSTI se ha convertido en el "tercer agente" preferido en el contexto del trasplante de órganos sólidos (22).

Si la TAR se restituye es necesario ajustar la dosis de los inmunosupresores. TDF Y ABC pueden ser instaurados en el tratamiento de receptores de trasplante renal siempre y cuando se ajuste la dosis a la función renal de cada paciente, pero es mejor que TDF se evite en estos casos. Aquellos en la lista de espera de T.R., debe efectuarse el test de HLA B57-01 (alelo de variación genética) en el donante y receptor. En caso de resultar positivo, ABC se excluirá de la TAR del paciente receptor.

Es primordial que como proveedor de salud en atención del VIH esté en constante actualización sobre las posibles interacciones farmacocinéticas entre los ARV, inmunosupresores, u otros medicamentos que fuesen prescritos en receptores. Y aunque el trasplante de riñón puede restaurar

la función renal a niveles casi normales, muchos pacientes tendrán una función renal deteriorada después del trasplante, y se debe realizar un control regular de la función renal para permitir la adaptación de la dosis de los ARV, además como recomendación se ha establecido que entre los 3 a 6 meses post-trasplante, la realización de controles frecuentes de la carga viral (22).

Tabla 5. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ENTRE FÁRMACOS ANTIRRETROVIRALES E INMUNOSUPRESORES (31).

Inmuno-supresores		ITIAN				ITINAN			IP			INSTI
		ABC	FTC	3TC	TDF	EFV	ETV	NVP	LPV/RTV	ATV/RTV	DRV/RTV	RAL
CS	Prednisona	↔	↔	↔	↔	↓	↓	↓	↑	↑	↑	↔
AM	Azatioprina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Micofenolato	↓?	↔	↔	↑Eb	↓a	↔	↓a D13%	↓	↓a	↓a	↔
ICN	Ciclosporina	↔	↔	↔	↑Eb	↓a	↓a	↓a	↑a	↑a	↑a	↔
	Tacrolimus	↔	↔	↔	↔b	↓a	↓a	↓a	↑a	↑a	↑a	↔
mTOR	Everolimus	↔	↔	↔	↔	↓a	↓a	↓a	↑	↑	↑	↔
	Sirolimus	↔	↔	↔	↔b	↓a	↓a	↓a	↑	↑	↑	↔
OTROS	Globulina antitimocito	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Leyenda de colores

	No se espera ninguna interacción clínicamente significativa
	No se deben coadministrar estos fármacos
	Interacciones potenciales que puede precisar monitorización adicional, cambio de la dosis o de la posología
	Interacciones potenciales que se prevé que sean de baja intensidad. No requiere ajuste renal de la dosis, o acciones de monitorización adicional.

Leyenda/comentarios

↑	incremento sustancial de la exposición de los inmunosupresores
↓	potencial reducción de la exposición de los inmunosupresores
↔	Sin efecto importante
D	disminución de la exposición al ARV
E	Elevación de la exposición al ARV
a	La MTF de los inmunosupresores es recomendable
B	Se debe monitorizar la función renal

9. RESULTADOS

9.1. Búsqueda de información

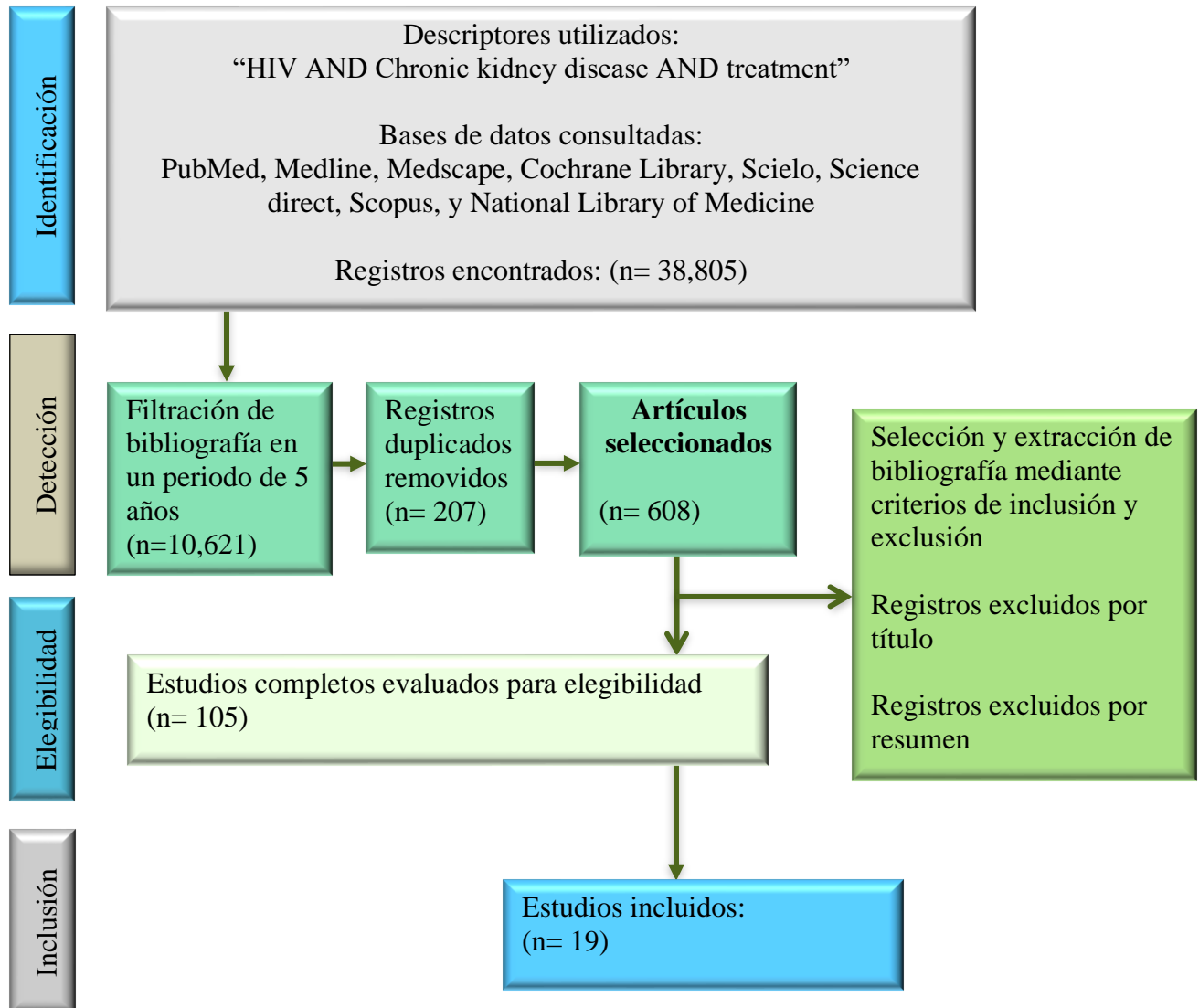


Ilustración 3.- Metodología PRISMA, Flujograma de organización y estructuración de estudios incluidos.

El desarrollo de esta revisión bibliográfica constituyó de una búsqueda de documentos en base a los términos “HIV AND Chronic kidney disease AND treatment” y términos en español, obteniendo una elección final de 19 estudios mediante el método PRISMA, mismos que cumplieron con los criterios de inclusión definidos en este trabajo y proceden de bases científicas

sólidas (mayor detalle ver flujograma, Ilustración 3). Se analizó cada artículo en base al tratamiento antirretroviral del VIH, enfocado a pacientes con enfermedad renal crónica, los que varían según los estudios con relación a la seguridad renal de los antirretrovirales.

9.2. Características de los estudios incluidos

El orden de los estudios incluidos en la revisión bibliográfica se rige en base a su relevancia e importancia clínica, se extrae información concluyente de cada uno y se precisan como: autor, año de publicación, revista, propósito del estudio, resumen de resultados, conclusiones (revisar anexos 1- 2).

10. DISCUSIÓN

Durante la realización de este estudio, se presentaron una serie de limitantes que dificultaron el análisis y la interpretación de los resultados obtenidos, faltan datos farmacocinéticos detallados para evaluar la exposición sistémica, en específico sobre la exposición renal de todos los fármacos antirretrovirales. Sin embargo, una mayor parte de la literatura hace alusión enfática en fármacos como el tenofovir disoproxil fumarato. Varios estudios muestran que el uso de TDF representa un alto riesgo de nefrotoxicidad en pacientes con enfermedad renal, por lo que Wearne et al. (21) así como otros autores lo contraindican si la TFGe es <60 ml/min/1.73 m² y en pacientes que ya reciben TDF y experimentan una disminución de $>25\%$ en la TFGe desde el inicio. Pero Swanepoel et al. (1) respalda su uso ajustado a la función renal, en consideración a condiciones de recursos limitados.

También se recomienda la sustitución con un agente antirretroviral alternativo, Hamza et al. (22) en un análisis combinado de 26 ensayos clínicos comparó la incidencia de eventos adversos renales en adultos entre TAF versus TDF. Como resultado, en los pacientes que usaron TAF no se reportaron casos de tubulopatía renal proximal como sucedió en algunos pacientes que recibieron

TDF. Además, observó que con TAF, la interrupción del tratamiento secundario a eventos adversos renales fue menor comparado con TDF. TAF se ha convertido en la formulación de tenofovir de elección para aquellos con insuficiencia renal moderada y aquellos con insuficiencia renal leve y proteinuria, disminución de TFGe o que tienen otros factores de riesgo renal. Se requieren más estudios para respaldar el uso de TAF en personas con ERC grave y en el contexto de diálisis o trasplante de riñón pero al igual que Hamzah, Wearne y Swaneopoel concluyen en que TAF tiene mayor seguridad renal sobre TDF (1)(45)(22). Asimismo Casado et al. (33) tras un estudio de cohorte prospectivo observó un resultado renal adecuado usando abacavir en lugar de TDF, mejorando el manejo clínico de los pacientes con ERC.

Las Directrices consolidadas de tratamiento del VIH de la OMS, dictaminan el uso de efavirenz más dos ITIAN como columna vertebral del TAR, considerando que sigue siendo un régimen seguro y eficaz, pero se ha encontrado que otros tratamientos son comparativamente superiores en algunos aspectos. Kanters et al. (18) expuso en un metaanálisis en red que implementar 1 INSTI más 2 ITIAN, particularmente DTG y RAL, poseen una tolerancia y eficacia superiores a los regímenes de EFV más 2 ITIAN entre pacientes que no han recibido TAR (18). Y que dolutegravir y efavirenz en dosis bajas resultaron más tolerables e incluso más efectivos que efavirenz en su dosis estándar de 400mg. Y entre estos dos antirretrovirales, dolutegravir reveló resultados ligeramente mejores con diferencias medias en los recuentos de CD4, y mayor eficacia en cuanto a supresión viral sin alteración en los valores de la función renal (18).

Troya et al. (46) comprobó que RAL+ ABC/3TC tiene una alta tasa de supresión virológica que está en el mismo rango que otras TAR alternativas. Y que la disponibilidad de una coformulación genérica que incluya ABC y 3TC con un precio más competitivo hace de este régimen una alternativa con un impacto económico significativo frente a los regímenes antirretrovirales más

comunes, que incluyen IP potenciados y otros inhibidores de la integrasa. Y considerando que raltegravir es un ARV superior a atazanavir y darunavir potenciados con ritonavir como indica Kanters (18). Coincide con los estudios de Troya y Kiral respectivamente al señalar que RAL+ABC/3TC podría ser la base de una estrategia de cambio frente a la nefrotoxicidad del TDF. De hecho indicaron que durante el periodo de estudio los parámetros de la función renal se mantuvieron estables, incluso en el subgrupo de pacientes que habían cambiado de un régimen previo que contenía TDF (46). Es así como Lim ZC et al. (47) también definió que el uso de un régimen con ABC + 3TC ofrece una ventaja potencial de evitar la toxicidad renal siendo adecuado para su uso en personas con insuficiencia renal, sin dejar de considerar el posible aumento del riesgo cardiovascular que presenta abacavir, lo que aun representaría una preocupación clínica.

Pese a que los ARV disponibles en nuestro medio por regulación del MSP, que es la máxima autoridad sanitaria del Ecuador logran cumplir con las pautas referentes de terapia antirretroviral para pacientes VIH positivos portadores de ERC, es necesario discutir que múltiples estudios muestran resultados más efectivos en cuanto a seguridad renal con la administración de fármacos que inclusive se podrían utilizar en regímenes más simples aplicados en doble o monoterapia con mayores beneficios, como dolutegravir reforzado, tenofovir alafenamida, y maraviroc. Sin embargo, estos antirretrovirales no son asequibles en nuestro medio tanto en el sector público como en el sector privado.

Tremblay et al. (48) evaluó la rentabilidad de dolutegravir como tratamiento de primera línea dentro del régimen: ABC/3TC + DTG, comparado con RAL + ABC/3TC y DRV potenciado con RTV + ABC/3TC en pacientes VIH positivos, sin tratamiento antirretroviral previo en Rusia. Y constató que DTG dentro del tratamiento de primera línea logra una mejor supresión viral a costos más bajos considerando este régimen una alternativa no solo eficaz sino más rentable para los

servicios sanitarios. De hecho, Michienzi (23) como fundamento en que el VIH comórbido agrega una capa adicional de complejidad en especial cuando los ARV combinados se dividen en componentes individuales para lograr los ajustes de dosis renal recomendados. Realizó un estudio en base al uso de ABC/3TC/DTG coformulado en una tableta, y resultó en una disminución de la cantidad de medicamentos ARV recetados y las dosis de ARV por semana. Y definió esta opción de ARV en coformulación única un tratamiento seguro y eficaz para pacientes con VIH y ERC en HD. Sin embargo alegó que se necesitaría un ensayo que incluya un análisis farmacocinético para confirmar dicho resultado (23).

Estudios como los de Gameiro J, Swaneopel CR, Campos P, entre otros más, exponen la posibilidad exitosa del trasplante renal en pacientes VIH positivos. El MSP del Ecuador, a través de su guía de práctica clínica sobre Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños, adolescentes y adultos, 2019., concuerda al igual que en los estudios anteriores sobre la viabilidad del trasplante renal por ERC en estos pacientes. Y que la supervivencia de la persona y del injerto en los receptores de trasplantes VIH positivos parece ser similar a los receptores de trasplantes de alto riesgo no infectados por el virus. Pero no existe registro alguno de que este procedimiento haya sido ejecutado en nuestro país, ni estudios al respecto, considerando que esta puede ser una victoria para la cual el sistema de salud aún no está preparado (1,11,13,19).

11. CONCLUSIONES

- La terapia antirretroviral de régimen triple a base de dos ITIAN más un INSTI, de preferencia abacavir, lamivudina y raltegravir, tiene mejores resultados en cuanto a la seguridad renal y efectividad terapéutica manteniendo una carga viral óptima. Los ITIAN con excepción de abacavir requieren ajuste renal, al igual que algunos antirretrovirales pertenecientes a las otras familias (ITINAN, INSTI e IP). Para facilitar la referencia en la Tabla 4 se resume los ajustes de dosis en caso de ERC acorde a la TFG_e, y diálisis.
- Son considerables opciones para terapia de segunda línea los regímenes dobles (efavirenz en baja dosis con respecto a su dosificación estándar, más un ITIAN) o monoterapia (darunavir potenciado) considerando la falta de disponibilidad de los medicamentos particularmente en los entornos rurales y otros factores como la mal adherencia al tratamiento, o eludir la polifarmacia en pacientes que presenten dos o más comorbilidades, conservando la efectividad de la terapia antirretroviral.
- La TAR_c ha hecho posible que la infección por VIH ya no se considere una contraindicación para el trasplante renal. Incluso se estima que la supervivencia del injerto y la del paciente se coteja a la de personas sin VIH. El mayor desafío en estos casos implica la interacción entre la terapia antirretroviral y los inmunosupresores.

12. RECOMENDACIONES

- Debido a la falta de información a nivel nacional se recomienda desarrollar investigaciones sobre la prevalencia del VIH y la enfermedad renal crónica asociadas, y sus factores de riesgo en nuestra población. Igualmente estudiar más a fondo el impacto de la TAR en la enfermedad renal y sus posibles complicaciones.
- Se recomienda implementar métodos rentables para una detección sistemática, temprana y preventiva de la enfermedad renal crónica en pacientes VIH positivos, sobre todo en los entornos de escasos recursos. Además de mejorar el acceso a ARV menos nefrotóxicos como el TAF.

13. BIBLIOGRAFÍA

1. Swanepoel CR, Atta MG, D'Agati VD, Estrella MM, Fogo AB, Naicker S, et al. Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* marzo de 2018;93(3):545-59.
2. Chikwapulo B, Ngwira B, Sagno JB, Evans R. Renal outcomes in patients initiated on tenofovir disoproxil fumarate-based antiretroviral therapy at a community health centre in Malawi. *Int J STD AIDS.* junio de 2018;29(7):650-7.
3. Hou J, Nast CC. Changing concepts of HIV infection and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* mayo de 2018;27(3):144-52.
4. Joshi K, Boettiger D, Kerr S, Nishijima T, Van Nguyen K, Ly PS, et al. Changes in renal function with long-term exposure to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Asia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* noviembre de 2018;27(11):1209-16.
5. Dionne B. Key Principles of Antiretroviral Pharmacology. *Infect Dis Clin North Am.* 1 de septiembre de 2019;33(3):787-805.
6. Assaram S, Magula NP, Mewa Kinoo S, Mashamba-Thompson TP. Renal manifestations of HIV during the antiretroviral era in South Africa: a systematic scoping review. *Syst Rev.* 13 de octubre de 2017;6(1):200.
7. Velez F, Tobar R. Boletín anual de VIH/sida Ecuador 2020 [Internet]. QUITO, ECUADOR: MSP/ ONUSIDA; 2021. Disponible en: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2021/06/Boletin-anual-VIH-Ecuador-2020.pdf>

8. Pontes PS, Ruffino-Netto A, Kusumota L, Costa CRB, Gir E, Reis RK. Factores asociados a la enfermedad renal crónica en personas que viven con VIH/SIDA*. Rev Lat Am Enfermagem [Internet]. 15 de julio de 2020 [citado 21 de octubre de 2021];28. Disponible en: <http://www.scielo.br/j/rlae/a/SFVvX8L6gKDfvkqW3pq5T7L/?lang=es&format=html>
9. Adedeji TA, Adebisi SA, Adedeji NO, Jeje OA, Owolabi RS. Renal Phosphate Handling in Antiretroviral-naive HIV-Infected Patients. Infect Disord Drug Targets. 2021;21(2):202-10.
10. Bala J, Chinnapaiyan S, Dutta RK, Unwalla H. Aptamers in HIV research diagnosis and therapy. RNA Biol. 12 de febrero de 2018;15(3):327-37.
11. Gameiro J, Jorge S, Lopes JA. HIV and renal disease: a contemporary review. Int J STD AIDS. junio de 2018;29(7):714-9.
12. Loens C, Amet S, Isnard-Bagnis C, Deray G, Tourret J. [Nephrotoxicity of antiretrovirals other than tenofovir]. Nephrol Ther. febrero de 2018;14(1):55-66.
13. Campos P, Ortiz A, Soto K. HIV and kidney diseases: 35 years of history and consequences. Clin Kidney J. 1 de diciembre de 2016;9(6):772-81.
14. Cattaneo D, Gervasoni C. Novel Antiretroviral Drugs in Patients with Renal Impairment: Clinical and Pharmacokinetic Considerations. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. agosto de 2017;42(4):559-72.
15. Milburn J, Jones R, Levy JB. Renal effects of novel antiretroviral drugs. Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. 1 de marzo de 2017;32(3):434-9.

16. Meneses GC, Cavalcante MG, da Silva Junior GB, Martins AMC, Neto R da JP, Libório AB, et al. Endothelial Glycocalyx Damage and Renal Dysfunction in HIV Patients Receiving Combined Antiretroviral Therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. julio de 2017;33(7):703-10.
17. Aloy B, Tazi I, Bagnis CI, Gauthier M, Janus N, Launay-Vacher V, et al. Is Tenofovir Alafenamide Safer than Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Kidneys? *AIDS Rev*. diciembre de 2016;18(4):184-92.
18. Kanters S, Vitoria M, Doherty M, Socias ME, Ford N, Forrest JI, et al. Comparative efficacy and safety of first-line antiretroviral therapy for the treatment of HIV infection: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 1 de noviembre de 2016;3(11):e510-20.
19. Guia de atencion Integral para ADULTOS Y ADOLESCENTES CON INFECCION POR VIH/SIDA [Internet]. 2017. Disponible en: http://instituciones.msp.gob.ec/images/Documentos/Participacion_Normativos/Guias_en_proceso_de_actualizacion/GUIA%20AT.ADULTOS-VIH.pdf
20. Barrios A, Calvo A, Mazuecos A, Negredo E, Knobel H. DOCUMENTO DE CONSENSO DE GeSIDA PARA LA EVALUACIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES RENALES EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA [Internet]. GeSIDA; 2020. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/07/GUIA_GESIDA_Renal_2020.pdf
21. Wearne N, Davidson B, Blockman M, Swart A, Jones ES. HIV, drugs and the kidney. *Drugs Context*. 2020;9:2019-11-1.
22. Hamzah L, Jones R, Post FA. Optimizing antiretroviral regimens in chronic kidney disease.

- Curr Opin Infect Dis. febrero de 2019;32(1):1-7.
23. Michienzi SM, Schriever CA, Badowski ME. Abacavir/lamivudine/dolutegravir single tablet regimen in patients with human immunodeficiency virus and end-stage renal disease on hemodialysis. *Int J STD AIDS*. febrero de 2019;30(2):181-7.
 24. Kashoor I, Batlle D. Proximal renal tubular acidosis with and without Fanconi syndrome. *Kidney Res Clin Pract*. septiembre de 2019;38(3):267-81.
 25. Taylor K, Fritz K, Parmar M. Lamivudine [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2021 [citado 15 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559252/>
 26. McLaughlin MM, Guerrero AJ, Merker A. Renal effects of non-tenofovir antiretroviral therapy in patients living with HIV. *Drugs Context*. 2018;7:212519.
 27. Al-Majed AA, Bakheit AHH, Al-Qahtani BM, Al-Kahtani HM, Abdelhameed AS. Chapter Three - Emtricitabine. En: Brittain HG, editor. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology [Internet]. Academic Press; 2020 [citado 11 de mayo de 2022]. p. 55-91. (Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology; vol. 45). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871512519300184>
 28. Reznicek J, Ceckova M, Cerveny L, Müller F, Staud F. Emtricitabine is a substrate of MATE1 but not of OCT1, OCT2, P-gp, BCRP or MRP2 transporters. *Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst*. enero de 2017;47(1):77-85.
 29. Al-Majed AA, Bakheit AHH, Al-Qahtani BM, Al-Kahtani HM, Abdelhameed AS.

Emtricitabine. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2020;45:55-91.

30. Dickinson L, Gurjar R, Stöhr W, Bonora S, Owen A, D'Avolio A, et al. Population pharmacokinetics and pharmacogenetics of ritonavir-boosted darunavir in the presence of raltegravir or tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in HIV-infected adults and the relationship with virological response: a sub-study of the NEAT001/ANRS143 randomized trial. *J Antimicrob Chemother.* 1 de marzo de 2020;75(3):628-39.
31. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV [Internet]. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents; 2021. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf>.
32. Ascher SB, Scherzer R, Estrella MM, Shigenaga J, Spaulding KA, Glidden DV, et al. HIV pre-exposure prophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine and changes in kidney function and tubular health. *AIDS Lond Engl.* 1 de abril de 2020;34(5):699-706.
33. Casado JL, Santiuste C, Vivancos MJ, Monsalvo M, Moreno A, Perez-Elías MJ, et al. Switching to abacavir versus use of a nucleoside-sparing dual regimen for HIV-infected patients with tenofovir-associated renal toxicity. *HIV Med.* 22 de junio de 2018;
34. Ali HH, Aziz TA. Renal Toxicity of Tenofovir: Narrative Review. *Al-Rafidain J Med Sci* ISSN 2789-3219. 9 de abril de 2022;2:40-50.
35. Darwish IA, Al-Majed AA, Alsaif NA, Bakheit AH, Herqash RN, Alzaid A. Chapter One - Darunavir: A comprehensive profile. En: Al-Majed AA, editor. Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology [Internet]. Academic Press; 2021 [citado 30 de mayo de

2022]. p. 1-50. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871512520300133>

36. Suvarna VM, Sangave PC. HPLC Estimation, Ex vivo Everted Sac Permeability and In Vivo Pharmacokinetic Studies of Darunavir. *J Chromatogr Sci.* 1 de abril de 2018;56(4):307-16.
37. Kobayashi M, Chinen M, Hirano A, Hayashida T, Watanabe K, Masuda J. Successful treatment by doravirine with cobicistat-boosted darunavir for end-stage renal failure under chronic haemodialysis. *J Antimicrob Chemother.* 13 de abril de 2021;76(5):1370-2.
38. González-Domenech CM, Palacios R, Santos J. [Pharmacological aspects of darunavir/cobicistat]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* mayo de 2016;34 Suppl 1:30-3.
39. Mizushima D, Nguyen DTH, Nguyen DT, Matsumoto S, Tanuma J, Gatanaga H, et al. Tenofovir disoproxil fumarate co-administered with lopinavir/ritonavir is strongly associated with tubular damage and chronic kidney disease. *J Infect Chemother.* 1 de julio de 2018;24(7):549-54.
40. Zhao AM, Angoff NR. Renal stone composed of ritonavir. *BMJ Case Rep.* 1 de julio de 2019;12(7):e230487.
41. Xia D, He Y, Li Q, Hu C, Huang W, Zhang Y, et al. Transport mechanism of lipid covered saquinavir pure drug nanoparticles in intestinal epithelium. *J Controlled Release.* 10 de enero de 2018;269:159-70.
42. Organisation mondiale de la Santé. Lignes directrices de l’OMS : recommandations sur les interventions numériques pour le renforcement des systèmes de santé [Internet]. Genève:

Organisation mondiale de la Santé; 2022 [citado 3 de junio de 2022]. Disponible en:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/354400>

43. European AIDS Clinical Society, editor. EACS Guidelines [Internet]. 11.^a ed. Vol. 1. Bélgica: 2021; 2021 [citado 12 de junio de 2022]. Disponible en:
<https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/>
44. Wyatt CM. Kidney Disease and HIV Infection. *Top Antivir Med.* marzo de 2017;25(1):13-6.
45. Wearne N, Davidson B, Blockman M, Swart A, Jones ES. HIV, drugs and the kidney. *Drugs Context.* 10 de marzo de 2020;9:1-17.
46. Troya J, Montejano R, Ryan P, Gómez C, Matarranz M, Cabello A, et al. Raltegravir plus abacavir/lamivudine in virologically suppressed HIV-1-infected patients: 48-week results of the KIRAL study. *PLOS ONE.* 14 de junio de 2018;13(6):e0198768.
47. Lim ZC, Hoo GS, Ang JH, Teng CB, Ang LW, Lee CC, et al. Safety and effectiveness of switching to Abacavir/Lamivudine plus rilpivirine for maintenance therapy in virologically suppressed HIV-1 individuals in Singapore (SEALS). *AIDS Res Ther.* 1 de noviembre de 2021;18(1):80.
48. Tremblay G, Chounta V, Piercy J, Holbrook T, Garib SA, Bukin EK, et al. Cost-Effectiveness of Dolutegravir as a First-Line Treatment Option in the HIV-1–Infected Treatment-Naive Patients in Russia. *Value Health Reg Issues.* 1 de septiembre de 2018;16:74-80.

14. ANEXOS

ANEXO 1. Tabla de estudios relevantes sobre tratamiento antirretroviral en pacientes infectados con el VIH en pacientes portadores de ERC.

AUTOR	ARTICULO	AÑO	REVISTA	TRATAMIENTO	CONCLUSIÓN
Charles R Swanepoel	Kidney disease in the setting of HIV infection: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference	2018	Kidney International	<p>El atazanavir y lopinavir/ritonavir se ha asociado con la rápida disminución de la TFGe y la ERC incidente.</p> <p>El cambio de atazanavir o lopinavir potenciado con ritonavir a darunavir potenciado se ha asociado con una mejor función renal.</p> <p>En entornos con recursos limitados, la adaptación de la dosis de TDF puede ser una opción.</p> <p>Se ha propuesto la terapia dual (IP reforzado más 3TC o RAL) como una forma de evitar el uso concomitante TDF + IP reforzado, minimizando el potencial nefrotóxico.</p>	<p>En ERC, se recomienda que los pacientes deben someterse a una evaluación basada en los recursos disponibles y la estratificación del riesgo, incluida la consideración de la posible toxicidad de la medicación; detección de hipertensión, diabetes y coinfecciones; y evaluación de factores de riesgo específicos de la región, como las medicinas tradicionales.</p> <p>Se debe evitar el uso de TDF, ATV y LPV /RTV en personas con ERC, disminución rápida de la TFGe (> 3-5 ml / min por 1,73 m2 por año), o con alto riesgo de ERC.</p>

Jean Hou	Changing concepts of HIV infection and renal disease	2018	Current Opinion in Nephrology and Hypertension	TDF: es un factor de riesgo independiente de ERC. Confiere más del doble del riesgo de ERC, con un 33% más de riesgo por año de uso de TDF. ITIAN, ITINAN e IP, aumentan el riesgo de ERC usados en TARc.	La biopsia renal es de suma importancia para determinar un diagnóstico preciso para enfoques de tratamiento óptimos e información de pronóstico considerando que las manifestaciones de la enfermedad renal en la infección por VIH son tan variadas.
Kedar Joshi	Changes in renal function with long-term exposure to antiretroviral therapy in HIV-infected adults in Asia	2018	Pharmacoepidemiology and Drug Safety	ATV causa nefrolitiasis y se asocia con el desarrollo de NIA. El cambio de ATV/RTV o LPV/RTV a DRV/RTV se asocia con una mejora en la función renal. IP /RTV + TDF amplifica la toxicidad renal del TDF	Existe una necesidad urgente de desarrollar la capacidad de control y manejo renal en toda Asia y mejorar el acceso a ARV menos nefrotóxicos como el TAF.
Shirelle Assaram	Renal manifestations of HIV during the antiretroviral era in South Africa: a systematic scoping review	2017	Systematic Reviews	En una cohorte mixta de pacientes sin tratamiento previo con TAR y de pacientes en TAR.	Los pacientes que se cambiaron a TDF desde otro régimen tenían un mayor riesgo de nefrotoxicidad y muerte que los pacientes que no habían recibido TAR y habían iniciado el tratamiento con TDF.

Christopher Loens	Nephrotoxicity of antiretrovirals other than tenofovir	2018	et Nephrologie Therapeutique	Los ITIAN (excepto abacavir), deben prescribirse en base a ajustes de dosis recomendados según la TFGe en la ERC.	Cualquier insuficiencia renal, crónica o aguda y sus factores de riesgo, puede promover la aparición de un evento nefrotóxico al aumentar la concentración plasmática de los fármacos de eliminación renal.
Darío Cattaneo	Novel Antiretroviral Drugs in Patients with Renal Impairment: Clinical and Pharmacokinetic Considerations	2017	European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics	Las dosis de algunos ARV deben ajustarse en pacientes con ERC y, si es necesario, guiarse por la monitorización terapéutica del fármaco.	Existen cuestiones abiertas relacionadas con la farmacocinética de los nuevos ARV en pacientes VIH con función renal alterada, no se puede descartar definitivamente el riesgo potencial de acumulación de estos fármacos en pacientes en tratamiento crónico, con el consiguiente desarrollo de toxicidad relacionada con ARV o riesgo de mala respuesta al tratamiento.
Blandine Aloy	Is Tenofovir Alafenamide Safer than Tenofovir Disoproxil Fumarate for the Kidneys?	2017	AIDS Reviews	TAF ha demostrado eficacia y seguridad en pacientes infectados por el VIH con TFG entre 30 y 59 ml / min, sin ajuste de dosis después de 48 semanas de seguimiento.	Se requerirá precaución en caso de prescripción de TAF a pacientes que experimentaron un evento adverso renal inducido por TDF.

Nicola Wearne	HIV, drugs, and the kidney	2020	Drugs in Context	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inicio de TAR en el contexto de la ERC OMS, 2019. TAR de primera línea: DTG/ITIAN o EFV/ITIAN. • TAR en Terapia de reemplazo renal El ajuste de dosis de TARV es fundamental. Diálisis: abacavir 600 mg, 3TC 50 mg en la primera dosis y luego 25 mg al día y efavirenz 600 mg todas las noches. ▪ TAR en trasplante renal. Pacientes que recibieron TAR basado en ritonavir tuvieron una mayor incidencia de nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina observada en la biopsia renal que los pacientes que recibieron ITINAN 	Esta revisión ha intentado resaltar los fármacos comunes utilizados en el entorno del VIH, cómo afectan y se ven afectados por el riñón, así como su riesgo de nefrotoxicidad.
---------------	----------------------------	------	------------------	---	--

Lisa Hamzaha	Optimizing antiretroviral regimens in chronic kidney disease	2018	Current Opinion in Infectious Diseases	<ul style="list-style-type: none"> ▪ TAR en trasplante renal. <p>Los IP también se han asociado con un mayor riesgo de pérdida del aloinjerto, menos años de función del injerto y un riesgo 1,9 veces mayor de muerte en comparación con los regímenes que ahorran IP.</p> <p>ABC y 3TC siguen siendo de uso común, y los INSTI son un "tercer agente" preferido en el contexto del trasplante de órganos sólidos.</p>	TAF se ha convertido en la formulación de tenofovir de elección para aquellos con insuficiencia renal moderada y aquellos con insuficiencia renal leve y proteinuria, disminución de eGFR o que tienen otros factores de riesgo renal. Se requieren más estudios para respaldar el uso de TAF en personas con ERC grave y en el contexto de diálisis o trasplante de riñón.
Sarah M Michienzi	Abacavir/lamivudine/dolutegravir single tablet regimen in patients with human immunodeficiency virus and end-stage renal disease on hemodialysis	2018	Current Opinion in Infectious Diseases	<p>Los pacientes con ERCT requieren un promedio de 10 a 12 medicamentos. El VIH comórbido agrega una capa adicional de complejidad, especialmente cuando los ARV combinados se dividen en componentes individuales para lograr los ajustes de dosis renal recomendados.</p>	Sobre la base de esta serie de casos limitada, ABC/ 3TC/DTG en una sola tableta, puede ser una opción de TAR segura y eficaz para pacientes con VIH y ERC en etapa terminal, y HD. Los datos respaldan una mejor adherencia al TAR y la supresión virológica. Se necesita un ensayo más grande que incluya un análisis farmacocinético para confirmar estos hallazgos

Milena M McLaughlin	Renal effects of non-tenofovir antiretroviral therapy in patients living with HIV	2018	Drugs in context	<p>Los informes de casos documentaron como eventos renales de efavirenz: LRA, nefritis, proteinuria y litiasis renal.</p> <p>DTG y RAL causan elevaciones leves de la creatinina sérica sin afectar la función renal real, por lo que se considera que tienen un perfil renal relativamente seguro.</p>	<p>Fuera de TDF, ATV e IDV tienen la literatura más disponible que describe una amplia gama de efectos adversos renales.</p> <p>Aunque muchos de estos medicamentos ya no se recomiendan según algunas pautas, el uso previo de estos ARV puede ser relevante al evaluar a un paciente por lesión renal y es posible que ciertas poblaciones de pacientes no tengan acceso a otros agentes ARV.</p>
---------------------	---	------	------------------	---	---

JL Casado	Switching to abacavir versus use of a nucleoside-sparing dual regimen for HIV-infected patients with tenofovir-associated renal toxicity	2018	HIV Medicine	<p>Los estudios que reclutaron grandes cohortes encontraron un papel independiente para los IP como LPV o ATV, como causa del deterioro de la TFGe.</p> <p>TDF más un IP potenciado produce un deterioro renal más marcado.</p> <p>ABC podría ser menos eficaz para revertir la toxicidad mitocondrial después del uso de TDF</p>	En conclusión, nuestro estudio muestra que la suspensión del TDF se asoció con una mejora rápida y significativa de la TFGe y de las anomalías tubulares. Se observó un resultado renal adecuado usando abacavir en lugar de TDF, o el uso de diferentes regímenes duales para pacientes con un historial más prolongado de TARc u opciones limitadas, lo que sugiere que tales estrategias podrían mejorar el manejo clínico de los pacientes.
Daisuke Mizushima	Tenofovir disoproxil fumarate co-administered with lopinavir/ritonavir is strongly associated with tubular damage and chronic kidney disease.	2018	Journal of Infection and Chemotherapy	<p>DRV/RTV puede tener un perfil de seguridad renal más favorable en comparación con LPV/r., y se puede utilizar como regímenes de rescate.</p>	La exposición a TDF y LPV/RTV se asoció fuertemente con disfunción tubular y ERC, además de factores de riesgo conocidos especialmente en pacientes con muy bajo peso corporal.

ANEXO 2. Tabla de guías relevantes sobre TAR en pacientes infectados con el VIH en pacientes portadores de ERC.

GUÍA	AÑO	INSTITUCIÓN	PAÍS	RECOMENDACIONES						
Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2 nd ed.	2018	OPS. - Organización Panamericana de la Salud OMS. - Organización Mundial de la Salud	ESTADOS UNIDOS, WASHINGTON, D.C.	TAR de primera línea para adultos.						
				<table border="1"> <tr> <td>Esquema preferido</td> <td>TDF + 3TC (o FTC) + EFV</td> </tr> <tr> <td>Esquemas alternativos</td> <td>AZT + 3TC + EFV (o NVP) TDF + 3TC (o FTC) + DTG TDF + 3TC (o FTC) + EFV TDF + 3TC (o FTC) + NVP</td> </tr> <tr> <td>Circunstancias especiales</td> <td>Esquemas que contienen ABC e IP potenciados</td> </tr> </table>	Esquema preferido	TDF + 3TC (o FTC) + EFV	Esquemas alternativos	AZT + 3TC + EFV (o NVP) TDF + 3TC (o FTC) + DTG TDF + 3TC (o FTC) + EFV TDF + 3TC (o FTC) + NVP	Circunstancias especiales	Esquemas que contienen ABC e IP potenciados
				Esquema preferido	TDF + 3TC (o FTC) + EFV					
				Esquemas alternativos	AZT + 3TC + EFV (o NVP) TDF + 3TC (o FTC) + DTG TDF + 3TC (o FTC) + EFV TDF + 3TC (o FTC) + NVP					
Circunstancias especiales	Esquemas que contienen ABC e IP potenciados									
Esquemas de TAR de segunda línea preferidos en adultos.										
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Esquema de primera línea que fracasa</th> <th>Esquema de segunda línea preferido</th> <th>Esquemas alternativos de segunda línea</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 ITIAN + EFV (o NVP) 2 ITIAN + DTG</td> <td>2 ITIAN + ATV/r o LPV/RTV</td> <td>2 ITIAN + DRV/RTV</td> </tr> </tbody> </table>	Esquema de primera línea que fracasa	Esquema de segunda línea preferido	Esquemas alternativos de segunda línea	2 ITIAN + EFV (o NVP) 2 ITIAN + DTG	2 ITIAN + ATV/r o LPV/RTV	2 ITIAN + DRV/RTV				
Esquema de primera línea que fracasa	Esquema de segunda línea preferido	Esquemas alternativos de segunda línea								
2 ITIAN + EFV (o NVP) 2 ITIAN + DTG	2 ITIAN + ATV/r o LPV/RTV	2 ITIAN + DRV/RTV								
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cuando en el esquema de primera línea que fracasa se utilizó el ABC+ 3TC o TDF + 3TC (o FTC), se debe administrar AZT + 3TC en segunda línea y viceversa. ▪ El RAL + LPV/RTV se puede utilizar como un esquema alternativo de segunda línea. ▪ DRV/RTV se puede utilizar como un IP alternativo en circunstancias especiales. 										

<p>EACS Guidelines 11.0</p>	<p>2021</p>	<p>EACS. - European AIDS Clinical Society</p>	<p><i>BÉLGICA</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • TFGe: Usar la fórmula CKD-EPI. • Para la Diálisis Peritoneal Ambulatoria Continua (DPAC) se puede utilizar la dosificación para la hemodiálisis. Sin embargo, la eliminación de los medicamentos en la DPAC varía según las condiciones de la DPAC. Por lo tanto, se recomienda MTF. • FTC y 3TC: Gran acumulación corporal cuando la función renal está alterada. TDF e IP potenciados: nefrotoxicidad; considerar TAR alternativo si hay ERC preexistente, factores de riesgo de ERC y/o disminución del TFGe. • La simplificación de una triple terapia a una doble a base de lamivudina y dolutegravir es eficaz y segura a corto/mediano plazo en receptores de órganos sólidos, infectados por el VIH, siempre y cuando no tengan antecedentes de infección activa/pasada por el VHB..
---------------------------------	-------------	---	-----------------------	---

<p>Documento de consenso de GeSIDA/plan nacional sobre el Sida respecto al tratamiento Antirretroviral en adultos Infeccionados por el virus de la Inmunodeficiencia humana</p>	<p>2020</p>	<p>GeSIDA. – Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC Ministerio de Sanidad</p>	<p>ESPAÑA, MADRID</p>	<p>Pacientes con ERC o terapia renal sustitutiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se recomienda una triple terapia basada en dos ITIAN (preferentemente ABC y 3TC ajustada según la TFG) con un INSTI (RAL o DTG) o bien una pauta dual con 3TC y DTG. <p>Alternativa: dos ITIAN y DRV potenciado o un ITINAN, o RPV y DTG o RAL y DRV potenciado.</p> <p>Las coformulaciones que contienen TAF/FTC, ABC/3TC, RPV/DTG y 3TC/DTG parecen opciones seguras con Clcr \geq 30 ml/min</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si no pueden emplearse ITIAN: considerar IP potenciado (preferentemente DRV) y RAL o DTG, o bien la coformulación DTG/RPV. - En casos seleccionados podría recomendarse una monoterapia con un IP potenciado (preferentemente DRV). - Aunque ninguna de las coformulaciones de antirretrovirales ha sido aprobada para su uso en pacientes con ERC terminal en HD, existe la posibilidad de emplear ABC/3TC/DTG o TAF/FTC/EVG. <p>Pacientes receptores de trasplante renal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En espera de trasplante renal, mejor evitar: IPs potenciados, INSTI potenciados, ATV, RPV y TDF. Las pautas de TAR recomendadas son las mismas que en pacientes con ERC, priorizando siempre las basadas en INSTI no potenciados para evitar interacciones farmacológicas con los
---	-------------	--	-----------------------	---

				<p>inmunosupresores y toxicidad renal del injerto.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los IP son potentes inhibidores del citocromo P4503A4, lo que obliga a una importante reducción de dosis de los inmunosupresores. Es mejor evitarlos si es posible, pues se ha observado mayor riesgo de rechazo. - Si se modifica el TAR, se deben hacer los ajustes necesarios en la dosis de los inmunosupresores
<p>Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV</p>	<p>2021</p>	<p>Department of Health and Human Services</p>	<p>ESTADOS UNIDOS, WASHINGTON, D.C.</p>	<p>Las concentraciones de ATV disminuyen entre un 25% y un 43% en pacientes en hemodiálisis por lo que se recomienda evitar el ATV no reforzado con RTV en pacientes en HD, sin embargo, ATV/RTV no se debe iniciar en pacientes en HD con experiencia en TAR.</p> <p>Las concentraciones mínimas de LPV/RTV se reducen con la HD; aunque se desconoce la importancia clínica de esto, los médicos deben monitorear de cerca la eficacia antiviral en pacientes con tratamiento previo con IP.</p>

<p>National Technical Guidelines on Anti Retroviral Treatment</p>	<p>2018</p>	<p>NACO. -National AIDS Control Organisation</p>	<p><i>INDIA</i></p>	<p>Régimen de TAR de primera línea para todos los pacientes con ERC conocida o que desarrollen toxicidad por TDF: ABC + 3TC + EFV.</p> <p>A los pacientes que reciben TDF y cumplen cualquiera de los cuatro criterios mencionados a continuación se debe evaluar la función renal (TFGe) y el fosfato sérico cada 6 meses y analizar la proteinuria y la glucosuria.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) TFG < 90 ml/min 2) Uso de otros medicamentos con eliminación renal 3) Comorbilidades (diabetes o hipertensión) 4) Seguir un régimen de IP potenciado con RTV.
<p>Guía de atención integral para ADULTOS Y ADOLESCENTES CON INFECCIÓN POR VIH/SIDA</p>	<p>2017</p>	<p>MSP. -Ministerio de Salud Publica</p>	<p><i>ECUADOR</i></p>	<p>TAR de elección: 2 ITIAN + 1 ITINAN.</p> <p>El esquema inicial de elección será TDF/FTC/EFV, con las siguientes alternativas:</p> <p>No utilizar TDF en caso de enfermedad renal preexistente. En estos casos el esquema recomendado es 3TC + ABC + EFV</p>

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Gissela Estefanía Yumbra Maza portador(a) de la cédula de ciudadanía N° 140129314-5. En calidad de autora y titular de los derechos patrimoniales del trabajo de titulación **“TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN PACIENTES INFECTADOS CON EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA EN PACIENTES PORTADORES DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA ”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **17 de noviembre de 2022**

F: 
Gissela Estefanía Yumbra Maza
C.I. 140129314-5