

## Efecto de la función renal basal, a los 12 y 24 meses en pacientes VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral (TAR) con Tenofovir, Lopinavir/Ritonavir

Dra. Josselin Morales<sup>1</sup> R, Lic. André Choco<sup>2</sup>, Dr. Carlos Mejía V.<sup>2</sup>  
Facultad de Medicina, Universidad Rafael Landívar<sup>1</sup>, Clínica de enfermedades infecciosas del Hospital Roosevelt, Ciudad de Guatemala.<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** Medicamentos como Tenofovir y Lopinavir/Ritonavir son fármacos de elección comprendidos en el tratamiento antirretroviral de pacientes con VIH; sin embargo actualmente Tenofovir ha sido asociado con alteraciones renales.

**Objetivo:** Determinar la función renal basal y su seguimiento durante 12 y 24 meses en pacientes VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral con Tenofovir, Lopinavir/Ritonavir.

**Material y métodos:** Estudio longitudinal, cohorte retrospectivo, analítico. Se revisaron expedientes clínicos de pacientes VIH/SIDA que reciben tratamiento con Tenofovir, Lopinavir/Ritonavir y un grupo control, la información se recolectó en SPS, se representó con medidas de tendencia central y pruebas no paramétricas como el Test de Kruskal Wallis, Friedman,  $\chi^2$  y RR.

**Resultados:** Se incluyeron 857 pacientes 63% masculinos y 37% femenino. El 52% de los pacientes se encontraban en estadio C3 según el CDC, el 68% presentó Filtrado Glomerular (FG) basales normales, a los 12 y 24 meses dicho porcentaje aumentó al 86%; el 12% presentó disminución leve del Filtrado Glomerular (FG) La edad, TAR y la carga viral basal son factores causales de alteraciones en el Filtrado Glomerular (FG) con diferencias estadísticamente significativas.

**Conclusiones:** La utilización de Tenofovir no tiene relación estadísticamente significativa con la tasa de Filtrado Glomerular (FG) de los pacientes VIH/SIDA, en el seguimiento hasta los 24 meses, y la asociación con Lopinavir/Ritonavir no aumenta el riesgo de alteración renal.

**Palabras clave:** VIH SIDA TAR: , Función Renal

## SUMMARY

**Background:** Medications such as Tenofovir and Lopinavir/Ritonavir are drugs of choice included antiretroviral treatment of HIV patients; Tenofovir is currently associated with kidney diseases.

**Objective:** To determine the baseline renal function and followed for 12 and 24 months in HIV/AIDS patients receiving antiretroviral treatment with Tenofovir, Lopinavir/Ritonavir..

**Methods:** A Longitudinal, retrospective cohort analytical study was performed. 857 medical records of HIV/AIDS patients receiving treatment with Tenofovir, Lopinavir/Ritonavir and a control group were reviewed, information was collected in SPS, was represented by measures of central tendency and nonparametric tests such as the Kruskal Wallis, Friedman, chi2 and RR.

**Results:** 857 patients were included, 63% males and 37% females. 52% of patients were in stage C3 according to the CDC, 68% had normal baseline GFR at 12 and 24 months this percentage increased to 86%; 12% had mild decreased GFR. Age, HAART and baseline viral load alterations are causal factors in the FG with statistically significant differences.

**Conclusions:** The use of Tenofovir has no statistically significant relationship with GFR of HIV/AIDS patients in the follow-up of 24 months, and association with Lopinavir/Ritonavir does not increase the risk of renal impairment.

**Keywords:** HIV – AIDS - HAART: FG: Glomerular filtration rate

## Introducción

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) continúa en expansión, considerándose aproximadamente 26.978 personas diagnosticadas con VIH según el Centro Nacional de Epidemiología, del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Sin embargo, las estimaciones y proyecciones de VIH para el año 2012 indican que son más de 72.400 las personas con VIH en el país. Esto coloca a Guatemala en el país de Centroamérica con mayor número de personas con VIH<sup>(12)</sup>. Por esto la importancia del acceso temprano al tratamiento ya que este no sólo mejora la calidad de vida de las personas con VIH, sino que permite reducir hasta en un 96% las probabilidades de transmisión del VIH<sup>(12)</sup>. Los medicamentos como Tenofovir, Lopinavir/Ritonavir son algunos de los fármacos de elección comprendidos en el esquema del tratamiento antirretroviral (TAR) que se utiliza en pacientes afectados por el virus de inmunodeficiencia humana, los cuales tienen como objetivo mantener una carga viral indetectable y reducir la morbi-mortalidad asociada a la enfermedad.

Actualmente se ha asociado a Tenofovir con alteraciones de la función renal, causando generalmente tubulopatía proximal representada por el síndrome de Fanconi (proteinuria, glucosuria, calciuria) que puede progresar a insuficiencia renal aguda o crónica en pacientes con VIH/SIDA<sup>(3)</sup>. Lopinavir/Ritonavir como otros inhibidores de la proteasa no se han asociado directamente con alteraciones de la función renal sin embargo se considera que dichos fármacos incrementan los niveles plasmáticos de Tenofovir; por consiguiente es posible establecer que la asociación de Lopinavir/Ritonavir asociado a Tenofovir provoca mayor alteración en la función renal de los pacientes con VIH/SIDA<sup>(1)</sup>.

Por lo anterior el presente estudio pretende investigar el efecto sobre la función renal basal, a los 12 y 24 meses en pacientes con VIH/SIDA que reciben tratamiento antirretroviral altamente activo con Tenofovir, Lopinavir/Ritonavir que acudieron a la clínica de infectología del Hospital Roosevelt durante los años 2008-2010.

## Método

Estudio longitudinal, cohorte retrospectivo, analítico. Se tomó una muestra aproximada de 1000 pacientes según el cálculo en base a una prueba de hipótesis; de estos 143 pacientes presentaban comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal previa, abandono de tratamiento, fallecimiento o papelería incompleta por lo que no fueron incluidos en el estudio.

La unidad de análisis se realizó en base a las variaciones en los niveles de creatinina y en tasa de filtración glomerular basal, a los 12 y 24 meses, de los pacientes VIH/SIDA que recibieron tratamiento antirretroviral con Tenofovir, Tenofovir + Lopinavir/Ritonavir y un grupo control.

Para calcular la TFG se utilizó la fórmula de Cockcroft-Gault<sup>(8)</sup>. El daño renal se estadificó según la clasificación de KDOQI<sup>(8)</sup>.

Se registraron los datos de 857 pacientes en una plantilla de SPS los cuales fueron representados a través de medidas de tendencia central y de pruebas estadísticas no paramétricas como el Test de Kruska I Wallis, Friedman,  $\chi^2$  y riesgo relativo.

### Aspectos Éticos

La información necesaria para la realización del estudio fue tomada únicamente de los expedientes de los pacientes por lo cual no fue necesario la realización de un consentimiento informado, para ello se consideraron únicamente los datos que se requieren para el estudio y estos fueron utilizados exclusiva y específicamente para la interpretación y el análisis de la investigación. El estudio fue presentado y aprobado por comité de ética del Hospital Roosevelt

### Resultados

Para un total de 857 pacientes, el sexo masculino presentó un porcentaje mayor (63%) respecto a un (37%) del sexo femenino. La media de las edades para los pacientes estuvo comprendida entre los 26 a 35 años.

Tabla 1. Caracterización de pacientes VIH/SIDA con TARAA

| GÉNERO     | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|------------|------------|------------|
| Masculino  | 542        | 63.2       |
| Femenino   | 315        | 36.8       |
| EDAD       | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
| 16-25 años | 94         | 11.0       |
| 26-35 años | 335        | 39.1       |
| 36-45 años | 247        | 28.8       |
| 46-55 años | 122        | 14.2       |
| 56-65 años | 48         | 5.6        |
| 66-75 años | 10         | 1.2        |
| 76-85 años | 1          | .1         |
| TOTAL      | 857        | 100        |

Los departamentos con más casos de VIH/SIDA se encuentran Guatemala con un 51%, Escuintla con un 14% y Sacatepéquez con un 4% respectivamente.

El 52% de los pacientes se encontraban en estadio C3, siguiendo en orden de frecuencia el estadio A2 y A3 con un 15 y 11%.

Tabla 2. Recuento de CD4 basales, 12 y 24 meses de los pacientes VIH/SIDA

| CD4      | Mínimo | Percentil 25 | (Mediana) | Percentil 75 | Máximo |
|----------|--------|--------------|-----------|--------------|--------|
| Basales  | -1     | 54           | 152       | 264          | 961    |
| 12 meses | 1      | 194          | 296       | 426          | 999    |
| 24 meses | 45     | 252          | 362       | 512          | 1698   |

En la tabla 2 se representan los valores de CD4 basales (niveles de CD4 antes de iniciar tratamiento antirretroviral) y el seguimiento de estos a los 12 y 24 meses después de la utilización de antirretrovirales, de todos los pacientes del estudio sin diferenciar los esquemas en los que se encontraban; puede observarse que los niveles aumentaron progresivamente después de la utilización de tratamiento antirretroviral y que estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P=.000$ ) según el Test de Friedman.

| CV BASAL                  | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
|---------------------------|------------|------------|
| Indetectable (<40 copias) | 130        | 15.2       |
| Menos de 100,000 copias   | 413        | 48.2       |
| Más de 100,000 copias     | 314        | 36.6       |
| Total                     | 857        | 100.0      |
| CV 12 MESES               | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
| Indetectable (<40 copias) | 742        | 86.6       |
| Menos de 1000 copias      | 102        | 11.9       |
| Más de 1000 copias        | 13         | 1.5        |
| Total                     | 857        | 100.0      |
| CV 24 MESES               | FRECUENCIA | PORCENTAJE |
| Indetectable (<40 copias) | 750        | 87.5       |
| Menos de 1000 copias      | 92         | 10.7       |
| Más de 1000 copias        | 15         | 1.8        |
| Total                     | 857        | 100.0      |

El 48.2% de los pacientes presentaron cargas virales basales menores a las 100,000 copias, 36.6% mayores de 100,000 y 15.2% indetectables, esto se debe a que algunos pacientes fueron tratados previamente en otros centros o detectados en estadios tempranos de la enfermedad. Estos porcentajes se invierten en el seguimiento de los 12 y 24 meses ya que el 86.6 y 87.5% de los pacientes presentaron cargas virales indetectables, respectivamente, es decir menos de 40 copias del virus después de la utilización de tratamiento antirretroviral.

La dislipidemia (41.7%), enfermedad péptica (19.2%) y neuropatía no clasificada (15.6%) fueron las morbilidades asociadas que se presentaron con mayor frecuencia durante el seguimiento de los pacientes.

El 31.5% de los pacientes presentó síndrome diarreico crónico asociado a síndrome de desgaste, el 17.7% candidiasis oral, 11.5% fiebre de origen desconocido y 11.1% tuberculosis pulmonar.

Tabla 4. Evolución de la TFG de los pacientes VIH/SIDA por esquema

|              |               | AZT + 3TC<br>+ EFV<br>(n:98) | AZT + 3TC<br>+ NVP<br>(n:19) | EMT + TDF<br>+ EFV<br>(n:624) | EMT + TDF<br>+ NVP<br>(n:58) | EMT + TDF<br>+ Lopi/Rito<br>(n:58) |
|--------------|---------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| TFG basal    | Percentile 25 | 92.03                        | 65.48                        | 82.39                         | 87.06                        | 93.06                              |
|              | Mediana       | 119.55                       | 86.56                        | 106.40                        | 111.80                       | 113.53                             |
|              | Percentil 75  | 143.45                       | 130.99                       | 135.62                        | 129.73                       | 133.51                             |
| TFG 12 meses | Percentil 25  | 110.60                       | 71.21                        | 100.73                        | 93.41                        | 100.08                             |
|              | Mediana       | 131.39                       | 113.26                       | 122.72                        | 118.99                       | 114.90                             |
|              | Percentil 75  | 146.37                       | 143.38                       | 144.92                        | 134.96                       | 130.16                             |
| TFG 24 meses | Percentil 25  | 108.38                       | 78.13                        | 102.30                        | 100.64                       | 104.09                             |
|              | Mediana       | 129.75                       | 109.54                       | 123.48                        | 126.67                       | 115.22                             |
|              | Percentil 75  | 147.56                       | 132.91                       | 146.34                        | 151.66                       | 137.94                             |

La tasa de filtración glomerular de los pacientes mejoró después de la utilización de TAR independientemente del esquema utilizado. La variación de la TFG fue estadísticamente significativa ( $P=.022$ ) 12 meses después del uso del tratamiento.

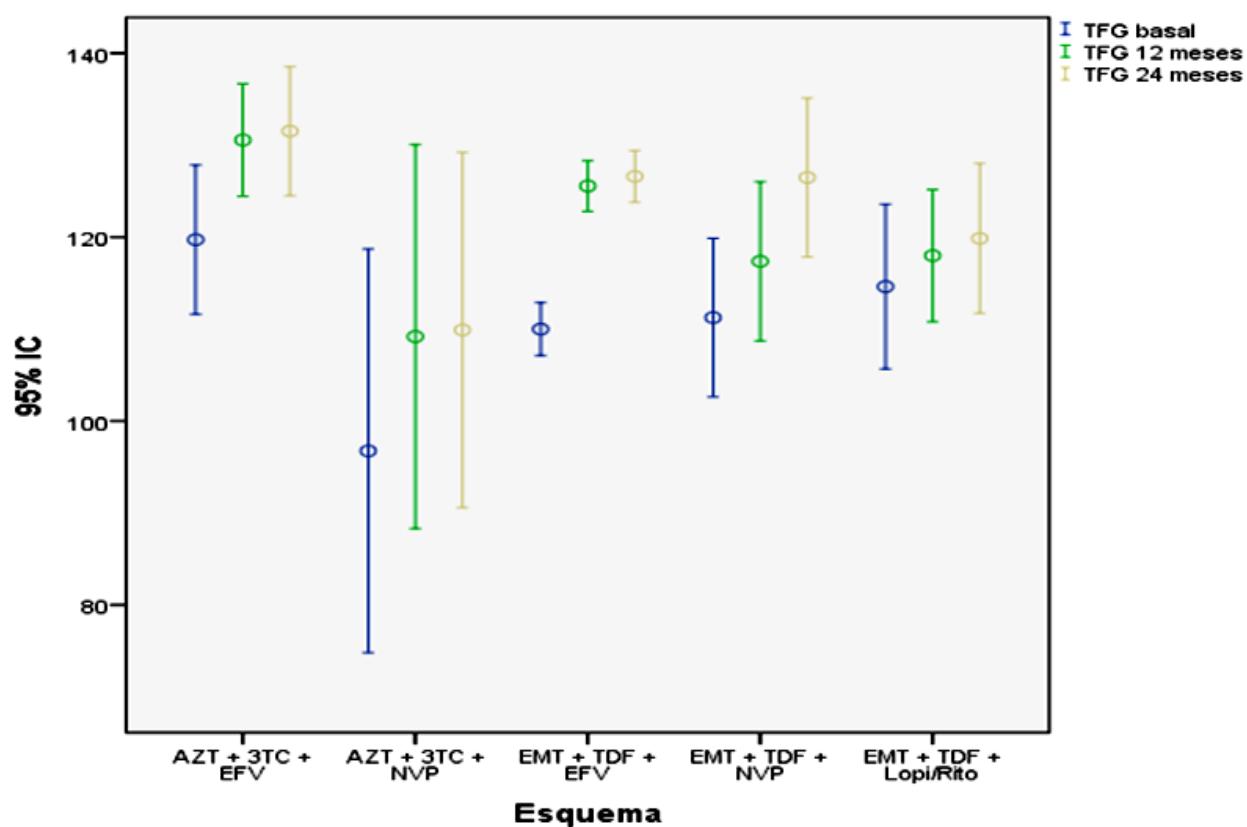
La utilización de Tenofovir no representa alteración en la TFG en dichos esquemas ni en asociación con Lopinavir/Ritonavir en los 24 meses de seguimiento. El grupo de AZT + 3TC + NVP presentaron TFG más bajas en todas las mediciones en relación con los otros grupos.

En la TFG basal el 68% de los pacientes presentaron filtración normal o alta, 25% disminución leve del filtrado glomerular. A los 12 meses el 86% de los pacientes presentaron TFG normal o alta y únicamente el 12% presentó disminución leve del filtrado glomerular, resultados que no presentaron variación a los 24 meses.

Tabla 5. Regresión logística con los factores predictores de alteración de la TFG de pacientes VIH/SIDA con ARV

| VARIABLES       | S.E  | P=<0.05 |
|-----------------|------|---------|
| EDAD            |      | .003    |
| 16-25           | .920 | .001    |
| 26-35           | .892 | .000    |
| 36-45           | .891 | .000    |
| 46-55           | .919 | .000    |
| 56-65           | .952 | .001    |
| ESQUEMA         |      | .029    |
| AZT + 3TC +EFV  | .717 | .715    |
| AZT + 3TC + NVP | .789 | .055    |
| EMT + TDF + EFV | .542 | .523    |
| EMT + TDF + NVP | .635 | .070    |
| CV BASAL        | .000 | .006    |

Gráfica 1. Intervalos de confianza para la tasa de filtración glomerular basal, a los 12 y 24 meses según esquema de pacientes VIH/SIDA (n=857)



En la gráfica no. 1 se representan los intervalos de confianza del 95% en la cual no se observa traslape de valores en las tasas de filtración glomerular basales, a los 12 y 24 meses en los diferentes esquemas de tratamiento por lo que no se espera que existan diferencias en la media poblacional. Es importante observar la mejoría de la tasa de filtración glomerular 12 meses después de la utilización de antirretrovirales independientemente del esquema.

Tabla 6. CD4 basales y carga viral basal y su relación con la TFG a los 12 y 24 meses (n=857)

|              | TFG 12 meses                 | Percentil 25 | Mediana | Percentil 75 |
|--------------|------------------------------|--------------|---------|--------------|
| CD4 BASALES  | Menos de 50 CD <sub>4</sub>  | 100.72       | 124.41  | 145.08       |
|              | 50 a 100 CD <sub>4</sub>     | 108.23       | 120.61  | 143.45       |
|              | Mayor de 100 CD <sub>4</sub> | 100.08       | 122.51  | 142.83       |
| CV BASAL     | Indetectable                 | 107.28       | 126.43  | 146.08       |
|              | Menor de 100,000 copias/ml   | 100.65       | 121.81  | 143.38       |
|              | 100,000 o más copias         | 99.31        | 121.84  | 142.65       |
| TFG 24 meses |                              | Percentil 25 | Mediana | Percentil 75 |
| CD4 BASALES  | Menos de 50 CD <sub>4</sub>  | 102.54       | 120.11  | 143.33       |
|              | 50 a 100 CD <sub>4</sub>     | 107.85       | 128.01  | 143.34       |
|              | Mayor de 100 CD <sub>4</sub> | 100.37       | 123.49  | 148.75       |
| CV BASAL     | Indetectable                 | 110.08       | 128.14  | 146.77       |
|              | Menor de 100,000 copias/ml   | 100.96       | 121.15  | 145.33       |
|              | 100,000 o más copias         | 99.23        | 122.20  | 146.48       |

En la tabla 6 se presentan las medianas de la TFG a los 12 meses y 24 meses de los pacientes según el conteo de CD4 y la carga viral basal; se observa que la tasa de filtración glomerular es similar en los grupos independientemente de los valores de CD4 o de CV mayores a 100,000 copias.

Se obtuvo además que los pacientes expuestos a AZT + 3TC + NVP presentaron 5 veces más riesgo de desarrollar alteración renal a los 12 meses que los otros grupos, y 3 veces más riesgo a los 24 meses.

## Discusión

Según los datos obtenidos de los pacientes de la clínica de infectología del Hospital Roosevelt el sexo masculino se presentó en mayor porcentaje (63%) en relación al sexo femenino (37%); considerando el informe sobre situación del VIH y la violencia basada en género, la infección por VIH en mujeres se ha triplicado en los últimos 22 años, ya que la relación de masculinidad, que antes de 1996 era de 5-7 hombres por cada mujer, actualmente es de dos hombres por cada mujer, lo cual corresponde con los datos recolectados<sup>(12)</sup>. El 39% de los pacientes se encuentran comprendidos entre los 26 y 35 años, esto puede relacionarse con los datos del Informe Nacional de Desarrollo Humano 2011-2012 el cual indica que el 40% de las personas con VIH en Guatemala tienen de 15 a 29 años<sup>(12)</sup>.

En el estudio se observó que los pacientes presentaron una elevación estadísticamente significativa ( $P=.000$ ) de los niveles de CD4 después de la utilización de tratamiento antirretroviral, independientemente del esquema, considerar tal restauración inmunitaria representa consecuencias clínicas importantes, dado que sólo los pacientes en los que los CD4 se recuperan por encima de las 500 células/ $mm^3$  alcanzan el mismo nivel de mortalidad de la población general.

Existe una evidente correlación entre los niveles de ARN viral y el estadio de la enfermedad, ya que los pacientes que desarrollan SIDA tienen niveles significativamente más altos de ARN viral que los pacientes asintomáticos; la carga viral mayor a 100,000 copias incrementa el riesgo de progresión a SIDA. En los datos recolectados se obtuvo que el 36.6% de los pacientes presentaron cargas virales mayores de 100,000 copias y únicamente el 15.2 fueron cargas virales indetectables, esto personaje corresponde a los pacientes que son detectados en estadios tempranos de la enfermedad o que fueron previamente tratados en otro centro y trasladados al Hospital Roosevelt para su seguimiento.

En el seguimiento a los 12 y 24 meses posteriores a la utilización de tratamiento antirretroviral el 86.6 y 87.5% de los pacientes presentaron cargas virales indetectables lo cual representa una adecuada respuesta al tratamiento, sin importar el esquema que utilizaron, con esto se pretende disminuir la progresión o muerte en el 30% de los casos. Se puede considerar que la mejoría de la función renal del paciente se debe al control de infecciones oportunistas, control de la deshidratación crónica provocada por la diarrea crónica, así como la disminución progresiva del uso de medicamentos potencialmente nefrotóxicos que se requiere para el tratamiento de los síntomas relacionados, situación que será importante investigar en el futuro en nuestra población.

La información recolectada indica que la utilización de Tenofovir no representa asociación estadísticamente significativa con daño renal en comparación con otros esquemas en la población que acude a Hospital Roosevelt, lo cual habrá que corroborar en un seguimiento posterior anual hasta 5 o más años del uso de Tenofovir. Es posible mencionar que pudo no encontrarse asociación ya que la alteración renal más común asociada a Tenofovir en pacientes VIH/SIDA es la tubulopatía proximal la cual se presenta principalmente como Síndrome de Fanconi<sup>(8)</sup>, por lo que para identificar una alteración renal antes de detectar variaciones en la creatinina o en la TFG es importante la realización de un examen general de orina ya que es aquí donde pueden detectarse los primeros cambios en el sedimento urinario como proteinuria, glucosuria, calciuria, hiperfosfaturia; por consiguiente los valores de estos en sangre pueden encontrarse disminuidos por lo que es recomendable que como pruebas de gabinete se incluya la realización de un examen general de orina en todo paciente con diagnóstico de VIH, y su correspondiente seguimiento.

Debe considerarse también que en dicho estudio se excluyeron a los pacientes que presentaban comorbilidades como hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal previa, factores que asociados a la utilización de Tenofovir aumentan el riesgo de desarrollar daño renal.

Para determinar si existió daño renal y la clasificación de este, se utilizó la escala de KDO-QUI en la cual el 68% de los pacientes presentaron TFG basal normal, 25% disminución leve del filtrado glomerular y 6% disminución moderada del filtrado glomerular, y únicamente el 0.2% presentaron disminución severa del filtrado glomerular la cual no se consideró específicamente como daño ya que esta disminución no presentó progresión en el seguimiento posterior. A los 12 y 24 meses el 86% de los pacientes presentaron una TFG normal o alta y únicamente el 12% presentó disminución leve del filtrado glomerular.

Al relacionar las diferentes variables como sexo, edad, recuento de CD4, carga viral, utilización de tratamiento antirretroviral, infecciones oportunistas basales y comorbilidades (excluyendo hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal previa) como factores que pueden afectar la función renal se identificó que únicamente la edad ( $P=.003$ ), el tratamiento antirretroviral ( $P=.029$ ) y la carga viral basal ( $P=.006$ ) presentaron diferencias estadísticamente significativas por lo cual la importancia de iniciar tratamiento antirretroviral oportuno.

Podemos concluir que, según los datos obtenidos en la clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt la utilización de Tenofovir en los diferentes esquemas de terapia anti-retroviral (TAR) no causa efecto significativo en la tasa de filtración glomerular y en los niveles de creatinina de los pacientes VIH/SIDA, por lo que la exposición a dicho medicamento no representó un riesgo de daño renal a los 24 meses, en la población estudiada.

## Agradecimientos

A la clínica de infectología del Hospital Roosevelt, ayuda y apoyo durante la realización de dicha investigación

## Bibliografía

1. Fauci, Braunwald. Harrison Principios de Medicina Interna. 17 ediciones. México. Mc Graw Hill, Interamericana. 2009: vol. 1 p: 1137-1203.
2. Chorda R, Poquet J. Nefropatía del Tubulo Intersticial por Tenofovir. [En línea] vol. II Farmacoterapia de la Comunidad Valenciana. 2011
3. Medical Press. Tenofovir, medicamento contra el VIH relacionado con daño renal. 2012.
4. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Elsevier. 2011. Volumen 29. No. 3
5. Ribera E, Tuset M, Martín M. Características de los fármacos antirretrovirales. Elsevier. 2011 febrero. Volumen 29
6. Ministerio de salud pública y asistencia social. Manual de tratamiento antirretroviral y de infecciones oportunistas en Guatemala. Guatemala 2012.
7. Domingo P, Knobel H, Gutiérrez F. Evaluación y tratamiento de la nefropatía en el paciente con infección por VIH-1. Una revisión práctica. Elsevier. 2009. Volumen 28.
8. Tomas Jiménez C. Valoración del daño renal inducido por Tenofovir en pacientes con infección por el VIH. [tesis doctoral] Granada: Universidad de Granada, Facultad de Medicina 2011.
9. Winston JA, Bruggeman LA, Ross MD, et al. Nephropathy and establishment of a renal reservoir of HIV type 1 during primary infection. *N Engl J Med* 2001; 344:1979.
10. Levin ML, Palella F, Shah S. Hiv-associated nephropathy occurring before HIV antibody seroconversion. *Am J Kidney Dis* 2001; 37:E39.
11. Lavarga P, Barreiro P, Martin L. Kidney tubular abnormalities in the absence of impaired glomerular function in HIV patients treated with Tenofovir. *AIDS* 2009, 23:689–696.
12. ONUSIDA. Hoja de datos Guatemala. Día Mundial del SIDA. 2012