

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO  
COMISIÓN DE TRABAJO DE GRADUADOS**



**“DAÑO RENAL POR TRATAMIENTO DE TLD (TENOFIVIR, LAMIVUDINA,  
DOLUTEGRAVIR) EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA”**

**MONOGRAFÍA MÉDICA**

**PRESENTADA A LAS AUTORIDADES DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE  
SAN MARCOS**

**POR**

**BENJAMÍN LEOPOLDO MARROQUÍN LÓPEZ**

**PREVIO A CONFERIRSELE EL TÍTULO DE MÉDICO Y CIRUJANO EN EL  
GRADO DE LICENCIATURA.**

**ASESOR**

**DRA. GLADYS SAJCHÉ AGUILAR**

**MAGISTER EN VIH**

**COLEGIADO 12,525**

**REVISOR**

**DRA. JACKELENY RUBY ARDEANO VELÁSQUEZ**

**MEDICINA INTERNA**

**COLEGIADO No. 20,530**

**COORDINADOR DE COTRAG**

**PhD. Dr. JUAN JOSÉ AGUILAR SÁNCHEZ**

**EXPERTO EN INVESTIGACION Y EDUCACION**

**COLEGIADO No. 2,343**

**“ID Y ENSEÑAD A TODOS”**

**SAN MARCOS, OCTUBRE 2,024**

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS  
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO**

<b>DIRECTOR:</b>	MsC. Juan Carlos López Navarro
<b>SECRETARIO DEL CONSEJO DIRECCIVO:</b>	Licda. Astrid Fabiola Fuentes M.
<b>REPRESENTANTE DOCENTES:</b>	Ing Agr. Roy Walter Villacinda M.
<b>REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:</b>	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón
<b>REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:</b>	Br. Luis David Corzo Rodríguez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**MIEMBROS DE LA COORDINACION ACADEMICA.**

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Académico
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales	Coordinador Carrera de Técnico en Producción Agrícola e Ingeniero Agrónomo con Orientación en Agricultura Sostenible.
Lic. Antonio Ethiel Ochoa López	Coordinador Carrera de Pedagogía y Ciencias de la Educación.
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz	Coordinadora Carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura.
Ing. Víctor Manuel Fuentes López	Coordinador Carrera de Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura.
Lic, Mauro Estuardo Rodríguez Hernández	Coordinador Carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Jurídicas y Sociales
Dr. Byron Geovany García Orozco	Coordinador Carrera de Médico y Cirujano.
Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador Pedagogía Extensión San Marcos.
Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinadora Extensión Malacatán.
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez	Coordinadora Extensión Tejutla.
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista	Coordinador Extensión Tacaná.
PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Instituto de Investigación

Lic. Mario René Requena	Coordinador de Área de Extensión
Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel	Coordinador Carrera de Ingeniería Civil
Lic. Carlos Edelmar Velázquez González	Coordinador Carrera de Contaduría Pública y Auditoría.
Ing. Miguel Amílcar López López	Coordinador Extensión Ixchiguan.
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador Carrera de Profesorado Bilingüe.
Lic. Yovani Alberto Cux Chan	Coordinador Carreras Sociología, Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MEDICO Y  
CIRUJANO**

**COORDINADOR DE LA  
CARRERA**

Dr. Byron Geovany García Orozco

**COORDINACIÓN DE CIENCIAS  
BÁSICAS**

Ing. Genner Alexander Orozco Gonzalez

**COORDINACIÓN DE CIENCIAS  
SOCIALES**

Licda. María Elisa Escobar Maldonado

**COORDINACIÓN DE  
INVESTIGACIÓN**

PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez

**COORDINACIÓN DE CIENCIAS  
CLÍNICAS**

Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**MIEMBROS DE LA COMISIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN**

<b>PRESIDENTE</b>	PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez
<b>SECRETARIA</b>	Licda. María Elisa Escobar Maldonado
<b>SECRETARIO</b>	Ing. Genner Alexander Orozco González
	Dr. Manglio Alejandro Ruano
	Dra. María Elena Solórzano de León
	Dra. María Rebeca Bautista Orozco
	Dra. Damaris Hilda Juarez Rodríguez
	Dra. María de los Angeles Navarro Almengor
	Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez
	Dr. Byron Geovany García Orozco
	Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez
	Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez
	Ing Agr. Roy Walter Villacinda M.
	Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco
	Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco
	Dr. Allan Cristian Cifuentes López
	Dr. José Manuel Consuegra Lopez
	Dra. Lourdes Karina Orozco Godinez
	Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutierrez
	Dr. Miguel Ángel Velásquez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS  
CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO**

**TRIBUNAL EXAMINADOR**

<b>DIRECTOR</b>	MsC. Juan Carlos López Navarro
<b>COORDINADOR ACADÉMICO</b>	PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez
<b>COORDINADORA DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO</b>	Dr. Byron Geovany García Orozco
<b>ASESOR</b>	Dra. Gladys Sajché Aguilar.
<b>REVISOR</b>	Dra. Jackeleny Ruby Ardeano Velásquez



San Marcos, 18 de Septiembre 2,024

**Comisión de Trabajos de Graduación  
Centro Universitario de San Marcos Carrera  
Médico y Cirujano**

De manera más atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la asesoría del trabajo de graduación titulado “Daño renal por tratamiento de TLD (Tenofovir, Lamivudina, Dolutegravir) en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana” del estudiante: Benjamin Leopoldo Marroquín López, con No. De carné: 201345850.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

F.   
Dra. Gladys Sajche Aguilar  
MEDICA Y CIRUJANA  
COL. No. 12525

**Dra. Gladys Sajche Aguilar**  
**Colegiado No. 12525**  
**Magister en VIH**  
**Asesor de Tesis**



**USAC**  
**TRICENTENARIA**  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 04 de Octubre de 2,024

**Comisión de Trabajos de Graduación**  
**Centro Universitario de San Marcos**  
**Carrera Médico y Cirujano**

De manera más atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

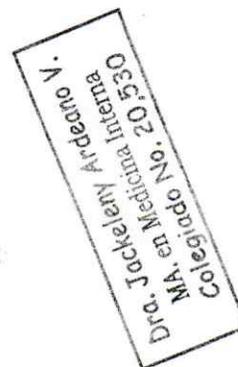
Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la asesoría del trabajo de graduación titulado "Daño renal por tratamiento de TLD (Tenofovir, Lamivudina, Dolutegravir) en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana" del estudiante: Benjamin Leopoldo Marroquín López, con No. De carné: 201345850.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el normativo de graduación de tesis de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

f. \_\_\_\_\_

**Dra. Jackeleny Ruby Ardeano Velásquez**  
**Medicina Interna.**  
**Colegiado: 20,530**  
**Revisor de Tesis**





LA INFRASCrita SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 0106-2024, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

### ACTA No. 106-2024

En la ciudad de San Marcos, siendo las ocho horas, del día viernes once de octubre del año dos mil veinticuatro, reunidos en el salón Pérgolas del Restaurante Cotzic de la Ciudad de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, PRESIDENTE e integrante de la terna de evaluación y quién suscribe Ing. Roy Walter Villacinda Maldonado, SECRETARIO, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Ing. Genner Alexander Orozco González, Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco y Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez; el estudiante **BENJAMÍN LEOPOLDO MARROQUÍN LÓPEZ**, quien se identifica con el número de carnet dos mil trece, cuarenta y cinco mil, ochocientos cincuenta (**201345850**), para motivos de la presente se le denominará SUSTENTANTE; Dra. Gladys Sajché Aguilar que actúa como ASESORA y Dra. Jackeleny Ruby Ardeano Velásquez, que actúa como REVISORA del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: **PRIMERO:** Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario 2 del SUSTENTANTE **BENJAMÍN LEOPOLDO MARROQUÍN LÓPEZ**, previo a autorizar la Monografía Médica denominado: **“DAÑO RENAL POR TRATAMIENTO DE TLD (TENOFVIR, LAMIVUDINA, DOLUTEGRAVIR) EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA”**. **SEGUNDO:** APERTURA: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y a explicar los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 al SUSTENTANTE y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. **TERCERO:** El SUSTENTANTE presenta el título del Trabajo de Graduación: **“DAÑO RENAL POR TRATAMIENTO DE TLD (TENOFVIR, LAMIVUDINA, DOLUTEGRAVIR) EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA”**; presenta la hoja de vida de su asesora y revisora y explica las razones de cómo elaboró el título de la Monografía Médica, árbol de problemas, causas directas e indirectas, efectos y sub-efectos del problema, el vídeo de aproximación al problema, objetivos, explica cada uno de los capítulos del contenido de su monografía médica, metodología del trabajo, cronograma, referencias bibliográficas y anexos. Al final compara los objetivos con cada una de las conclusiones y recomendaciones elaboradas. Cada uno de los aspectos fue presentado de manera ordenada y coherente. **CUARTO:** Luego de escuchar al SUSTENTANTE, El PRESIDENTE de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora someter a interrogatorio a la SUSTENTANTE, Dra. Migdalia Azucena Gramajo P, felicita al sustentante, hace observaciones sobre citas bibliográficas, verificar el objetivo general, revisar el específicos el No. 2, recomienda revisar mejor elección con fallo renal; Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco, indica que el tema es interesante, realiza sugerencias sobre bibliografías de consulta y actualizar sus artículos para la realización de monografía; el Ing. Genner Alexander Orozco González felicita al SUSTENTANTE e indica observaciones sobre el árbol de problemas, El Ing. Roy Villacinda Maldonado felicita al SUSTENTANTE e indica que en la introducción se pueda agregar de manera general el objetivo; el Ing. Juan José Aguilar, solicita mejorar los cuadros, revisar la forma de planteamiento del objetivo No. 1. La ASESORA felicita al SUSTENTANTE

sobre todo por el manejo y preparación en el tema estudio; la REVISORA felicita al SUSTENTANTE e indica de la importancia de la monografía. El PRESIDENTE, manifiesta que deben de hacerse correcciones sugeridas por la terna y COTRAG, entre otros. **QUINTO:** El PRESIDENTE de la COTRAG, solicita a los miembros de la terna evaluadora la boleta de evaluación para verificar la calificación obtenida en el Seminario 2 del SUSTENTANTE para trasladar la nota final y así poder deliberar sobre la APROBACIÓN O REPROBACIÓN del Informe Final de Seminario 2 de Graduación del SUSTENTANTE. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN empiezan a revisar y a anotar algunos cambios, dichas observaciones y recomendaciones que son entregadas en los informes finales de monografía al SUSTENTANTE para que proceda a hacer lo cambios. **SEXTO:** Se informa al SUSTENTANTE, ASESORA y REVISORA del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de OCHENTA PUNTOS (85) por lo tanto, se da por APROBADO el Seminario 2. Sin embargo, se le comunica a las partes que previo a la autorización del informe final, deberá hacer los cambios respectivos los cuales deben ser discutidas, revisadas, presentadas y autorizadas por la ASESORA y REVISORA del Trabajo de Graduación, comunicárselo inmediatamente a la COTRAG. La ASESORA y REVISORA hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan al SUSTENTANTE por el resultado obtenido. **SÉPTIMO:** En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica al estudiante que fue **APROBADO EL SEMINARIO 2** de **BENJAMÍN LEOPOLDO MARROQUÍN LÓPEZ**, titulado **"DAÑO RENAL POR TRATAMIENTO DE TLD (TENOFIVIR, LAMIVUDINA, DOLUTEGRAVIR) EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA"**. Por lo cual, se AUTORIZA realizar los trámites correspondientes para la aprobación de la orden de impresión del informe final de graduación y trámites de graduación, previamente deberá realizar los cambios sugeridos. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. DAMOS FE.

(FS) Benjamín Leopoldo Marroquín López, Dra. Gladys Sajché Aguilar, Dra. Jackeleny Ruby Ardeano Velásquez, Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco, Ing. Genner Alexander Orozco González, Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez, Ing. Juan José Aguilar Sánchez e Ing. Roy Walter Villacinda Maldonado.

**A SOLICITUD DEL INTERESADO SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A LOS VEINTIDOS DÍAS DEL MES DE OCTUBRE DEL AÑO DOS MIL VEINTICUATRO.**

**"ID Y ENSEÑAD A TODOS"**

**Licda. María Elisa Escobar Maldonado**  
**Secretaria Comisión de Trabajos de Graduación**



CC. archivo

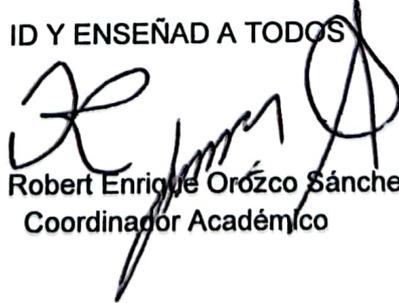
**ESTUDIANTE:** BENJAMÍN LEOPOLDO MARROQUÍN LÓPEZ  
**CARRERA:** MÉDICO Y CIRUJANO.  
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.36)** del Acta No. 018-2024, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 23 de octubre de 2024, que dice:

**“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.36)** La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-109-2024, de fecha 23 octubre de 2024, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Carrera Médico y Cirujano, a la que adjunta solicitud del estudiante: BENJAMÍN LEOPOLDO MARROQUÍN LÓPEZ, Carné No. 201345850, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA “DAÑO RENAL POR TRATAMIENTO DE TLD (TENOFIVIR, LAMIVUDINA, DOLUTEGRAVIR) EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA”,** previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA “DAÑO RENAL POR TRATAMIENTO DE TLD (TENOFIVIR, LAMIVUDINA, DOLUTEGRAVIR) EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA”,** al estudiante: BENJAMÍN LEOPOLDO MARROQUÍN LÓPEZ, Carné No. 201345850, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS

  
PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez  
Coordinador Académico



c.c. Archivo  
REOS/ejle

## **DEDICATORIA**

### **A DIOS**

Creador, protector y guía de mis padres y de las personas que más amo. Agradezco a Dios por bendecir mi existencia, proteger mi vida, y nunca abandonarme en mi largo camino. Con él en la vida, nada es imposible.

### **A MIS PADRES**

Francisco Marroquín hijo de Salomón Marroquín, Adriana López hija de Maximiliano López. Por ser los personajes principales en mi vida, por madrugar y desvelar a mi lado, acompañarme en las buenas y en las malas en todo momento y sobre todo tenerme en sus oraciones.

### **A MIS HERMANOS**

A mis queridos hermanos, Frank y Janeth, gracias por su apoyo incondicional a lo largo de mi trayectoria académica, su cariño y motivación fueron fundamentales para alcanzar este logro.

### **A MIS SOBRINOS**

No puedo expresar suficientemente mi gratitud hacia mis sobrinos Santiago y Matías por todo el amor y alegría que han traído a mi vida. Fueron un regalo especial del cielo y son mi mayor inspiración.

### **A MIS AMIGOS**

Personas a quienes conocí durante el trayecto de mi carrera universitaria y demostraron incluso ser más que amigos, ser hermanos. Porque vivimos buenos y malos momentos y siempre permanecemos juntos, a todos, gracias.

### **A MI ASESOR Y REVISOR**

Quienes directa e indirectamente aportaron de sus conocimientos para mi crecimiento intelectual de manera incondicional. Dra. Gladys Sajche Aguilar y Dra. Jackeleny Ruby Ardeano Velásquez, muchas gracias.

### **A MI CASA DE ESTUDIOS**

Universidad San Carlos de Guatemala y a la Carrera de Ciencias Médicas del Centro Universitario de San Marcos, y a cada uno de mis catedráticos quienes fueron parte de mi formación profesional. A todos, muchas Gracias.

## Índice General

Contenido	No. Pagina
I. TÍTULO DE MONOGRAFÍA MÉDICA.....	I
II. RESUMEN.....	II
III. INTRODUCCIÓN.....	1
IV. NOMBRE DEL PROBLEMA INVESTIGABLE .....	3
V. ÁRBOL DE PROBLEMAS.....	4
VI. Objetivos .....	5
6.1 Objetivo General.....	5
6.2 Objetivos Específicos.....	5
VII. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA.....	6
7.1. Capítulo I. Anatomía del Riñón.....	7
7.1.1. Irrigación renal .....	10
7.1.2. Inervación renal .....	12
7.1.3. Aparato yuxtglomerular .....	12
7.1.4. Función renal.....	16
7.2. Capítulo II. Fisiología renal.....	17
7.2.1 Generalidades sobre función renal.....	18
7.2.2 Características Morfo-funcionales de riñón.....	20
7.2.3 Fisiología renal y mantenimiento del ambiente interno .....	23
7.2.5 Formación de la Orina .....	28
7.2.6 Función endócrina renal.....	34
7.3. Capítulo III. Insuficiencia Renal.....	38
7.3.1 Definición .....	38
7.3.2 Fisiopatología.....	40
7.3.3 Clasificación .....	41
7.3.4 Etiología .....	43
7.3.5 Diagnóstico.....	43
7.3.6 Tratamiento.....	46
7.4 Capítulo IV. Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) .....	50
7.4.1 Definición .....	51
7.4.2 Epidemiología.....	51

7.4.3 Vías de transmisión.....	53
7.4.4 Factores de riesgo.....	54
7.4.5 Manifestaciones clínicas.....	54
7.4.5 Clasificación VIH.....	57
7.5. Capítulo V. Diagnóstico de VIH.....	58
7.5.1. Pruebas de Tamizaje.....	58
7.6 Capítulo VI. Tratamiento de VIH.....	63
7.6.1. Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ITIAN).....	67
7.6.2. Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ITINN).....	70
7.6.3. Inhibidores de la proteasa.....	72
7.6.4. Inhibidores de fusión.....	76
7.6.5. Inhibidores de la integrasa.....	77
7.6.6. Inhibidores de receptor CCR5.....	77
7.7 Capítulo VII. Daño renal por tratamiento de TLD (tenofovir, lamivudina, dolutegravir) .....	80
7.7.1 Deterioro de la función renal.....	81
7.7.2 Toxicidad tubular.....	82
7.7.3 Lesión renal aguda.....	83
7.7.4 Lesión renal crónica.....	84
7.7.5 Otras consecuencias de lesión renal.....	86
VIII. CONCLUSIONES GENERALES.....	89
IX. RECOMENDACIONES GENERALES.....	90
X. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	91
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92
XII. ANEXOS.....	94

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Funciones principales de los riñones.....	19
Tabla 2: Definiciones de insuficiencia renal aguda.....	39
Tabla 3: Clasificación de la infección por VIH propuesta por la OMS.....	58
Tabla 4: Rangos de recuentos de CD4.....	62
Tabla 5: Estadios de Fiebig.....	63
Tabla 6. Interacciones de medicamentos ARV con alimentos.....	65
Tabla 7 Esquemas de TAR de primera línea preferidos y alternativos para personas adultas y adolescentes.....	66
Tabla 8 Regímenes iniciales recomendados para la mayoría de las personas con VIH.....	67
Tabla 9: Resumen de ajuste de dosis de los ARV en insuficiencia renal.....	78
Tabla 10: Continuación Resumen de ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal.....	79
Tabla 11. Actividades de Monografía Médica.....	91
Tabla 12: Ficha Bibliográfica Digital del Vaciado de Información.....	100

## INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Árbol de problemas monografía médica.....	4
Figura 2: Anatomía de las superficies de los riñones.....	9
Figura 3: Anatomía interna del riñón.....	9
Figura 4: Irrigación renal.....	11
Figura 5: Corpúsculo renal y aparato yuxtaglomerular.....	13
Figura 6: Descripción de la nefrona.....	22
Figura 7: Glomérulo renal.....	23
Figura 8: Proceso de filtración.....	27
Figura No.9 Presiones que participan en el proceso de filtración glomerular.....	27
Figura 10: Tipos de lesión renal aguda.....	42
Figura 11: Presentación de TLD en distintas marcas comerciales.....	100

## **INDICE DE CUADROS**

Cuadro 1. Inhibidores Nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI).....	101
Cuadro 2. Inhibidores No Nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI).....	102
Cuadro 3. Inhibidores de la integrasa.....	103
Cuadro 4. Inhibidores de la proteasa.....	104
Cuadro 5. Efectos adversos graves asociados al TAR.....	105

## **I. TÍTULO DE MONOGRAFÍA MÉDICA**

Daño renal por tratamiento de TLD (Tenofovir, Lamivudina, Dolutegravir) en pacientes con Virus de Inmunodeficiencia Humana.

## II. RESUMEN

El virus de VIH es el patógeno que causa infección crónica que progresa a SIDA, es un retrovirus de la familia de los lentivirus, que provoca enfermedades de progresión lenta. Su prevalencia es 4 veces superior entre las trabajadoras sexuales, 7 veces superior entre las personas que se inyectan drogas y 14 veces superior entre las personas trans y homosexuales. A nivel global, los tratamientos antirretrovirales han salvado 20,8 millones de vidas. La terapia en el VIH a menudo se complica por la mayor incidencia de lesión renal aguda y/o crónica. La prevalencia reportada de ERC asociada al VIH oscila entre 4,7 al 38% a nivel mundial.

Desde el año 2018, las directrices de la Organización Mundial de la Salud para el tratamiento de VIH, recomienda la combinación de Tenofovir disoproxil fumarato, lamivudina y dolutegravir (TLD) como tratamiento de primera línea preferido para iniciar la terapia antirretroviral entre adultos y adolescentes que viven con VIH. Los estudios científicos recientes demuestran que tenofovir disoproxil fumarato se asocia significativamente con riesgo creciente de desarrollo de lesión renal aguda y crónica por daño tubular agudo no completamente reversible, por lo que se considera el más nefrotóxico.

Lamivudina tiene uno de los mejores perfiles de tolerabilidad y seguridad a largo plazo, es poco frecuente la lesión renal con su uso. El dolutegravir inhibe la secreción de creatinina renal al inhibir el transportador de cationes orgánicos 2 y la extrusión de múltiples fármacos y toxinas, lo que provoca aumento ligero de la creatinina sérica, por lo que se debe solicitar niveles de cistatina C con el uso de este fármaco. Esta revisión proporciona una visión general de la lesión renal en pacientes con VIH asociada a la terapia antirretroviral con tenofovir, lamivudina y dolutegravir, la cual se podrá utilizar de manera positiva para realizar prevención de enfermedad renal crónica

**Palabras claves:** *VIH, antirretrovirales, lesión renal, tasa de filtrado glomerular, nefrotóxico.*

## SUMMARY

The HIV virus is the pathogen that causes chronic infection that progresses to AIDS. It is a retrovirus of the lentivirus family, which causes slowly progressive diseases. Its prevalence is 4 times higher among sex workers, 7 times higher among people who inject drugs and 14 times higher among trans and homosexual people. Globally, antiretroviral treatments have saved 20.8 million lives. Therapy in HIV is often complicated by the increased incidence of acute and/or chronic kidney injury. The reported prevalence of HIV-associated CKD ranges from 4.7 to 38% worldwide.

Since 2018, WHO HIV treatment guidelines have recommended the combination of tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine and dolutegravir (TLD) as the preferred first-line regimen for initiating antiretroviral therapy (ART) among adults and adolescents living with HIV. Recent scientific studies demonstrate that tenofovir is significantly associated with an increased risk of developing acute and chronic kidney injury due to not completely reversible acute tubular damage, which is why it is considered the most nephrotoxic.

Lamivudine has one of the best long-term tolerability and safety profiles; kidney injury is rare with its use. Dolutegravir inhibits renal creatinine secretion by inhibiting organic cation transporter 2 and the extrusion of multiple drugs and toxins, causing a slight increase in serum creatinine, so cystatin C levels should be requested with the use of this drug. This review provides an overview of kidney injury in patients with HIV associated with antiretroviral therapy with tenofovir, lamivudine and dolutegravir, which can be used positively to prevent chronic kidney disease.

**Keywords:**HIV, antiretrovirals, kidney injury, glomerular filtration rate, nephrotoxic.

### **III. INTRODUCCIÓN**

Cuatro décadas después de la epidemia de SIDA, el VIH-1 ha infectado a aproximadamente 84 millones de personas en todo el mundo y ha causado la muerte de aproximadamente 40 millones. Este tipo de lentivirus se transmite de persona a persona a través de fluidos corporales infectados, como sangre, fluido vaginal, e ingresan a las células del huésped a través del receptor CD4 y correceptores como CCR5 o CXCR4, que se encuentran en la superficie de las células huésped.

Al nivel de Guatemala, los datos muestran que, en 2022, se estima había un total de 31,000 personas con VIH. De éstas, 97% conocen su diagnóstico, el 79% de las personas que conocen su estado están en tratamiento antirretroviral, y 93% de las personas en tratamiento han logrado una supresión viral, es decir un nivel indetectable de VIH en la sangre. Este último porcentaje es un reflejo del éxito del programa nacional de VIH en mantener esas personas a este nivel reducido, ayudándoles a conservar la salud y a disfrutar una vida más larga, y reduciendo en gran medida la probabilidad de que transmita el VIH a otros.

Con la llegada de los antirretrovirales (ARV) se marcó un antes y un después en el comportamiento clínico y el desenlace de la enfermedad, aumentando la sobrevivencia de los pacientes, al igual que la calidad de vida de los mismos. Así como el acceso a pruebas, para diagnóstico en personas cada vez más jóvenes y por ende un diagnóstico rápido e inicio de terapia antirretroviral temprano; la combinación de suspensión de la terapia antirretroviral por percepción de sanidad con el uso de los medicamentos en combinación con las características virológicas de VIH, ha traído tasas cada vez mayores de resistencia antirretroviral, lo que ha hecho cada vez más difícil el tratamiento y, así mismo los cambios en el esquema de tratamiento para mitigar la virulencia de la infección.

Desde 2018, las directrices de tratamiento del VIH de la OMS recomiendan TLD como régimen de primera línea preferido para iniciar la terapia antirretroviral entre adultos y adolescentes que viven con el VIH. Dolutegravir (DTG) también se recomienda como opción preferida en regímenes de segunda línea para el

tratamiento de personas en quienes ha fracasado un régimen de primera línea basado en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI). En julio de 2021, la Organización Mundial de la Salud publicó las directrices consolidadas sobre el Virus de inmunodeficiencia humana actualizadas, brindando más apoyo para la adopción de Dolutegravir como una opción preferida en la terapia antirretroviral de primera y segunda línea para todas las poblaciones debido a los datos de seguridad tranquilizadores, incluso para las mujeres y las adolescentes que lo usan durante el período de concepción.

El virus de VIH por sí solo ejerce un efecto sobre los glomérulos y túbulos renales, presentando glomerulonefritis por inmunocomplejos asociados a VIH tras presentar CD4 reducidos, usualmente en pacientes no adherentes a la terapia antirretroviral o pacientes aun no diagnosticados relacionados a carga viral alta, consumo de drogas inyectadas, automedicación de antibióticos, etc. En los ensayos clínicos realizados con tenofovir disoproxil fumarato y placebo, no se ha observado mayor toxicidad comparado con el mismo, pero en estudios fase IV se han evidenciado casos graves de insuficiencia renal, asociadas a disfunción tubular, similares incluso al Síndrome de Fanconi, que generalmente son autolimitadas y su tratamiento se basa simplemente en la retirada del fármaco.

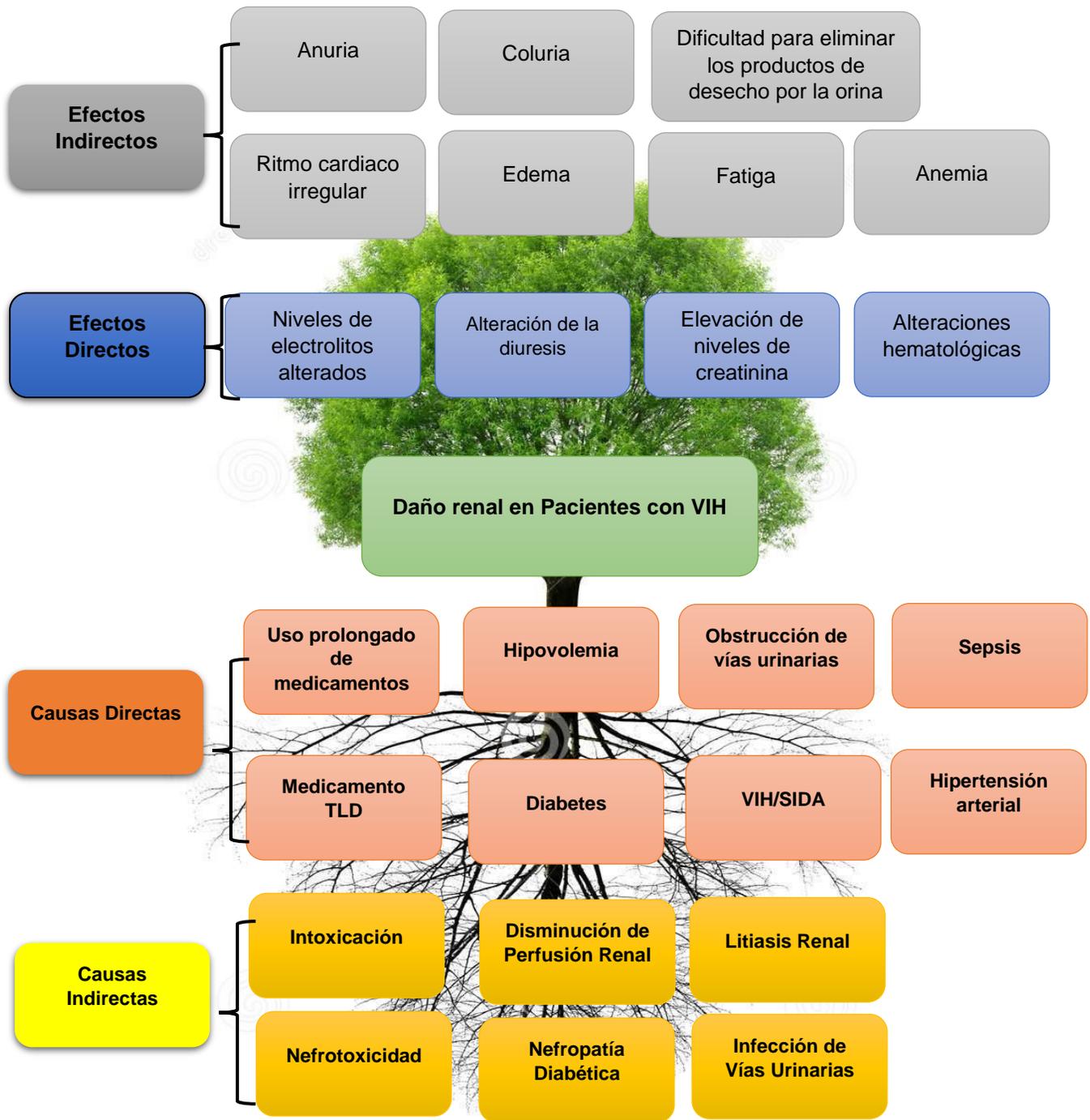
El tema de investigación es de tipo monografía documental, compilatoria, donde fue recopilada información actualizada de fuentes bibliográficas relacionadas al tema de interés, con el fin de enriquecer y aportar datos de relevancia que nos ayudaran comprender a profundidad el tema que se está tratando.

**IV. NOMBRE DEL PROBLEMA INVESTIGABLE**

Daño Renal en Pacientes con VIH

## V. ÁRBOL DE PROBLEMAS

Figura No. 1: Árbol de problemas monografía médica



Fuente: Elaboración propia, 2024.

## **VI. OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo General**

Especificar el daño renal por el uso de TLD (Tenofovir, Lamivudina, Dolutegravir) en pacientes con VIH.

### **6.2 Objetivos Específicos**

- 6.2.1 Determinar el medicamento del TLD (Tenofovir, Lamivudina, Dolutegravir) más agresivo a nivel renal.
- 6.2.2 Indicar el riesgo de desarrollar ERC con el uso de TLD (Tenofovir, Lamivudina, Dolutegravir).
- 6.2.3 Identificar a los pacientes con VIH que son candidatos para recibir tratamiento con TLD (Tenofovir, Lamivudina, Dolutegravir) según valores de creatinina.

## **VII. CUERPO DE LA MONOGRAFÍA**

El sistema renal está conformado por el riñón, uréteres, vejiga urinaria y uretra, que forman un papel importante que ayudan al correcto funcionamiento al excretar los desechos del cuerpo humano filtrando la sangre que pasa por cada riñón. Los riñones producen orina que es transportada por los uréteres a la vejiga urinaria en la pelvis, los riñones también eliminan el ácido que producen las células del cuerpo y mantienen un equilibrio saludable de agua, sales y minerales en la sangre.

Con el conocimiento de la anatomía del sistema renal, es de suma importancia para poder comprender la estructura y funcionamiento en el cuerpo humano. Por tal motivo conviene conocer la micro anatomía y los mecanismos moleculares del riñón y la vejiga urinaria para poder valorar la sensibilidad a las exposiciones laborales profesionales y controlarlas y prevenirlas, los sistemas renal y urinario están constituidos por un grupo complejo de órganos que en conjunto se encargan de filtrar los productos residuales de la sangre y de fabricar, almacenar y eliminar la orina.

A continuación, se describen capítulos relacionados a la anatomía renal, fisiología renal, y todo lo relacionado con información relevante que ayuda al enriquecimiento de la información actual y de esta manera poder aportar el conocimiento necesario para comprender todo lo relacionado a los temas e inquietudes que llevan a la búsqueda de respuestas y generando nueva información que ayude al conocimiento.

De igual manera se presentan temas relacionados a VIH/SIDA, en la actualidad este tema está tomando importancia porque van aumentando los casos año tras año. Con el paso del tiempo surge nueva información que indican los avances desde el descubrimiento de la enfermedad hasta la actualidad con nuevos tratamientos que ayudan a la mejora del estilo de vida de cada paciente, a pesar de ello surgen nuevos problemas como por ejemplo el daño renal por un uso prolongado de los medicamentos los cuales se describen a continuación.

## 7.1. Capítulo I. Anatomía del Riñón

Los riñones son órganos retroperitoneales, lo cual significa que no están envueltos dentro del peritoneo visceral, sino más bien ubicados detrás del peritoneo parietal posterior, aplicados contra la pared abdominal posterior. Debido a esta localización, la forma más simple de examinar los riñones de un paciente con un ultrasonido es mediante un abordaje posterior. Los riñones están localizados entre los procesos transversos de T12 a L3, con el riñón izquierdo ubicado ligeramente (2 cm aproximadamente) más arriba que el derecho. <sup>4,5,6</sup>

Esto se debe a que el hígado y el estómago desequilibran la simetría del abdomen: mientras el hígado empuja al riñón derecho hacia abajo, el estómago empuja al riñón izquierdo hacia arriba. Los polos superiores de ambos riñones se ubican a nivel de T12 mientras que los polos inferiores están a nivel de L3. Los polos superiores están más cercanos a la línea media que los polos inferiores. El hilio del riñón usualmente se proyecta a nivel de L2, por lo tanto, el uréter comienza aproximadamente a este nivel vertebral y se dirige inferiormente. Cada riñón posee dos caras, dos bordes y dos polos.

La cara anterior se orienta hacia la pared abdominal anterior, mientras que la cara posterior se aplica contra la pared posterior del abdomen. Estas caras están separadas entre sí por los bordes del riñón: un borde cóncavo medial y un borde convexo lateral. En el centro del borde medial existe una estructura anatómica importante denominada hilio. El hilio es un sitio donde la arteria renal ingresa al riñón y la vena renal sale de él. Para poder diferenciar los riñones derecho e izquierdo ya extraídos de un cadáver es importante aprender las relaciones de las estructuras que atraviesan el hilio. <sup>4,5,6</sup>

De superior a inferior, y también de anterior a posterior, el orden es el siguiente: vena renal, arteria renal, y uréter. La relación de estas estructuras es constante. Ten esto en cuenta y jamás te equivocarás cuando necesites orientar los riñones. El tejido renal está envuelto dentro de tres capas protectoras:

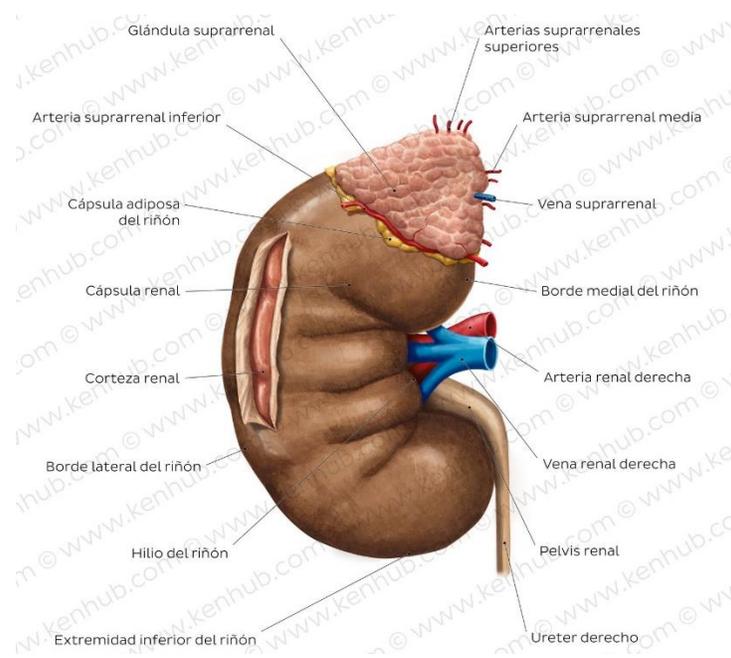
- La cápsula fibrosa (cápsula renal)
- La cápsula adiposa (grasa perirrenal), que separa los riñones de los músculos de la pared abdominal posterior
- La fascia renal que envuelve tanto al riñón como a la glándula suprarrenal y a su grasa periférica. <sup>4,5,6</sup>

El parénquima del riñón consta de la corteza renal por fuera y por dentro, de la médula renal, cuya unidad funcional es la nefrona. Las nefronas son unidades histológicas complejas diseñadas para filtrar la sangre y producir la orina. Se componen de corpúsculos y del sistema de túbulos renales asociados. En un corte coronal del riñón, la corteza se ve como una banda externa granular ya que está compuesta principalmente por los corpúsculos. La médula consta de numerosas masas piramidales compuestas por el sistema de túbulos renales. Son en total 8 a 18 pirámides renales en cada riñón, contiguas entre sí, con sus bases dirigidas hacia la corteza renal.

Los vértices de las pirámides, llamados papilas renales, están orientados hacia el hilio, donde se abren hacia un sistema de cámaras llamados cálices. Los cálices aumentan progresivamente de tamaño a medida que se acercan hacia el hilio, de manera que cada pirámide se abre hacia su cáliz menor asociado, los cuales se unen para formar los cálices mayores. Normalmente hay entre dos y tres cálices mayores en cada riñón (superior, medio e inferior), los cuales a su vez se unen para formar la pelvis renal desde la cual emerge el uréter y abandona el riñón a través del hilio.

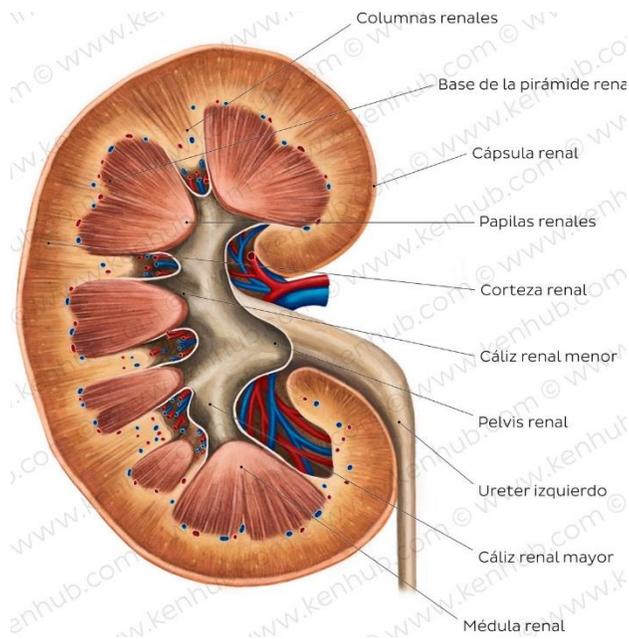
Las pirámides renales están separadas entre sí por extensiones de la corteza llamadas columnas renales. Cada pirámide renal en conjunto con la parte adyacente de las columnas alrededor constituye un lóbulo renal. <sup>4,5,6</sup>

Figura 2: Anatomía de las superficies de los riñones



Fuente: Torres, A. 2023.

Figura 3: Anatomía interna del riñón



Fuente: Torres, A. 2023.

### **7.1.1. Irrigación renal**

La anatomía humana normal describe mayoritariamente una sola arteria renal (AR) por riñón (55,3 % de la población). Estos vasos provienen de la aorta abdominal e ingresan al riñón por el hilio renal. Sin embargo, es posible observar, variaciones de número en las arterias que aportan a la irrigación renal, sobre todo en los polos renales (15 - 30 % de la población). Estas arterias han sido llamadas arterias polares renales accesorias (APRA). Embrionariamente se considera a estos vasos como arterias espláncnicas laterales, las cuales se han formado muy precozmente y persisten a lo largo de todo el desarrollo subsiguiente.

En cuanto a su origen anatómico, estas ramas arteriales pueden provenir de la AR, de las arterias ilíacas comunes, del tronco celíaco, de las arterias mesentéricas e incluso desde la aorta torácica. Dentro de las supernumerarias, se ha identificado una APRA superior, normalmente es una rama aórtica que penetra en el riñón en su polo superior y que se ha observado en el 6,8 % de los casos. También se ha descrito más comúnmente en hombres y al lado derecho. <sup>5</sup>

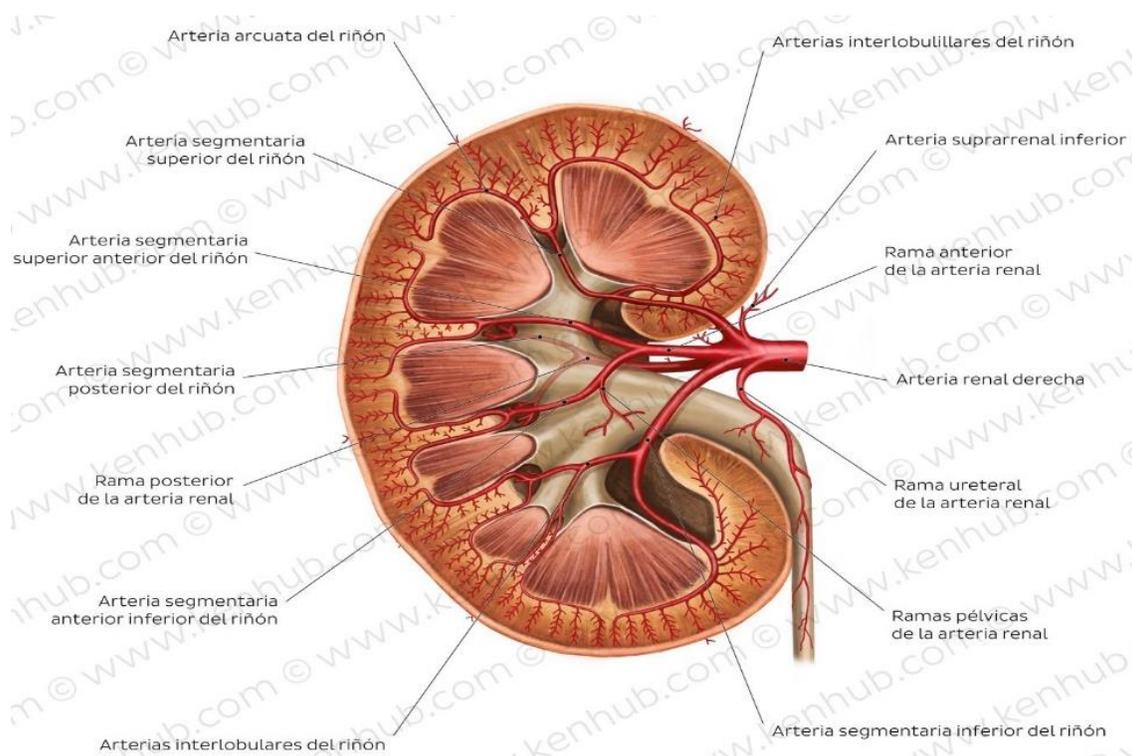
La importancia fisiológica de la irrigación renal no solo radica en el proceso de filtración de la sangre y eliminación de desechos metabólicos, sino también en la regulación de los mecanismos que determinan la presión arterial sistémica (PA), a través del sistema renina - angiotensina - aldosterona. Este sistema determina, por ejemplo, que cuando el flujo renal de sangre se encuentra disminuido por la obstrucción parcial o total del flujo sanguíneo renal, se libera renina al torrente circulatorio, aumentando la PA. Las observaciones experimentales han corroborado este hecho. <sup>5</sup>

Cada riñón está irrigado por la arteria renal, una rama colateral de la arteria aorta abdominal. La arteria renal izquierda es significativamente más corta que la derecha, ya que esta última necesita pasar por detrás de la vena cava inferior para llegar al riñón derecho. Una vez han ingresado a los riñones, las arterias renales se dividen en una rama anterior y una posterior. La rama posterior irriga la parte posterior del riñón, mientras que la rama anterior se divide en cinco arterias segmentarias, cada una de las cuales irriga un segmento renal. Las arterias

segmentarias se dividen luego en arterias interlobulares, las cuales subsecuentemente se dividen en arterias arcuatas. Finalmente, las arterias arcuatas se dividen en las arterias interlobulillares que se dividen aún más proporcionando las arteriolas aferentes que proporcionan sangre para ser filtrada en los glomérulos de las nefronas. <sup>6</sup>

Cada riñón es drenado por la vena renal, la cual conduce la sangre hacia la vena cava inferior. La vena renal derecha es más corta ya que la vena cava inferior se ubica más cerca del riñón derecho. La vena renal izquierda pasa por delante de la aorta justo por debajo del origen de la arteria mesentérica superior, lo cual supone un riesgo porque esta puede ser comprimida entre las arterias aorta y mesentérica superior, generando el denominado síndrome del cascanueces o atrapamiento de la vena renal izquierda. <sup>6</sup>

Figura 4: Irrigación renal



Fuente: Torres, A. 2023.

### **7.1.2. Inervación renal**

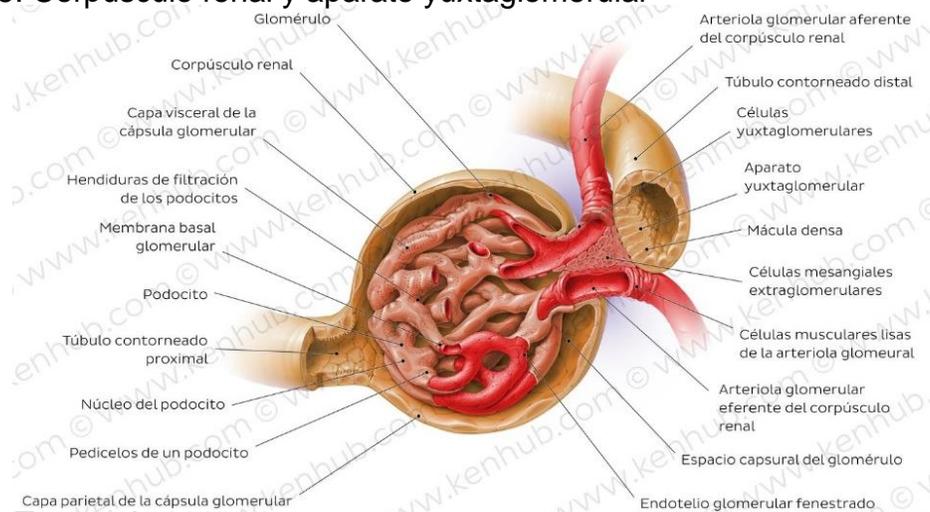
Los riñones están inervados por el plexo renal. Este plexo recibe aportes desde el sistema nervioso simpático proveniente de los nervios espláncnicos torácicos para la regulación del tono vascular y del sistema nervioso parasimpático, a través del nervio vago. Los nervios sensitivos desde el riñón viajan a la médula espinal a nivel de T10-T11, razón por la cual el dolor en las regiones laterales (flancos) del abdomen siempre levanta sospechas de que algo puede andar mal con el riñón correspondiente. <sup>6,8</sup>

### **7.1.3. Aparato yuxtaglomerular**

El aparato yuxtaglomerular (JGA) controla la velocidad del flujo sanguíneo glomerular dependiendo de diversos factores como la hidratación, el volumen sanguíneo y la concentración de iones. El JGA incluye la mácula densa y las células yuxtaglomerulares. La mácula densa es un segmento corto del túbulo contorneado distal que se localiza directamente adyacente a las arteriolas aferentes y eferentes en el polo vascular del glomérulo. Las células yuxtaglomerulares se encuentran dentro del intersticio entre la mácula densa y el polo vascular. Las células de la mácula densa perciben la concentración de cloruro de sodio en el lumen y estimulan a las células yuxtaglomerulares para sintetizar y liberar renina en el torrente sanguíneo. <sup>8</sup>

Esto ocurre en estados de hipovolemia o baja concentración de cloruro de sodio en la sangre (y en el filtrado urinario). Esto activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y desencadena varios pasos importantes clave para ayudar a mejorar la presión arterial. La liberación de renina en el torrente sanguíneo provoca la hidrólisis del angiotensinógeno para formar angiotensina I. La angiotensina I es convertida por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en angiotensina II. La angiotensina II desencadena que las glándulas suprarrenales produzcan y liberen aldosterona, que actúa sobre los túbulos para incrementar la reabsorción de sodio y agua en la sangre. <sup>8</sup>

Figura 5: Corpúsculo renal y aparato yuxtaglomerular



Fuente: Torres, A. 2023.

### 7.1.3.1 Células yuxtaglomerulares

También denominadas células de Ruyter o células granulares del aparato yuxtaglomerular. Sintetizan, almacenan y liberan los gránulos de renina (de ahí el nombre de células granulares). Son miocitos lisos modificados de la túnica media de las arteriolas aferentes, y en menor medida de las arteriolas eferentes. Además de los citados gránulos, en su citoplasma se encuentran abundantes miofibrillas, aparato de Golgi, retículo endoplásmico rugoso (RER) y mitocondrias. Las células granulares segregan renina en respuesta a tres tipos de estímulos:

- Descenso de la presión sanguínea de la arteriola aferente (que implica una reducción de la perfusión renal), mediada por barorreceptores locales y que produce la liberación de renina.
- Estimulación del sistema simpático mediada por receptores adrenérgicos beta-1 presentes en estas células. En general la actividad del sistema simpático aumenta cuando la presión sanguínea disminuye, lo que a nivel renal provoca la secreción de renina. La actividad del simpático también produce la constricción de la arteriola aferente. Como esto ocurre antes de llegar a las células granulares, un aumento de la resistencia de la arteriola aferente implica una reducción en la presión sanguínea que llega a estas células, lo que activa también los barorreceptores y aumenta la secreción de renina.

- Variaciones en la cantidad de cloruro de sodio (NaCl) que llega al túbulo contorneado distal, detectadas por las células de la mácula densa

En la mayor parte de los casos, estos tres mecanismos actúan conjuntamente para regular la liberación de renina. Sin embargo, cada uno de estos mecanismos puede operar independientemente. Así, por ejemplo, en caso de hemorragia, el descenso de la presión sanguínea produciría una disminución en la tasa de filtrado glomerular (GFR) y una disminución en la cantidad de NaCl que llega al túbulo contorneado distal (TCD), lo cual produciría a su vez una dilatación de la arteriola aferente y un aumento de la GFR que en este caso es inapropiada, dado que se ha producido pérdida de sangre. <sup>8</sup>

Lo que ocurre en este caso es que la señal del sistema simpático, que produce vasoconstricción, es mucho mayor que la señal producida por la variación en la cantidad de NaCl, por lo que la vasoconstricción predomina, manteniendo baja la GFR y evitando la pérdida de fluido a través del riñón. La renina actúa sobre el angiotensinógeno hepático que se convierte en angiotensina I y ésta en angiotensina II (un potente vasoconstrictor) por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), producida fundamentalmente en los pulmones. <sup>8</sup>

### **7.1.3.2 Células de la mácula densa**

Llamadas también células degranuladas: son células diferenciadas pertenecientes al epitelio que reviste el túbulo contorneado distal. Son células cúbicas altas o cilíndricas bajas que presentan un núcleo denso cercano al polo apical, ap. de Golgi infranuclear, mitocondrias en el polo basal y dejan unos espacios intercelulares amplios que permiten el contacto directo del filtrado (la orina) con la membrana basal.

Las células de la mácula densa detectan la concentración de NaCl en el filtrado del túbulo contorneado distal y segregan un compuesto localmente activo llamado adenosina que inhibe la producción de renina (actividad paracrina) con propiedades vasoconstrictoras, que actúa sobre la arteriola aferente adyacente para reducir la tasa de filtración glomerular (GFR), lo que constituye una parte del sistema

de retroalimentación túbulo glomerular. En concreto, una filtración excesiva en el glomérulo o una absorción inadecuada de sodio en el túbulo contorneado proximal o en el asa ascendente de Henle producen un filtrado en el túbulo contorneado distal con una concentración de sodio anormalmente alta.<sup>8</sup>

Los cotransportadores Na-Cl introducen sodio en las células de la mácula densa, que no pueden salir porque la bomba Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> no consigue eliminar el exceso de Na<sup>+</sup>. Como consecuencia, la osmolaridad de las células aumenta, por lo que entra agua y las células se edematizan. En este momento, un canal aniónico no selectivo activado por el estiramiento se activa en el polo basolateral de las células. El ATP sale por estos canales y es transformado en adenosina. La adenosina tiene un efecto vasoconstrictor sobre la arteriola aferente adyacente, vía los receptores A1, y (en menor grado) un efecto vasodilatador de las arteriolas eferentes vía los receptores A2.

Esto produce una reducción de la perfusión del glomérulo, y por tanto una reducción de la tasa de filtración glomerular, así como la liberación de renina. Un descenso en la tasa de filtración glomerular implica menos solutos en la luz tubular: menos NaCl. Cuando este filtrado llega a la mácula densa, se reabsorbe menos NaCl. Cuando las células de la mácula densa detectan menos NaCl, activan el óxido nítrico sintasa (NOS). La NOS sintetiza NO, que tiene un efecto vasodilatador sobre las arteriolas.<sup>8</sup>

### **7.1.3.3 Células mesangiales extraglomerulares**

Las células mesangiales extraglomerulares, también llamadas células del Lacis o células de Polkissen, son un tipo de células mesangiales que están situadas fuera del glomérulo renal. Las células extraglomerulares forman un complejo (se unen por uniones gap), y están conectadas a las células intraglomerulares también mediante uniones gap. Su función no es bien conocida, pero se sabe que realizan diferentes acciones:

- Son un punto de conexión entre la mácula densa y las células mesangiales intraglomerulares (estas eran sensibles a angiotensina II y al factor natriurético atrial que disminuyen y aumentan la diuresis respectivamente);
- Producción de la matriz mesangial, que contiene fibronectina y colágeno, con función estructural (de sostén), favoreciendo el anclaje de los capilares del glomérulo.
- Producción de citoquinas y prostaglandinas.
- Fagocitosis de las inmunoglobulinas depositadas sobre la lámina basal.
- Contracción estimulada por la angiotensina II y el sistema simpático: contienen actina y miosina.
- Producen un 85-90 % de eritropoyetina (esto en el hígado y glándulas salivales (del 10 al 15 %) que estimula la formación de eritrocitos y es el principal agente estimulador de la eritropoyesis natural. <sup>8</sup>

Estas células facilitan la acción del sistema simpático en momentos de descargas importantes (por ejemplo, en caso de hemorragia): la contracción de las células mesangiales reduce la superficie del glomérulo, lo que reduciría la GFR, evitando la pérdida de fluidos por la orina. Además, las células mesangiales extraglomerulares están estratégicamente localizadas entre la mácula densa y la arteriola aferente, por lo que tal vez funcionen como mediadoras de la señalización entre ambas estructuras. <sup>8</sup>

#### **7.1.4. Función renal**

Los riñones son órganos muy importantes en lo que respecta a la homeostasis corporal. Participa en procesos vitales como la regulación de la osmolaridad y pH de la sangre, la regulación del volumen total de la sangre en el cuerpo (volemia) y de la presión arterial, producción de hormonas y filtración de sustancias externas. En general, la cantidad de sangre en el cuerpo ronda los 5 litros. Cualquier cantidad excesiva de líquido incrementará la presión en las paredes arteriales y causará un aumento de la presión arterial (hipertensión).

Afortunadamente, los riñones son capaces de percibir este aumento de presión y cuando este ocurre, pueden aumentar la tasa de filtración de sangre y

producir más orina, lo cual resulta en un aumento de la excreción de fluidos y una disminución de la presión sanguínea. La situación es a la inversa (menos de 5 litros de sangre) la presión puede tornarse muy baja (hipotensión). La hipotensión estimula a los riñones a aumentar la retención de líquido y de este modo aumentar la presión sanguínea. <sup>6,8</sup>

Además de la regulación del volumen total de la sangre (volemia) y de la presión arterial, los riñones también participan en la producción de calcitriol (forma activa de la vitamina D). En caso de pérdida crónica de sangre y/o de anemia, los riñones liberan una hormona llamada eritropoyetina, la cual estimula a la médula ósea a producir más eritrocitos. Las células de nuestro cuerpo constantemente están produciendo iones hidrógeno. Un aumento de estos iones acidifica la sangre y causa un estado conocido como acidosis. Los riñones poseen un sistema especial para la excreción de iones hidrógeno, de tal manera que pueden mantener constante el pH sanguíneo en su valor fisiológico de 7.4. <sup>6,8</sup>

## **7.2. Capítulo II. Fisiología renal**

La función principal de los riñones es la formación de la orina gracias a la filtración de la sangre primordial para mantener la homeostasis corporal. Se encarga de mantener tanto el equilibrio de líquidos, electrolitos y el ácido-básico y desempeña un papel relevante en la regulación de la presión arterial. Los riñones se consideran como maquinas biológicas multifuncionales cuyo objetivo va mucho más allá que su función conocida: la excreción de desechos solubles.

De hecho, los riñones excretan desechos, por ejemplo, los productos finales del metabolismo de las proteínas y, por su puesto, agua, que constituye caso todo el volumen urinario. A pesar de ello, los riñones están lejos de ser simples conductos de basura fisiológica que se conducen a la vejiga. Casi todo lo que ingresa en la vejiga depende de procesos internos de los riñones que añaden o sustraen materiales, de manera que controlan lo que se conserva o lo que se pierde en el cuerpo.

Los riñones trabajan de manera cooperativa e interactiva con muchos otros sistemas de órganos para mantener la función corporal. Este capítulo proporciona

una breve descripción de las funciones renales y una descripción general de como los riñones realizan estas funciones. Profundizando en los mecanismos renales específicos que median estas funciones y como los riñones interactúan con otros sistemas. La mecánica real de la función renal es relativamente sencilla; en tanto que la regulación de esas mecánicas es más complicada.

### **7.2.1 Generalidades sobre función renal**

Los riñones son órganos esenciales que, además de actuar a modo de filtro eliminando productos metabólicos y toxinas de la sangre, participan en el control integrado del líquido extracelular, del equilibrio electrolítico y del equilibrio ácido-básico. Producen hormonas como el calcitriol o la eritropoyetina, y en ellos se activan metabolitos como la enzima renina. Por ello, al describir la fisiología renal, hay que recordar que va mucho más allá del estudio del órgano que regula la excreción de productos de desecho. Como ocurre con el resto de nuestro organismo, la fisiología renal está ligada a la estructura del aparato excretor renal, diseñada para mantener un flujo unidireccional.

Este flujo hará que la orina, que inicia su formación en los riñones, órganos principales del sistema, pase a través de los uréteres a la vejiga urinaria para su almacenamiento, para que posteriormente pueda ser eliminada a través de la uretra. Para que esta actividad se lleve a cabo, los riñones cuentan con una vascularización muy significativa, que facilita que, a pesar de su pequeño tamaño, reciban aproximadamente un 20% del gasto cardíaco. Además, una destacada inervación por fibras nerviosas simpáticas, regula entre otras actividades la liberación de renina, el flujo sanguíneo renal o la reabsorción de Na<sup>+</sup> en las células tubulares.<sup>9,10</sup>

Tabla 1: Funciones principales de los riñones

<p><b>1. Eliminación de productos por la orina:</b> Sistema de filtrado de productos y toxinas en sangre.</p>	<p>Desechos metabólicos</p>
	<p>Sustancias extrañas, químicas y fármacos.</p>
<p><b>2. Regulación del agua, equilibrio de iones inorgánicos, osmolaridad y equilibrio ácido base (en cooperación con los pulmones) en el medio interno.</b></p>	<p>Composición iónica de la sangre: Niveles plasmáticos de diversos iones como sodio, potasio, calcio, cloruro, y fosfato son regulados a nivel renal.</p>
	<p>pH sanguíneo: La excreción de una cantidad variable de iones hidrógeno hacia la orina y la conservación de los iones bicarbonato, intervienen para amortiguar los hidrógenos de la sangre y mantener constante el pH sanguíneo.</p>
	<p>Mantenimiento de la osmolaridad de la sangre: Mediante la regulación de la pérdida de agua y de la pérdida de solutos en orina, se mantiene la osmolaridad sanguínea relativamente constante.</p>
	<p>Regulación de la tensión arterial: Los riñones secretan la enzima renina que activa el sistema renina-angiotensina aldosterona. El aumento de la renina eleva la tensión arterial.</p>

<b>3. Producción de hormonas y enzimas</b>	Regulación endocrina mediante la producción de Calcitriol, forma activa de la vitamina D que participa en la regulación de la homeostasis del calcio y de Eritropoyetina, estimula la producción de eritrocitos.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Gluconeogénesis</b></li> </ul>	Mantenimiento de la glucemia: Los riñones pueden utilizar el aminoácido glutamina para la gluconeogénesis, síntesis de nuevas moléculas de glucosa y luego liberar glucosa hacia la sangre para mantener la glucemia.

Fuente: Carracedo, J. 2020.

### 7.2.2 Características Morfo-funcionales de riñón

En un corte sagital del riñón pueden observarse las estructuras que conforman el órgano y que clásicamente se conocen como corteza externa y regiones internas de la médula. La médula se divide en 8-10 masas de tejido en forma de cono llamadas pirámides renales. La base de cada pirámide se origina en el borde entre la corteza y termina en la papila, que se proyecta en el espacio de la pelvis renal. El borde externo de la pelvis renal se divide en los cálices mayores, que se extienden hacia abajo y se dividen en los cálices menores, que recogen la orina de los túbulos de cada papila. <sup>9,10</sup>

A nivel microscópico, se establece una unidad funcional renal, la nefrona. Cada riñón humano contiene alrededor de 800.000 a 1.000.000 nefronas, cada una de las cuales es capaz de formar orina. A lo largo del envejecimiento renal normal, por lesión o por enfermedad, el número de nefronas se puede reducir gradualmente debido a que no se pueden regenerar. Sin embargo, la pérdida de nefronas no suele comprometer la función renal porque se producen cambios adaptativos que suplen la funcionalidad en el resto del sistema. Cada nefrona está formada por un agrupamiento de vasos capilares llamado glomérulo, por el que se filtran grandes cantidades de líquido desde la sangre, y por un túbulo largo en el que el líquido filtrado se convierte en orina en su trayecto hacia la pelvis renal.

Los capilares glomerulares se ramifican y anastomosan y, comparados con otros capilares de otros sistemas, tienen una presión hidrostática elevada (alrededor de 60 mmHg). Todo el glomérulo está cubierto por la denominada cápsula de Bowman. El líquido filtrado desde los capilares glomerulares circula hacia la cápsula de Bowman y después al túbulo proximal. Estas estructuras de la nefrona se encuentran en la corteza del riñón. Desde el túbulo proximal, el líquido filtrado discurre hacia el asa de Henle, que desciende hasta la médula renal. El asa de Henle está constituida por una rama descendente y otra ascendente.<sup>9,10</sup>

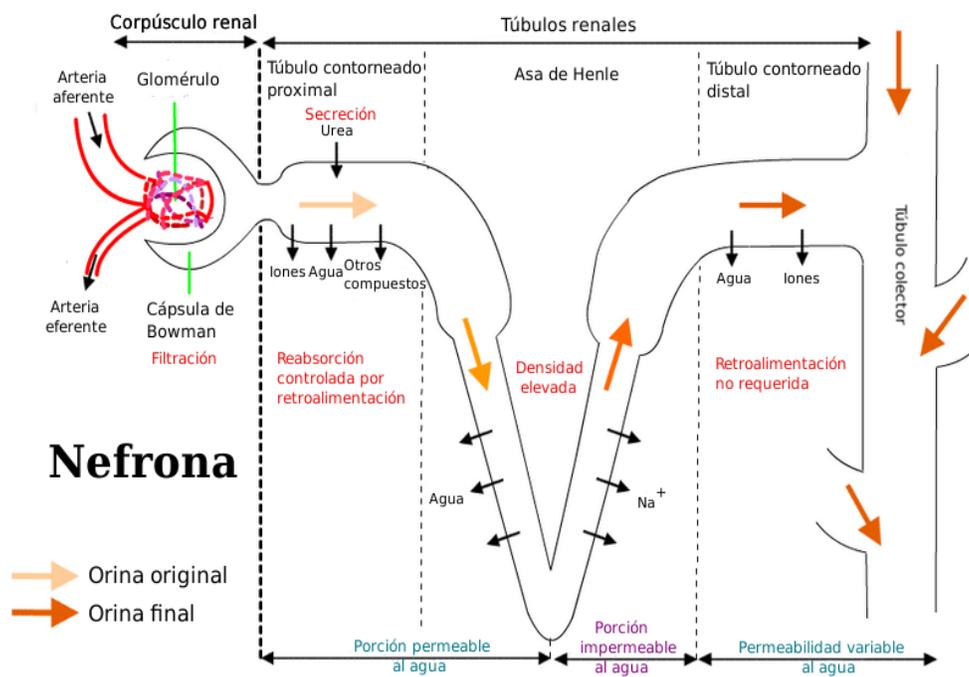
Las paredes de la rama descendente y el segmento inferior de la rama ascendente del asa de Henle son muy finas, y se llaman segmento fino del asa de Henle. Una vez la rama ascendente del asa de Henle vuelve a la corteza renal, la pared se engruesa denominándose segmento grueso del asa ascendente. En la zona final del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle, se localiza una placa de células epiteliales especializadas que es la mácula densa, cuya función es fundamental como veremos más adelante. A continuación del asa de Henle, el líquido llega al túbulo distal que se localiza en la corteza renal.<sup>9,10</sup>

Al túbulo distal le siguen el túbulo colector cortical. Hay de 8 a 10 conductos colectores corticales que se unen para formar un solo conducto colector mayor que discurre hacia el interior de la médula y se convierte en el conducto colector medular. Los conductos colectores se van uniendo y formando progresivamente conductos cada vez mayores que vacían su contenido en la pelvis renal. Dentro de las características anatómo-funcionales del riñón hay que destacar la importancia de la vasculatura.

La arteria renal entra en el riñón a través del hilio y después se ramifica hasta formar las arterias interlobulares, las arterias arciformes, las arterias interlobulillares y las arteriolas aferentes, que terminan en los capilares glomerulares, donde se produce la filtración de grandes cantidades de líquido y solutos para comenzar la formación de orina. Los extremos distales de los capilares glomerulares coalescen hasta formar la arteriola eferente, que llega a la segunda red capilar formando los capilares peritubulares, que rodean a los túbulos renales.

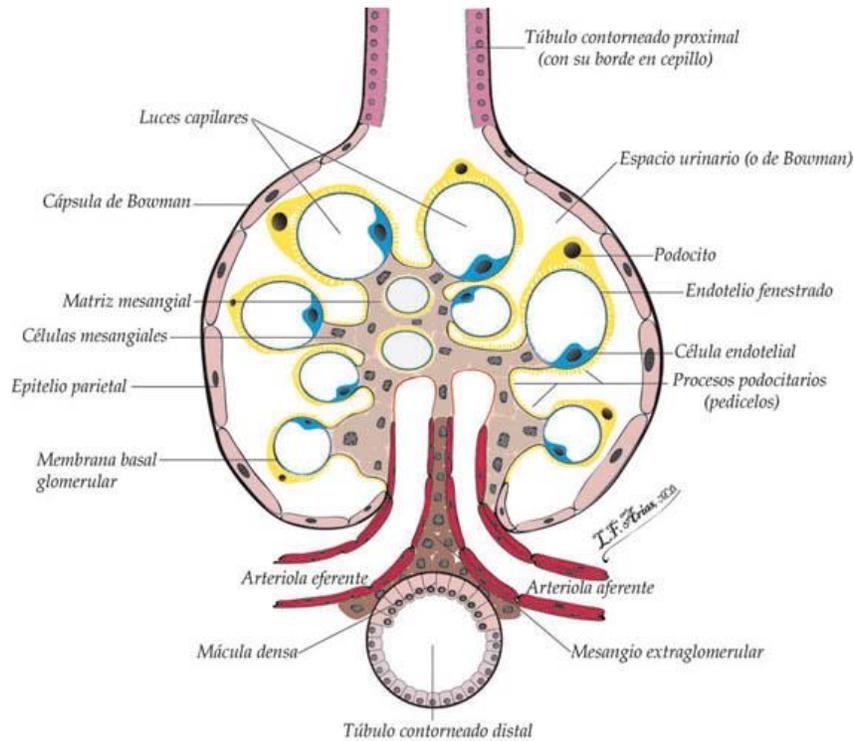
La circulación renal tiene dos lechos capilares, los capilares glomerulares y los capilares peritubulares que están dispuestos en serie y están separados por las arteriolas eferentes. Estas arteriolas participan en la regulación de la presión hidrostática en los dos grupos de capilares, ajustando la resistencia de las arteriolas aferente y eferente. Los capilares peritubulares continúan hacia los vasos del sistema venoso, que discurren paralelos a los vasos arteriales, abandonando la sangre el riñón junto a la arteria renal y el uréter.<sup>9,10</sup>

Figura 6: Descripción de la nefrona



Fuente: Guyton y Hall, 2021.

Figura 7: Glomérulo renal



Fuente: A. Moore, 2023.

### 7.2.3 Fisiología renal y mantenimiento del ambiente interno

Si bien el concepto de “función renal” incluye todas las actividades desarrolladas en el riñón para el mantenimiento de la homeostasis, si tuviésemos que elegir un concepto que refleje la función renal, este sería su capacidad para mantener la homeostasis líquida en nuestro organismo a través de la capacidad para depurar sustancias circulantes en el plasma sanguíneo. Esta es una actividad estrechamente relacionada con la capacidad de los riñones para regular la concentración de agua, la composición de iones inorgánicos, y mantener el equilibrio ácido-base.

Como una consecuencia de esta actividad reguladora del medio líquido, los riñones excretan productos como la urea, generada del catabolismo de proteínas, el ácido úrico producido a partir de ácidos nucleicos, la creatinina, derivada en gran medida de la actividad muscular, o productos finales de la degradación de la

hemoglobina. También a través de los riñones, se eliminan drogas y otras sustancias químicas, como los aditivos utilizados en alimentación. <sup>9,10</sup>

#### **7.2.4 Proceso renal básico: Formación de orina**

Los riñones procesan un volumen enorme de sangre cada día. Cada minuto, el flujo sanguíneo que llega a los glomérulos renales es de unos 1200 mililitros de sangre, de los cuales, 650 ml corresponden a plasma sanguíneo y de este, una quinta parte aproximadamente será filtrado en el glomérulo. Esto implica que cada 24 horas, los riñones filtran más de 60 veces todo el plasma sanguíneo. Para evitar el enorme coste que la pérdida de líquidos y otros elementos esenciales puedan derivarse del proceso de depuración renal; tras el filtrado glomerular, la formación de orina se completa con la reabsorción y filtración tubular, de forma que la orina contenga finalmente menos del 1% de la parte líquida filtrada, y no se eliminen sales, iones y otros metabolitos que puedan ser útiles

Desde una perspectiva funcional, la formación de la orina se inicia en la cavidad glomerular, en la que se puede distinguir una capa parietal externa de epitelio escamoso simple, que contribuye a su mantenimiento estructural pero no participa en la formación de la orina; y una capa visceral, en la que la red capilar vascular y las estructuras glomerulares prácticamente forman una unidad funcional gracias a la actividad de células epiteliales ramificadas altamente modificadas llamadas podocitos, que literalmente, van a abrazar a los capilares glomerulares.

#### **7.2.5 Proceso de filtración**

La filtración glomerular es un proceso pasivo. De hecho, este proceso de filtración no tiene apenas gasto energético para el organismo, por lo que podríamos considerarlo un proceso meramente mecánico en el que la presión hidrostática de la arteria aferente empuja literalmente a la sangre contra la membrana de filtración glomerular. El plasma se mueve desde los capilares glomerulares a través de la barrera glomerular. El filtrado resultante (la orina primaria) se acumula en el espacio de Bowman y sale por la luz del túbulo. La sangre restante, dentro de los capilares, sale a través de la arteriola eferente.

La TFG es la tasa de filtración del plasma a través de la membrana glomerular. La filtración es uno de los cuatro mecanismos principales involucrados en la regulación del agua, los electrolitos y la excreción de desechos:

- Filtración: El plasma se filtra en los capilares glomerulares, creando un filtrado que pasa a través de los túbulos renales.
- Reabsorción: Los solutos deseables y el agua se reabsorben desde las luces de los túbulos hacia la sangre.
- Secreción: Los productos de desecho se secretan intencionalmente.
- Excreción: El filtrado restante se excreta como orina.

El proceso de filtración renal se realiza en el corpúsculo renal en la nefrona. Su principal característica es poseer un dintel máximo de filtración de aproximadamente 4,5 nm de diámetro, y mantener una carga electrostática que repele a proteínas y otros elementos. Para ello cuenta con: a) Un endotelio capilar capaz de mantener estable el flujo y a presión sanguínea, con poros de 50 a 100  $\mu\text{m}$  de diámetro que permita la salida de elementos del plasma; b) Una membrana basal glomerular, con células cargadas electronegativamente; c) Una capa de células podocitarias, contráctiles, que envuelven a los capilares regulando la actividad capilar y dejando a su vez entre ellas espacios libres que permitan el paso de pequeñas sustancias.

La filtración glomerular se calcula usando una fórmula matemática que compara la talla, la edad, el sexo y la raza de una persona con sus niveles de creatinina sérica. Una GFR inferior a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> puede significar enfermedad renal, es decir, mientras más baja sea la cifra de GFR, peor será el funcionamiento del riñón. Esta cifra es una estimación. Es posible que no sea una buena medición de la salud renal en algunas personas, como en aquellos que son muy jóvenes o ancianos, amputados u obesos. <sup>9,10,11</sup>

La cantidad de filtrado glomerular que se forma en todos los corpúsculos renales de ambos riñones por minuto es la tasa de filtración glomerular (TFG), que suele ser de unos 125 mL/min, en los hombres, y algo menor, unos de 105 mL/min, en las mujeres. Esta TFG se mantiene relativamente constante. Si se eleva de forma

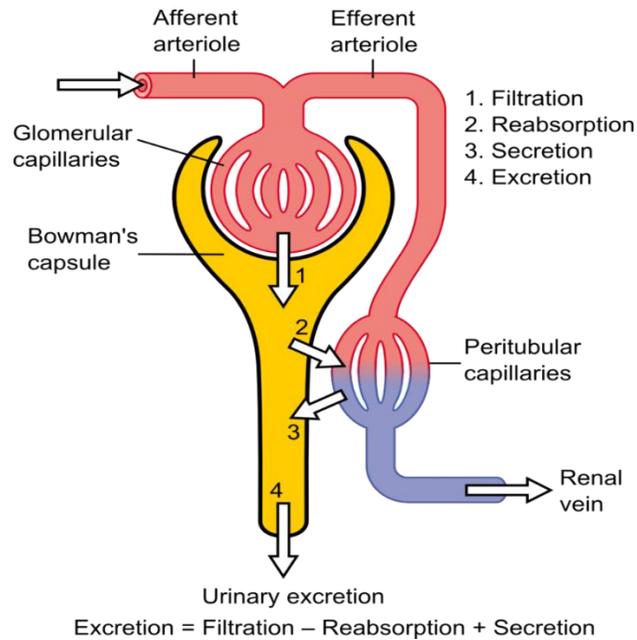
importante, el ultrafiltrado glomerular sería tan alto que se dificultaría la actividad de reabsorción tubular. Si es muy baja, un exceso de reabsorción en el túbulo dificultaría la excreción de productos a este nivel. <sup>9,10</sup>

La TFG depende básicamente de tres condicionantes. La presión hidrostática sanguínea con la que el agua y los solutos son empujados contra la membrana de filtración; la longitud o extensión de esta membrana de filtración, y la permeabilidad de la misma. En condiciones fisiológicas, la membrana glomerular presenta muy pocas diferencias en su extensión o en su permeabilidad, por lo que la presión de filtración neta, es decir, la presión total que promueve la filtración, es regulada fundamentalmente por:

- La presión hidrostática sanguínea en los capilares glomerulares. Su valor suele ser alto, en torno a
- los 55 mm Hg.
- La presión hidrostática capsular ejercida contra la membrana de filtración por el líquido que ha penetrado en el espacio capsular. Esta presión se opone a la filtración y su, valor promedio es de 15mm Hg.
- La presión osmótica coloidal de la sangre. También se opone a la filtración, y es de unos 30 mm Hg. <sup>9,10</sup>

Así pues, la presión neta es de unos 10 mm Hg, y mantenerla estable hace que el filtrado glomerular sea continuo y eficaz. Por ejemplo, una pérdida importante de sangre reduce la tensión arterial media, y con ello, la presión hidrostática glomerular. Si esta desciende por debajo de 45 mm Hg, cesa el filtrado, y con él la actividad renal en gran medida. Sin embargo, en el sentido contrario los elementos de regulación de la presión glomerular son muy eficaces. Cuando la tensión arterial sistémica se eleva por encima de lo normal, la presión de filtración neta y la TFG aumentan muy poco, y en la práctica, son capaces de trabajar con rangos de presión sanguínea entre 80 y 180mmHg. <sup>9,10</sup>

Figura 8: Proceso de filtración



Fuente: Guyton y Hall, 2021

Figura No.9 Presiones que participan en el proceso de filtración glomerular



**Figura 5. Presiones que participan en el proceso de filtración glomerular.** El proceso de filtración glomerular está condicionado por 1) Presión hidrostática sanguínea en los capilares (PHG): Promueve la filtración, al forzar la salida del agua y los solutos del plasma (aproximadamente 55 mmHg). 2) Presión hidrostática capsular (PHC): es la presión ejercida contra la membrana de filtración por el líquido del espacio capsular. Oscila alrededor de 15 mmHg. 3) Presión osmótica coloidal capilar (POC): ejercida por las proteínas de la sangre que tiende a recuperar el agua. El balance final es la Presión neta de filtración que es la suma de las presiones y representa una presión aproximada de 10 mmHg.

Fuente: Carracedo, J. 2020.

### **7.2.5 Formación de la Orina**

Desde la perspectiva funcional, la formación de la orina inicia en la cavidad glomerular, en la que se puede distinguir una capa parietal externa del epitelio escamoso simple, que contribuye a su mantenimiento estructural pero no participa en la formación de la orina; y una capa visceral, en la que la red capilar vascular y las estructuras glomerulares prácticamente forman una unidad funcional gracias a la actividad de las células epiteliales ramificadas altamente modificadas llamadas podocitos, que literalmente, van a abrazar a los capilares glomerulares.

Los riñones filtran sustancias no deseadas de la sangre y producen orina para excretarlas. Hay tres pasos principales en la formación de orina: filtración glomerular, reabsorción y secreción. Estos procesos garantizan que solo los residuos y el exceso de agua se eliminen del cuerpo.

#### **7.2.5.1 Intercambio tubular**

Aproximadamente cada 22 minutos, la totalidad del plasma sanguíneo ha sido filtrado en los glomérulos. Esto quiere decir que los riñones filtran aproximadamente 180 L/día de plasma. Sin embargo, el volumen de orina en 24 horas suele ser algo inferior a 1,5 litros, de los que aproximadamente el 95 % es agua y el 5% restante son sustancias de desecho. Por tanto, la composición del ultrafiltrado glomerular, durante su paso por los túbulos renales es modificado para que gran parte del agua y los oligoelementos filtrados sean reabsorbidos y transportados a los capilares peritubulares para ser reutilizados.<sup>9,10</sup>

Pero a nivel tubular no solo se produce un proceso de reabsorción. En sentido contrario, es decir, desde los capilares peritubulares hacia la luz del túbulo renal, algunas sustancias son secretadas. Estos procesos de reabsorción y secreción permiten por ejemplo que, solutos importantes como la glucosa se recuperen completamente, mientras que la mayoría de las toxinas son secretadas y no reabsorbidas. Por lo tanto, son procesos adaptativos que varían en función de las necesidades fisiológicas. En este sentido, prácticamente todos los nutrientes orgánicos como la glucosa y los aminoácidos se reabsorben por completo para

mantener o restaurar concentraciones plasmáticas dentro de un rango de normalidad.<sup>9,10</sup>

En el túbulo, se reabsorbe más del 90% del agua y el cloruro sódico filtrados y aproximadamente el 70% del potasio y el 80% del bicarbonato. A pesar de que todo el túbulo está involucrado en la reabsorción de los diferentes productos, existen diferencias estructurales en el mismo que condicionan esta reabsorción. En particular, la reabsorción de Na<sup>+</sup> y agua se verá condicionada por mecanismos de ajuste en las regiones terminales del túbulo, que permitirán de manera precisa regular la cantidad de estos elementos reabsorbidos en función de las necesidades hídricas del organismo; mientras que, en la región proximal, más del 65% de Na<sup>+</sup> será reabsorbido y con él.<sup>9,10</sup>

Gran parte del agua, aminoácidos o la glucosa. La actividad de hormonas en los túbulos distal y colector condicionará que pequeñas cantidades de agua y algunos iones que han llegado hasta aquí (en torno al 10% de sales), se reabsorban en caso necesario.

#### **7.2.5.2 Mecanismos de reabsorción y secreción tubulares**

- **Reabsorción de grandes moléculas:** A pesar del dintel de filtración glomerular, unos 30 g de proteínas con peso molecular inferior a 70.000 atraviesan diariamente el glomérulo. Estas proteínas, junto con otros elementos como pequeñas hormonas peptídicas, se recuperan en su totalidad en el túbulo proximal mediante un proceso de endocitosis que tiene lugar en el borde en cepillo de la cara apical del túbulo proximal.<sup>9,10</sup>
- **Reabsorción de glucosa y otras moléculas importantes:** para el organismo: Glucosa, aminoácidos y vitaminas, son también reabsorbidos en su práctica totalidad en el túbulo proximal por un mecanismo de transporte activo secundario, mediante cotransporte con el Na<sup>+</sup>. Este mecanismo de transporte utiliza bombas y otras unidades de transporte específicas situadas principalmente en la membrana luminal de la célula tubular, que son diferentes a las encontradas en la membrana basolateral. Esta distribución polarizada de transportadores permite un desplazamiento transcelular neto de sustancias. En

general, la máxima absorción de estos elementos se produce en la primera porción del túbulo.<sup>9,10</sup>

- **Reabsorción de iones y agua:** agua, iones y algunos nutrientes son reabsorbidos fundamentalmente a nivel del túbulo proximal por diferentes mecanismos. El agua, seguirá un proceso de transporte pasivo por arrastre osmótico. Por el contrario, iones y algunos pequeños nutrientes no reabsorbidos utilizarán transportadores que necesitan energía. Esta energía, será aportada en gran medida por intercambiadores ligados al sodio. Al igual que ocurría con los restantes elementos útiles para el organismo, el agua, y la mayor parte de los iones son recuperados.

De hecho, más del 90% del agua y del cloruro sódico filtrado son reabsorbidos. El 10% restante tendrá una reabsorción condicionada a las necesidades del organismo. La actividad del túbulo depende en gran medida de mantener una presión osmótica del fluido similar a la del plasma. Puesto que proteínas y otros elementos que participan en el mantenimiento de la presión osmótica plasmática no atraviesan la barrera glomerular, en el túbulo, la presión isoosmótica con el plasma está condicionada fundamentalmente por el contenido de agua y sal (disociado como cloro y Na<sup>+</sup>) del ultrafiltrado.<sup>9,10</sup>

### 7.2.5.3 Transporte en el túbulo contorneado distal y conducto colector

Mientras que en el túbulo proximal y en el asa de Henle la dinámica de movimientos de solventes y solutos solamente estaba condicionada por principios físicos y la disponibilidad de transportadores; en esta porción de la nefrona se va a regular la reabsorción de los elementos presentes en el ultrafiltrado en función de los requerimientos homeostáticos. Fundamentalmente una regulación endocrina a este nivel permitirá, adaptar la excreción o reabsorción de agua y otras sales a las necesidades hídricas en cada momento.<sup>9,10</sup>

Los elementos presentes en el ultrafiltrado son:

- **Hormona antidiurética (ADH):** inhibe la secreción de agua y con ello la producción de orina al regular la cantidad de acuaporinas permeables para la

reabsorción de agua. Cuando el cuerpo está sobre hidratado, desciende la osmolalidad del líquido extracelular, y en paralelo, desciende la secreción de ADH en la secreción por la hipófisis posterior. Como consecuencia, a nivel de túbulos colectores, la actividad de las acuaporinas desciende y se excreta más agua. Junto a esta actividad sobre las acuaporinas, la ADH aumenta la reabsorción de urea a nivel de túbulos colectores.

- **Aldosterona:** actúa modulando la reabsorción del  $\text{Na}^+$  que ha llegado hasta la región terminal de la nefrona. De hecho, hasta el 5% del  $\text{Na}^+$  filtrado puede ser reabsorbido gracias a la acción de la aldosterona. Aunque desde una perspectiva fisiológica la función de la aldosterona se relaciona con la regulación de la presión arterial, para ejercer esta actividad, esta hormona que se sintetiza en la corteza de las glándulas suprarrenales, tiene su efecto principalmente en el riñón, específicamente a nivel del túbulo contorneado distal y del túbulo colector donde se expresan receptores de mineralocorticoides.

Tras su unión a estos receptores, la aldosterona provoca la actividad de bombas de  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$ , provocando la reabsorción de  $\text{Na}^+$  y con el de  $\text{Cl}^-$  y agua en aquellas regiones con acuaporinas; y la salida de  $\text{K}^+$  hacia la zona luminal del túbulo que será excretado en la orina.<sup>9,10</sup>

- **Péptido natriurético atrial o auricular:** este péptido forma parte de una familia de al menos tres péptidos con actividad hipotensora. El PNA es sintetizado fundamentalmente en los miocitos auriculares y ventriculares, y tiene un efecto natriurético disminuyendo la reabsorción del sodio a nivel de nefrona terminal inhibiendo la expresión de los transportadores de  $\text{Na}^+$  en esta región. Junto a esta actividad modulando la reabsorción de  $\text{Na}^+$ , y con él, los elementos que pueden acompañarle, a nivel renal, el PNA actúa sobre el músculo liso vascular disminuyendo su actividad en respuesta a sustancias vasoconstrictoras; disminuye la secreción de aldosterona, e inhibe la secreción de ADH, así como la secreción de renina. Además, dilata la arteria aferente glomerular; contrae la arteria eferente glomerular y relaja las células mesangiales, con incremento de la tasa de filtrado glomerular.<sup>9,10</sup>

- **Hormona paratiroidea:** también actúa a este nivel, aumentando la reabsorción de calcio principalmente en el tubo contorneado distal.

#### 7.2.5.4 Secreción de sustancias en la formación de la orina

El plasma vehicula diferentes metabolitos y elementos que no son útiles para el organismo, y que, en consecuencia, deben ser eliminados. La forma más directa es no reabsorberlos a partir del ultrafiltrado. Pero en ocasiones además de no ser reabsorbidas, es necesario que elementos no útiles del plasma sean secretados hacia la luz del túbulo para ser excretados en la orina. Sustancias como  $H^+$ ,  $K^+$ ,  $NH_4^+$  (ion amonio), creatinina, y algunos ácidos y bases orgánicos son secretados desde los capilares peritubulares hacia la luz tubular.

Pero también sustancias que se han producido como resultado de la actividad metabólica en las células del túbulo en la reabsorción de solventes (como  $CO_3H^-$ ) son secretadas para ser eliminadas por la orina. Por tanto, en la formación de la orina es importante considerar la secreción de medicamentos y metabolitos, que sobre todo al estar unidos a proteínas transportadoras no son filtrados, y por lo tanto, deben secretarse. Sustancias fisiológicamente no útiles o productos intermedios que se han utilizado en la reabsorción tubular.<sup>9,10</sup>

Especialmente importante es la secreción de urea por su actividad modulando la osmolaridad en la región medular interna renal. Es obvio que la urea, vista como un simple metabolito de desecho, debe ser eliminada. Pero, además, en el proceso de reabsorción de agua en la nefrona, la actividad de la urea es clave para formar el gradiente medular, y en consecuencia, reabsorber el agua en el asa de Henle. Aproximadamente el 50% de la urea filtrada en el glomérulo se reabsorbe en el túbulo proximal a través de una vía transcelular por un mecanismo pasivo de arrastre de solventes.<sup>9,10</sup>

El resto, continua sin ser absorbida por la estructura tubular que es impermeable a la urea, hasta llegar a la parte distal del tubo colector, donde se expresan transportadores de urea que hacen a esta región de nuevo permeable a la urea. Por tanto, la práctica totalidad de la urea que entra en el túbulo colector baja

hasta la médula interna, incrementando su concentración en el túbulo colector a medida que desciende. Obviamente, si además se produce reabsorción de agua a este nivel, se incrementará aún más la concentración de urea en la región medular. Como el colector en esta región cuenta con transportadores de urea, que además son estimulados entre otros factores por la ADH.

A medida que se incrementa el nivel de urea y/o se reabsorbe agua, la urea sale del túbulo colector hacia el intersticio. Esto hace que en la zona medular interna se produzca una alta concentración de urea. A medida que se incrementa la concentración de urea es secretada por difusión al asa de Henle, incrementando la osmolaridad en esta región, y con ello el arrastre de agua. Conforme la nefrona va saliendo de la región medular, el proceso se invierte, y la urea retorna de nuevo al túbulo colector donde volverá a ser reconcentrada y reabsorbida. Por lo tanto, una gran cantidad de urea simplemente se recicla a lo largo del túbulo, aunque una parte importante de esta urea pasa desde el líquido intersticial a los capilares peritubulares para ser llevada fuera de los riñones.<sup>9,10</sup>

Como la urea reciclada desde el espacio intersticial al colector sigue al agua que no se ha reabsorbido, el porcentaje de urea reciclado depende en gran medida de volumen de agua en el túbulo colector, y por tanto de la actividad de la ADH. En ausencia de ADH, los transportadores de urea tienen menor actividad. Además, el túbulo colector es más impermeable al agua. Por lo tanto, concentración de orina es menor y tiene menos transportadores por lo que será menos reabsorbida y más excretada en la orina. Por el contrario, si aumenta la secreción de ADH, se incrementa la concentración de urea en el túbulo colector y se facilita su salida, con lo que se incrementa el gradiente osmótico medular formando orina más concentrada.<sup>9,10</sup>

#### **7.2.5.5 Túbulo proximal**

En él se realiza la reabsorción y secreción casi total de los principales solutos, además de la reabsorción del 70% del agua filtrada. El motor fundamental en estos procesos son movimientos de arrastre del sodio por las bombas de sodio/potasio ubicadas en la membrana basolateral de sus células. Junto con el sodio, mediante

cotransporte se reabsorbe la glucosa, los aminoácidos, los fosfatos, sulfatos, etc. Este tipo de transporte presenta saturación y por tanto un máximo ( $T_m$ ). Significa que a partir de cierta concentración del soluto en plasma (umbral), todo exceso en la filtración se excretará.

Mientras no se alcance el umbral todo lo filtrado será reabsorbido. Además, el movimiento de sodio condiciona un anti transporte sodio/hidrogenión (NHE3) que facilita la secreción de hidrogeniones y la recuperación del bicarbonato filtrado (este anti transporte es regulado hormonalmente, se inhibe con la PTH y el glucagón y se activa con la angiotensina II, alfa catecolaminas o la endotelina. En la parte final del TP el aumento de la concentración de cloruro hace que éste junto al sodio pasen en forma de  $ClNa$  por las uniones intercelulares.<sup>9,10</sup>

El potasio se moviliza mediante conductancias específicas y se reabsorbe siempre la misma proporción del filtrado, aunque en la parte final del TP se produce algo de secreción. Respecto a la secreción en el TP, se produce secreción de todos los ácidos y bases orgánicas, toxinas, y drogas, así como la mayor parte del excedente de productos que circulan en el plasma. En este segmento se reabsorbe el 70% del agua filtrada, y se realiza en condiciones de isotonicidad. Para ello se establece un gradiente osmolar entre la luz tubular y el espacio basolateral donde se acumulan sales por la actividad de las bombas de sodio/potasio. El incremento de la presión de agua en dicho espacio supone el paso de ésta hacia el capilar.<sup>9,10</sup>

### **7.2.6 Función endócrina renal**

Esta función renal presenta una doble vertiente, como órgano en el que se producen hormonas con actividad exocrina y paracrina, pero también como pieza fundamental que contribuye a la degradación de otras hormonas como la insulina o la hormona paratiroidea. A nivel renal, se van a producir hormonas que tienen diferentes funciones específicas e importantes en la regulación de la propia actividad renal, que ya ha sido mencionada en los apartados previos, y, sobre todo, en el mantenimiento del flujo sanguíneo.<sup>9,10</sup>

Las hormonas con funciones en la regulación renal son:

- **Eritropoyetina:** Se trata de proteínas bioactivas, reguladoras de la hematopoyesis que tras unirse a receptores específicos expresados en las células progenitoras eritrocíticas (eritropoyetina, EPO) y trombopoyéticas (TPO) en la médula ósea, regulan su producción y maduración. En condiciones fisiológicas, la concentración plasmática basal de esta hormona en el adulto se encuentra en un rango de 6-32 UI/mL (100 pg/mL aprox.) y varía según el sexo y edad.

La función principal de esta hormona es controlar la producción de eritrocitos (eritropoyesis), promoviendo su supervivencia, proliferación y diferenciación en la médula ósea, aunque también se ha descrito una actividad antiapoptótica y citoprotectora de la eritropoyetina en otros tejidos; por ejemplo, a nivel neuronal parece jugar un papel protector muy importante. En los adultos, aproximadamente el 90% de la eritropoyetina se origina en los riñones. Concretamente, se produce en los fibroblastos intersticiales de la corteza renal, donde su síntesis es regulada a nivel transcripcional.<sup>9,10</sup>

La activación genética de la EPO se encuentra bajo el control de muchos factores de transcripción. Entre los factores que actúan inhibiendo la expresión del gen que codifica para la eritropoyetina se encuentran GATA-2 y NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chainenhancer of activated B).

- **Hormona paratiroidea y calcitriol:** La hormona paratiroidea (PTH) y el calcitriol, forma activa de la vitamina D, van a jugar un papel clave regulando el metabolismo fofo-cálcico en el organismo. La PTH es un péptido de 84 aminoácidos secretado por las células principales de las glándulas paratiroideas en respuesta a la disminución de los niveles circulantes de Ca<sup>++</sup>. Su principal función es aumentar la concentración de Ca<sup>++</sup> en sangre y en el líquido extracelular, y en paralelo, los niveles de iones fósforo en la sangre, promoviendo su disminución.

En gran medida, la actividad de la PTH depende de su acción sobre las células del túbulo renal, donde estimula la formación de calcitriol. el calcitriol presenta diferentes actividades sobre las células del sistema inmune innato, en la pared

vascular, o sobre el manejo celular de la insulina entre otros, la principal actividad del calcitriol se asocia a su capacidad para modular el balance calcio/fosforo, incrementando la calcemia al promover el metabolismo óseo, la reabsorción de  $\text{Ca}^{++}$  a nivel intestinal y renal, y la eliminación de fosforo.<sup>9,10</sup>

- **Hormona natriurética:** Los péptidos natriuréticos constituyen una familia de péptidos con acciones importantes en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular, regulando la presión arterial y el volumen del fluido extracelular. Los representantes más estudiados son: el péptido natriurético atrial (PNA), el péptido natriurético tipo B (PNB) y el péptido natriurético tipo C (PNC). Aunque la principal función de estos péptidos se relaciona tradicionalmente con la actividad cardiaca, los tres péptidos tienen una representación funcional renal que ha crecido en importancia en los últimos años.<sup>9,10</sup>

Quizás el PNA sea el que mayor relevancia ha tenido entre estos péptidos, ya que se ha propuesto que actúa generando un "ajuste fino" de la presión arterial, A estimula la excreción renal de  $\text{Na}^+$  y agua, disminuyendo la presión arterial. Además, actúa inhibiendo la liberación de aldosterona y, por tanto, inhibiendo la recuperación de  $\text{Na}^+$  en los conductos colectores; lo que junto a su acción inhibiendo la liberación de ADH, dará como resultado una menor recuperación de agua.

En cuanto al PNB, a dosis fisiológicas induce natriuresis y diuresis sin cambios en el flujo renal o en la tasa de filtrado glomerular, mientras que, a dosis superiores, induce aumento del flujo sanguíneo renal y de la filtración glomerular. Como consecuencia, la acción de PNA y PNB hace que descienda la presión sanguínea que se detecta a nivel auricular.<sup>9,10</sup>

- **Endotelinas:** Son péptidos de 21 aminoácidos, sin aparente función fisiológica, pero cuya potente actividad vasoconstrictora parece jugar un papel muy importante en enfermos con daño renal. Son producidas por las células endoteliales de los vasos sanguíneos renales, células mesangiales y células del túbulo, la producción de endotelinas es estimulada por agentes como la

angiotensina II, bradicinina o epinefrina. En personas con enfermedad renal su incremento mantenido daña podocitario y vasoconstricción en las arteriolas glomerulares provocando un descenso en el filtrado glomerular y retención de sodio.

- **Prostaglandinas y ciclooxigenasas:** Las prostaglandinas son compuestos lipídicos producidos en todo el cuerpo que contribuyen a la vasodilatación y la inflamación. La síntesis de prostaglandinas se produce a partir del ácido araquidónico, y esta catalizada fundamentalmente por las ciclooxigenasas (COX) que originan prostanoides funcionales. Las dos isoformas principales de ciclooxigenasa, COX-1 y COX-2, están expresadas a nivel renal, y modulan la actividad de prostaglandinas que juegan un papel fisiológico regulando el flujo vascular renal y participando en la homeostasis renal de la sal y el agua. A nivel renal las dos prostaglandinas con mayor relevancia son la prostaglandina E2 (PGE2) y prostaciclina (PGI2).<sup>9,10</sup>

La PGE2 es sintetizada por el epitelio tubular y las células intersticiales, en los túbulos renales y participan en los mecanismos celulares que regulan el transporte de cloruro y sodio en el asa de Henle. Además, regulan la respuesta vasodilatadora renal manteniendo una perfusión adecuada del órgano y la redistribución del flujo sanguíneo de la corteza renal a las nefronas en la región intramedular. La PGI2 se localiza fundamentalmente en la corteza renal, participando entre otros en la regulación del flujo vascular glomerular, la tasa de filtración glomerular y la secreción de renina.<sup>9,10</sup>

Otras funciones endocrinas del riñón descritas son:

- **Metabolismo de glucosa:** El riñón participa en la regulación de la glucemia a diferentes niveles, pero fundamentalmente por su actividad en la gluconeogénesis y mediante el manejo renal de insulina. Junto al hígado, en el riñón se produce gluconeogénesis para obtener glucosa en situaciones de ayuno. Las células de la médula renal poseen glucosa-6-fosfatasa, permitiendo que se genere glucosa a partir de lactato, glicerol o aminoácidos. De hecho, en situaciones de acidosis aumenta la gluconeogénesis renal, al contrario de lo que

ocurre a nivel hepático, lo que juega un papel importante ante situaciones como la cetoacidosis diabética.

- **Metabolismo de gastrina:** Diferentes estudios demuestran un incremento significativo de los niveles de gastrina en situaciones de fracaso renal, lo que sugiere que, al menos de forma parcial, esta hormona sufre un metabolismo renal que podría implicar mayor riesgo de sufrir enfermedad péptica en pacientes con enfermedad renal.<sup>9,10</sup>

### **7.3. Capítulo III. Insuficiencia Renal**

La insuficiencia renal ocurre cuando los riñones pierden de repente la capacidad de filtrar los desechos de la sangre. Cuando los riñones pierden la capacidad de filtración, pueden acumularse niveles nocivos de desechos, y puede desequilibrarse la composición química de la sangre. La insuficiencia Renal, también es conocida como Lesión Renal y se desarrolla rápidamente, por lo general en menos de unos días.

Cuanto más se sepa sobre la insuficiencia renal, mejor preparado se estará para tomar decisiones sobre el tratamiento y para poder hacer un plan para el cuidado de los pacientes. También se debe de tomar un tiempo prudente para que el cuerpo se acostumbre a cambios drásticos que van a suceder en la vida de cada paciente. La insuficiencia renal cambia actividades diarias y puede cambiar relaciones con amigos y familiares.

Aunque la disminución de la actividad renal afecta a personas de todas las edades, tanto la lesión renal aguda como la enfermedad renal crónica son más frecuentes en las personas de edad avanzada que en las jóvenes. La disponibilidad de la diálisis y del trasplante renal ha hecho que la insuficiencia renal dejara de ser una enfermedad mortal para convertirse en una enfermedad tratable. Por esto es que se estudia y se mencionan aspectos importantes en el siguiente capítulo.

#### **7.3.1 Definición**

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome clínico que de forma brusca altera la homeostasis del organismo. Una multitud de causas provocan disminución en la capacidad que poseen los riñones para eliminar productos

nitrogenados de desecho y alteran además el equilibrio hidroelectrolítico. Con frecuencia se manifiesta con una diuresis insuficiente. Su presentación es en horas o en días y la elevación por encima de las cifras basales de la concentración sérica de creatinina y de urea (o nitrógeno ureico) sirve para el diagnóstico, hasta la consolidación de nuevos marcadores de daño renal.

Los límites para definir el fracaso renal agudo son muy variables entre autores y marcar una barrera es totalmente artificial y arbitrario pero necesario. Hay varias definiciones y estadios descritos, éstos se demuestran en la figura No.10.

12

Tabla 2: Definiciones de insuficiencia renal aguda

CLASIFICACIÓN RIFLE				
Categoría RIFLE		Criterios creatinina/FG		Criterios Diuresis
Inglés	Español			
Risk	Riesgo	↑ Cre x 1,5	↓FG>25%	<0,5 ml/kg/h x 6 hs
Injury	Lesión	↑ Cre x 2	↓FG>50%	<0,5 ml/kg/h x 12 hs
Failure	Fallo	↑ Cre x 3	↓FG>75%	<0,3 ml/kg/h x 24 hs
Loss	Perdida prolongada FR	Cre > 4 + ↑agudo>0,5		Anuria x 12 hs
ESRD	Perdida irreversible FR	Perdida FR > 4 semanas		
		Fin irreversible FR (> 3 meses)		

CLASIFICACIÓN AKIN		
Estadio	Incremento de Crs <sup>b</sup>	Diuresis
1	Cre x 1,5 o Δ Crs ≥ 0,3 mg/dL	< 0,5 ml/kg/h durante 6 horas
2	Cre x 2	< 0,5 ml/kg/h durante 12 horas
3	Cre x 3 ó Cre ≥ 4 mg/dL con aumento ≥ 0,5 mg/dL o paciente con TSR (Tratamiento Sustitutivo Renal)	< 0,3 ml/kg/h durante 24 horas o anuria más de 12 horas

CLASIFICACIÓN KDIGO		
Estadio	Creatinina sérica <sup>c</sup>	Diuresis
1	1,5-1,9 veces la basal <sup>a</sup> , o Δ Cre <sup>b</sup> ≥ 0,3 mg/dL	< 0,5 ml/kg/h durante 6-12 horas
2	2,0-2,9 veces la basal	< 0,5 ml/kg/h durante ≥12 horas
3	≥ 3,0 veces la basal, o Aumento de la Cre ≥ 4,0 mg/dl, o Inicio de TSR, o enfermos < 18 años, ↓ FG-e <sup>d</sup> a < 35 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	< 0,3 ml/kg/h durante ≥24 horas, o Anuria durante ≥ 12 horas

Fuente: Gainza, F. 2024.

El volumen normal de diuresis se mueve en un amplio rango en función de las necesidades del organismo para regular primariamente volemia y osmolalidad plasmática. Cuando se orina menos de 400 mL/día hablamos de oliguria y una cantidad inferior a 100 mL/día se conoce como anuria. Si la podemos monitorizar

de forma horaria (paciente sondado, nefrostomía, cistostomía, catéter ureteral)  $<0,5$  ml/(kg·h) para estadios 1 y 2 o  $<0,3$  ml/(kg·h) para estadios 3 de las clasificaciones de AKIN y KDIGO. <sup>12</sup>

### **7.3.2 Fisiopatología**

La causa más frecuente de IRA es la llamada prerrenal o funcional que se produce por disminución del gasto cardíaco o hipovolemia, sabemos que el riñón recibe el 25% del gasto cardíaco y de volumen sanguíneo llamado flujo sanguíneo renal, 1,250 mL/min.

Sin embargo, no todas las causas que producen esta injuria conllevan la IRA, pero sí alteran su función y disminuye el flujo sanguíneo renal pero el riñón puede autorregular su flujo intrarrenal, al disminuir éste en la corteza y sólo mantener sus funciones en los glomérulos medulares, que sólo necesitan del 30 al 40% de este flujo, lo que se manifiesta por bajas del flujo urinario o diuresis, con aumento de elementos azoados (urea, creatinina), pero nunca disminuye la depuración de creatinina menos de 15 mL/min y en la embarazada de 30 mL/min.; esto es lo que se llama disfunción renal pero no es IRA y es lo que antiguamente era llamada insuficiencia prerrenal o funcional.

En ocasiones los pacientes pueden mantener flujo urinario normal o aumentado, pero si la depuración de creatinina de uno, dos, cuatro, seis, 12 o 24 horas es menor de 15 mL/min. Más algún marcador elevado el paciente tiene una IRA poliúrica o de gasto alto; esto quiere decir que para que exista IRA hay una causa que produce una injuria, esto lesiona el riñón en los diferentes componentes del glomérulo y que se manifiesta por la insuficiencia o la falla renal, esto se traduce como riesgo o causa, injuria, lesión e insuficiencia que puede llevar a la muerte a los pacientes graves si se acompaña del síndrome de falla orgánica múltiple; cuando la IRA es única la recuperación de la función renal es total y sólo puede quedar con daño cuando es una agudización en un paciente con enfermedad renal crónica. <sup>13</sup>

### **7.3.3 Clasificación**

A continuación, se mencionan puntos que identifican la clasificación de la lesión renal y se puntualiza en aspectos de suma importancia que se describen a continuación.

#### **7.3.3.1 Lesión renal aguda prerrenal**

Se produce en determinadas situaciones clínicas como hemorragias, pérdidas gastrointestinales, enfermedades cardíacas y tromboembolismo pulmonar, en las que la perfusión renal se encuentra comprometida, aunque se mantiene la integridad celular y tubular. En este caso la respuesta fisiopatológica está mediada por reacciones hormonales y estímulos nerviosos, los cuales determinan que disminuya el volumen de orina y la eliminación de cloro y sodio por los riñones. Además, la concentración de solutos de desecho (urea, creatinina, fosfatos, amonio) en la orina es alta, por lo que tiene una osmolaridad elevada. La función renal mejora cuando desaparece la causa que la origina. <sup>12,14</sup>

#### **7.3.3.2 Lesión renal aguda renal**

En la LRA renal el deterioro de las funciones renales se produce a partir de la lesión de las distintas estructuras del parénquima: túbulos, glomérulos, intersticio y vasos sanguíneos, por lo que también se le denomina LRA parenquimatosa. Una de sus causas es la prolongación en el tiempo o la severidad de una LRA prerrenal, que puede desencadenar un daño hipóxico y oxidativo en las células tubulares renales, aunque por lo general la LRA renal es de origen isquémico o nefrotóxico.

La LRA de origen isquémico se produce como resultado de una disminución severa o prolongada de la perfusión renal y se manifiesta en diferentes condiciones clínicas, que incluyen el trasplante renal, cardiopulmonar, la cirugía de aneurisma aórtica, el shock hemorrágico severo y la sepsis por endotoxinas, las cuales se asocian con una alta mortalidad y morbilidad. Por su parte, la LRA de origen nefrotóxico puede adquirirse de forma exógena tras la administración de contrastes yodados, agentes antimicrobianos, antineoplásicos, antiinflamatorios no

esteroides o toxinas o a partir de sustancias endógenas, como pigmentos, uratos, cadenas ligeras de inmunoglobulinas e hipercalcemia. <sup>12,14</sup>

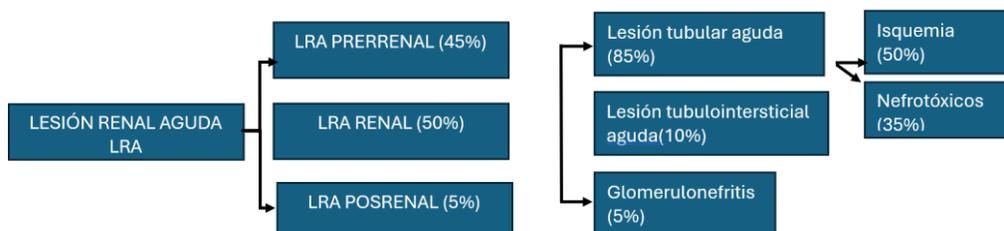
Algunas patologías como el síndrome de lisis tumoral y la nefritis intersticial inmunoalérgica también conducen a nefrotoxicidad. En algunos casos el daño renal puede ser de origen isquémico y nefrotóxico a la vez, como ocurre en la rabdomiólisis. La LRA renal puede ser reversible debido a la capacidad regenerativa de las células tubulares, que permite la recuperación de los pacientes una vez que han concluido el tratamiento. <sup>12,14</sup>

### 7.3.3.3 Lesión renal postrenal

La LRA postrenal u obstructiva es la menos frecuente de las tres, se produce por una obstrucción del flujo urinario unilateral o bilateral, la cual afecta las funciones renales y puede provocar anuria. Las causas de este tipo de LRA difieren según la edad con mayor predominio de las anomalías anatómicas en los primeros años de vida, mientras que en edades avanzadas se debe a la litiasis, la hiperplasia prostática y las neoplasias de vejiga, próstata, útero y recto. La LRA obstructiva prevalece en pacientes de edad avanzada, el grado de reversibilidad es alto y la función renal retorna con rapidez a sus valores iniciales cuando se elimina la causa o se facilita la salida de la orina (mediante sondaje, cateterización o nefrostomía).

La LRA renal es la más frecuente y se asocia con una lesión franca del parénquima renal, por lo que los mecanismos fisiopatológicos y los cambios histopatológicos que se explicarán a continuación se refieren a la LRA renal o intrínseca. <sup>12,14</sup>

Figura 10: Tipos de lesión renal aguda



Fuente: Ocaña, L. 2020.

### **7.3.4 Etiología**

Las situaciones en las que se produce hipoperfusión renal con disminución severa del volumen circulante efectivo:

- Depleción verdadera de volumen: pérdidas gastrointestinales (vómitos, diarrea); renales (uso de diuréticos, diuresis osmótica); sudoración profusa; quemaduras, hemorragias.
- Disminución del volumen circulante efectivo: hepatopatías, síndrome nefrótico, malnutrición, peritonitis, taponamiento o derrame severo.
- Disminución del gasto cardíaco: insuficiencia cardíaca congestiva, infarto agudo de miocardio y arritmias.
- Vasodilatación sistémica severa: shock séptico, anafilaxia, AINES, IECAS, ARA-II. <sup>12,13,14</sup>

### **7.3.5 Diagnóstico**

En la evaluación inicial de todo paciente con insuficiencia renal (IR), la valoración diagnóstica inicial que el clínico debe establecer es frente a qué tipo de IR se está enfrentando: una IRA de reciente comienzo o una forma de presentación de la IRC. Así tanto los antecedentes familiares como personales, la existencia de datos analíticos y diagnósticos previos, la presencia de clínica compatible y sobre todo la buena tolerancia a la uremia ayudarán al establecimiento del diagnóstico diferencial. Una vez realizado dicho diagnóstico, la valoración se centra en los siguientes puntos:

- Identificación del factor etiológico
- Valoración de la extensión y gravedad de afectación
- Necesidad y tipo de intervención terapéutica.

Por ello, la realización de una exhaustiva historia clínica basada en los siguientes apartados, será la clave en la orientación diagnóstica: <sup>12,13,14</sup>

#### **7.3.5.1 Anamnesis**

Indagar en los antecedentes personales (patología previa, nefrotóxicos, situaciones precipitantes de hipovolemia, hipotensión, traumatismos, contrastes, cirugía...).

Detección de signos de uremia grave (astenia, letargia, vómitos, anorexia, respiración acidótica, etc.). Es importante conocer el volumen de orina eliminado días previos, así como la ingesta hídrica. Dicha cifra no tiene gran valor diagnóstico, pudiendo variar desde anuria completa hasta diuresis normal (oligúrico o no oligúrico). Así la IRA prerrenal o por NTA suele cursar con oliguria, produciéndose la anuria en casos de shock o de obstrucción completa bilateral o unilateral en riñón único. <sup>12,13,14</sup>

### **7.3.5.2 Exploración física**

Es de poco valor para establecer en la mayoría de los casos la causa del FRA, Orientada a valorar la situación hemodinámica del paciente, grado de hidratación, una posible causa obstructiva siendo imprescindible la inspección en busca de signos que orienten a patología sistémica. <sup>12,13,14</sup>

### **7.3.5.3 Pruebas complementarias**

- **Osmolaridad y sodio urinario**

Ayudan a establecer el diagnóstico diferencial entre patología funcional y estructural. Así en el FRA prerrenal se ponen en marcha mecanismos reguladores renales que contribuyen al ahorro de sodio y agua, dando lugar a una orina concentrada, con una eliminación reducida de sodio (osmolaridad urinaria > 400, Na en orina < 20 mEq/l), mientras que en el FRA parenquimatoso la afectación a nivel tubular impide el ahorro de agua y sodio (osmolaridad urinaria < 350, Na en orina > 40 mEq/l). La excreción fraccional de sodio (EFNa) mide de forma más exacta la reabsorción tubular de sodio, orientando una EFNa < 1% al FRA prerrenal y una EFNa >3% al FRA parenquimatoso. <sup>12,13,14</sup>

Es importante recordar que el propio envejecimiento renal induce a un inadecuado manejo de la sal y el agua, con la relativa incapacidad para la retención de sodio en condiciones de disminución del flujo plasmático renal. No hay que olvidar que la interpretación de los índices urinarios en pacientes con IRC, con empleo de diuréticos en las últimas 12 horas, o en aquellos en los que se ha realizado lavado vesical por sonda urinaria, puede estar sujeta a errores. <sup>12,13,14</sup>

- **Índices urinarios/sedimento y sistemático de orina**

La densidad urinaria elevada ( $> 1.020$ ) orientan hacia un proceso prerrenal, mientras que la baja ( $< 1.010$ ) lo dirigen hacia una NTA. Para realizar una adecuada valoración del grado de función renal, se debe calcular el aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas, objetivándose una disminución de la misma en la IRA. <sup>12,13,14</sup>

- **Hemograma y bioquímica sanguínea**

Se objetiva una elevación de urea y creatinina en suero. La concentración de creatinina en suero proporciona una valoración rápida de la función renal en jóvenes, pero no así en ancianos en los cuales existe una menor producción de creatinina endógena con la edad, así una cifra normal puede reflejar una disminución de la función renal. Además, es necesaria la realización de un estudio analítico completo, que incluya hematimetría, bioquímica con estudio iónico, perfil hepático, gasometría venosa y estudio de coagulación. En un estudio más ampliado se pueden incluir pruebas más específicas como la serología, el proteinograma, el estudio electroforético e inmunológico que permitirán una mayor exactitud diagnóstica. <sup>12,13,14</sup>

- **Estudios de imagen**

Incluyen la radiografía simple de abdomen (permite la valoración además de la silueta renal y anomalías en el contorno, la existencia de imágenes cálcicas, siendo útil a su vez en la valoración del tamaño vesical), la ecografía renal, prueba no invasiva y segura, considerada como la prueba de imagen más importante (permite visualizar el tamaño dato clave en el diagnóstico diferencial entre IRA e IRC, una posible afectación obstructiva, y la valoración de imágenes, masas), la ecografía Doppler (valoración de flujo y resistencias vasculares, útil en patología vascular renal), la tomografía abdominal (en situaciones en las que la ecografía no resulte diagnóstica y cuando existan indicios de disección aórtica), utilizándose la gammagrafía y la arteriografía renal en casos de sospecha de trombosis o embolia a dicho nivel. <sup>12,13,14</sup>

- **Biopsia renal**

La biopsia no sólo permite la filiación etiológica de la IRA sino también el pronóstico y las posibilidades de tratamiento. Su realización en ancianos actualmente es escasa, evidenciándose en este grupo un mayor número de complicaciones, no debiéndose omitir nunca por razones puramente de edad. Existen estudios realizados en pacientes ancianos nefrópatas, sometidos a biopsia renal, en los que se filió la causa de la IRA en más de un 90% de los casos, la mayoría con posibilidades de tratamiento, no coincidiendo el diagnóstico clínico con el anatomopatológico en un 30% de las ocasiones. Las indicaciones para realizar biopsia son: <sup>12,13,14</sup>

- Ausencia de diagnóstico etiológico.
- NTA no resuelta de tres semanas de evolución.
- Sospecha de glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- Manifestaciones extrarrenales con enfermedad sistémica y afectación renal.
- Dudas en el diagnóstico diferencial IRA vs. IRC.

### **7.3.6 Tratamiento**

El origen multifactorial que frecuentemente subyace en el desarrollo de la IRA, su evolución y gravedad, junto con la necesidad de diagnosticar, individualizar y aplicar un tratamiento óptimo en cada caso, explica la dificultad en el manejo y su aplicación en un medio especializado. Las opciones terapéuticas del FRA dependen de su causa y de la potencial reversibilidad de la misma antes de que la pérdida de función esté establecida. Por ello, los objetivos terapéuticos se centran en el tratamiento etiológico precoz y en el soporte circulatorio y preventivo de nuevo daño renal.

Si la insuficiencia renal es de origen posrenal, el tratamiento se basa en la recanalización del flujo urinario mediante cateterización vesical, intraureteral o nefrostomía. La evacuación de la orina debe realizarse de forma controlada, evitando una descompresión brusca que puede provocar hemorragias graves. Ante etiologías prerrenales es fundamental restaurar el volumen circulante con suero,

expansores del plasma o sangre; en hipovolemias por hemorragias, la recuperación de la perfusión renal evita la progresión hacia la NTA isquémica. Además, pueden utilizarse fármacos, como el manitol, los diuréticos de asa o la dopamina, que mejoran la hemodinamia intrarrenal y propician la diuresis. <sup>12,13,14</sup>

Si el origen de la IRA es de causa renal o la insuficiencia renal ya está establecida, deben adoptarse medidas conservadoras y realizar técnicas dialíticas hasta que se produzca la recuperación espontánea de la función renal. Entre las medidas conservadoras se incluyen la retirada o el ajuste de las dosis de fármacos nefrotóxicos, el mantenimiento del balance de líquidos, electrolitos y el equilibrio ácido-base, la nutrición adecuada y la prevención y control de la infección. <sup>12,13,14</sup>

Para hacer un balance de líquidos correcto puede ser necesaria la monitorización de la presión venosa central o de la presión capilar pulmonar mediante catéter de Swan-Ganz. Siempre existe el riesgo de una sobrecarga de volumen debido a que los aportes aconsejados de 500 ml/día más diuresis son difíciles de cumplir, ya que muchos pacientes reciben alimentación parenteral y fármacos en dilución. Si aparece hiperpotasemia, además de limitar los aportes de potasio, deben administrarse resinas de intercambio iónico (poliestireno cálcico o sódico) por vía oral o mediante enemas de retención.

Estas resinas captan iones de potasio y liberan iones de calcio o sodio que se eliminan por vía digestiva. Ante una hiperpotasemia intensa deben aplicarse medidas temporales que faciliten el paso de potasio al interior de la célula (administración de glucosa hipertónica o salbutamol) y administrar lo antes posible un tratamiento depurador con diálisis. La acidosis metabólica que con frecuencia acompaña a la IRA puede corregirse parcialmente con bicarbonato, aunque se debe controlar que no se produzca una elevación excesiva del sodio plasmático, lo que aumentaría el riesgo de hipervolemia y edema de pulmón.

La nutrición adecuada es fundamental, ya que mejora la supervivencia y aumenta la resistencia a la infección. El aporte de hidratos de carbono, lípidos y aminoácidos suele hacerse mediante nutrición parenteral y se aconseja que, aunque las aportaciones de proteínas deben ser moderadas, no sean inferiores a 1

g/kg/día. Aunque el adecuado aporte nutricional implique un exceso de volumen y aumenten las cifras de urea u otros productos nitrogenados, debe mantenerse, aplicando técnicas dialíticas si es necesario. <sup>12,13,14</sup>

Las infecciones son la causa más frecuente de muerte en la insuficiencia renal aguda, por lo que deben evitarse en la medida de lo posible las maniobras instrumentales y los posibles focos de infección, extremando las medidas de asepsia. Las dosis de antibióticos se ajustarán a los valores del filtrado glomerular, pero siempre teniendo en cuenta que muchos antibióticos pueden perder efectividad con las técnicas dialíticas. <sup>12,13,14</sup>

### **7.3.6.1 Técnicas de depuración extrarrenal**

Si el cuadro de oligoanuria o las alteraciones tóxico metabólicas no se solucionan en un período breve de tiempo es necesario instaurar técnicas dialíticas, que precisan casi la mitad de los pacientes con IRA. Para elegir cualquiera de sus variantes deben tenerse en cuenta la estabilidad hemodinámica del paciente, su tasa de catabolismo, el riesgo de hemorragia y la necesidad de corregir rápidamente la sobrecarga de volumen o las alteraciones electrolíticas. Además, la disponibilidad de monitores e instalaciones especiales, así como la preparación del personal. Las técnicas dialíticas son:

- **Hemodiálisis intermitente**

Consiste en poner en contacto, a través de una membrana semipermeable, la sangre del paciente con una solución depuradora de características predeterminadas. Mediante fenómenos de filtración y difusión se produce la depuración de la sangre, la regulación electrolítica y la pérdida de agua. Para realizar este tratamiento es imprescindible que el paciente disponga de un acceso vascular, en una vía central, que garantice un flujo de sangre mínimo de 200 ml/min.

Mediante unas conducciones se crea un circuito extracorpóreo que permite que la sangre impulsada por una bomba rotatoria circule por un filtro de diálisis, formado por membranas semipermeables, que está en contacto con el líquido depurador, en unas condiciones de temperatura, caudal y presión determinadas.

Para que este proceso se pueda llevar a cabo se precisa de un monitor denominado "riñón artificial". Para conseguir una depuración suficiente es necesario que el tratamiento dure entre 3 y 4 h y se suele realizar diariamente.<sup>12,13,14</sup>

Aunque la hemodiálisis es el tratamiento de elección en la insuficiencia renal crónica, comporta cambios hemodinámicos importantes que los enfermos críticos no siempre toleran bien. Por ello, esta técnica no es la más adecuada en el enfermo agudo. Además, requiere una infraestructura y una preparación técnica del personal que dificulta su realización en la UCI. Debido a estos problemas se han desarrollado nuevas formas de tratamiento depurador más fisiológicas y, por tanto, mejor toleradas.<sup>12,13,14</sup>

- **Hemofiltración continua**

Basa la depuración de sustancias y la extracción de líquido en la filtración; se hace circular la sangre a través del filtro sin utilizar líquido de diálisis. La depuración se realiza muy lentamente y, aunque son necesarias muchas horas de tratamiento, éste es más fisiológico al no producir cambios hemodinámicos bruscos; el flujo de sangre puede ser inferior al de la hemodiálisis, no requiere un monitor especial y es de más fácil ejecución. Si el paciente está hipercatabólico y la depuración de toxinas es insuficiente puede incrementarse la eficacia del tratamiento extrayendo más agua y, por tanto, más moléculas tóxicas en disolución. En este caso debe administrarse suero al paciente para reponer parte del agua extraída.

- **Hemodiafiltración continua**

Esta técnica pretende reunir las ventajas de la hemodiálisis y de la hemofiltración. Consiste en someter la sangre a un proceso de filtración y, como en la hemofiltración, reponiendo suero al paciente si la extracción de agua es muy elevada. Para aumentar la eficacia de esta técnica se utiliza, además, una pequeña cantidad de líquido depurador que favorece la difusión de las moléculas tóxicas. La duración del tratamiento es similar a la de la hemofiltración.

Aunque una de las ventajas de las técnicas continuas es que no se requiere un riñón artificial, en la actualidad existen monitores específicos de fácil manejo que

permiten realizar múltiples variantes en cuanto a extracción e infusión de líquidos y utilización de líquido depurador. Además, estos monitores disponen de mecanismos reguladores que facilitan el control de las diferentes técnicas.<sup>12,13,14</sup>

En todas las técnicas dialíticas, al circular la sangre fuera del organismo ésta tiende a coagularse, por lo que es necesario administrar al paciente anticoagulantes. Si el riesgo de sangrado es muy elevado y no puede realizarse la anticoagulación, estas técnicas se complican y la coagulación del sistema es muy frecuente.<sup>12,13,14</sup>

#### **7.4 Capítulo IV. Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)**

El virus de inmunodeficiencia humana es un problema de salud pública, no solo porque al tener diferentes vías de transmisión (sexual, perinatal, por transfusión, por estupefacientes inyectables), ha creado focos de infección, tanto en personas adultas como en infantes de todas las edades, sin importar prácticas sexuales, estratos sociales o culturales, sino que además, es un padecimiento estigmatizado debido a sus primeras manifestaciones se registraron en hombre con prácticas homosexuales, no obstante la infección se da tanto en hombres como en mujeres con prácticas heterosexuales.

Actualmente, las poblaciones que viven con bajos recursos económicos y con una deficiente atención en materia de salud pública se han convertido en los grupos más vulnerables para contraer el virus, logrando que más del 90 por ciento de las personas que viven con el virus, se encuentren en países en vías de desarrollo, esto ha propiciado pensar la infección con VIH como una “enfermedad de la pobreza”.

Así, el VIH nació como una problemática de responsabilidad individual de las personas infectadas; sin embargo, ahora esto ha cambiado, el VIH es un problema de salud pública a nivel mundial, los altos índices de infectados, debido a la baja calidad de información, así como los escasos recursos para evitar los riesgos de contagio; en los últimos años ha aumentado en los grupos con prácticas heterosexuales, fenómeno producto de varios factores. Por este motivo, las cifras de cada día son más altas de tal forma que para finales de 2004 ONUSIDA registró la existencia de 39.4 millones de personas afectadas por este virus.

#### **7.4.1 Definición**

El virus de la inmunodeficiencia humana es el patógeno que causa una infección crónica que progresa a SIDA, en ausencia de tratamiento ARV, este es un retrovirus de la familia de los lentivirus, que provoca enfermedades de progresión lenta, los efectos y complicaciones en la vida de las personas que viven con la enfermedad, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), es un padecimiento severo cuya importancia radica en su consideración como un problema de salud pública, que debido a su rápida forma de transmisión.

Debido a los efectos y complicaciones en la vida de las personas que viven con la enfermedad, el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), es un padecimiento severo cuya importancia radica en su consideración como un problema de salud pública, que debido a su rápida forma de transmisión, mayormente por contacto sexual causa un sin número de muertes en todo el mundo; situación que afecta a los seres humanos ya sea porque no poseen los conocimientos adecuados sobre los métodos preventivos de enfermedades sexuales como el VIH, o por la irresponsabilidad acerca de la vida sexual activarlo cual provoca que esta enfermedad tenga un alto nivel de contagios causando efectos colaterales y complicaciones aún si se trata o detecta a tiempo. <sup>15</sup>

#### **7.4.2 Epidemiología**

Al nivel global, los tratamientos antirretrovirales han salvado 20,8 millones de vidas. Desde el año 2000, 3,4 millones de niños han recibido protección contra el VIH gracias a la prevención de los programas de transmisión vertical. Cinco países - Botsuana, Eswatini, Rwanda, la República Unida de Tanzania y Zimbabue - ya han alcanzado los objetivos de 95-95-95 de cobertura de pruebas del VIH, tratamiento y supresión viral. Y otros 16 países están cerca de alcanzar esas coberturas. Más de 2,5 millones de personas en 2022 utilizan ya la profilaxis previa a la exposición. <sup>16,17</sup>

Pero el sida cobró una vida cada minuto durante 2022. Se produjeron 1,3 millones de nuevos casos de infección por el VIH y 9,2 millones de personas siguen

sin tener acceso al tratamiento, incluyendo 43% de los niños que viven con el VIH. En 54 países, el 59% de las personas mostraban actitudes discriminatorias hacia las personas que viven con el VIH, y en 13 países, más del 75% de los encuestados denunciaron actitudes discriminatorias. Las personas que viven con el VIH enfrentan altos niveles de estigma y tienen 2,4 veces más probabilidades de retrasar su búsqueda de atención sanitaria hasta que ya están muy enfermas. <sup>16,17</sup>

La epidemia del VIH sigue afectando más a los grupos de población clave que a la población general. En el año 2022, la prevalencia del VIH fue 11 veces mayor entre los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres que entre los adultos de entre 15 y 49 años. De la misma manera, la prevalencia de VIH fue 4 veces superior entre las trabajadoras sexuales, 7 veces superior entre las personas que se inyectan drogas y 14 veces superior entre las personas trans que entre los adultos. Los grupos de población clave se enfrentan a un aumento de la violencia y el estigma, especialmente las personas transgénero. <sup>16,17</sup>

Al nivel de Guatemala, los datos muestran que, en 2022:

Se estima había un total de 31,000 personas con VIH. De éstas, 97% conocen su diagnóstico, el 79% de las personas que conocen su estado están en tratamiento antirretroviral, y 93% de las personas en tratamiento han logrado una supresión viral, es decir un nivel reducido de VIH en la sangre. Este último porcentaje es un reflejo del éxito del programa nacional de VIH en mantener esas personas a este nivel reducido, ayudándoles a conservar la salud y a disfrutar una vida más larga, y reduciendo en gran medida la probabilidad de que transmita el VIH a otros.

Se estima que hubo 470 muertes relacionadas con el sida (incluso 140 muertes de niños de 0 a 14 años), una reducción de 9% en comparación con 2021, y del 35% en comparación con el 2010.

Se estima que hubo 1,200 nuevas infecciones de VIH, como el año anterior. 350 adolescentes y jóvenes de entre 15 y 24 años contrajeron el VIH. Es decir, una

nueva infección al VIH cada día entre este grupo de edad. Lo que resalta la necesidad de impulsar acciones de prevención para jóvenes.<sup>16,17</sup>

### **7.4.3 Vías de transmisión**

#### **7.4.3.1 Vía sexual**

Representa la principal vía de infección en Cuba y en el mundo. Incluye las relaciones heterosexuales, así como la penetración anal, vaginal y el sexo oral; también se incrementan los hombres que tienen sexo con otros hombres, así como la presencia de alguna infección de transmisión sexual al momento de las relaciones sexuales desprotegidas.<sup>18</sup>

#### **7.4.3.2 Sangre y hemoderivados contaminados**

Cabe señalar que el VIH no está en el aire como otros agentes (*Mycobacterium tuberculosis*), es el contacto con las secreciones infectadas lo que resulta potencialmente contaminante, pero se toman las medidas de precaución universales para que el personal sanitario no se contamine, por lo cual no se justifican las acciones de rechazo y estigma durante la atención a estos pacientes.

#### **7.4.3.3 Madre a feto o transmisión vertical**

Esta incluye 3 momentos: vía transplacentaria, durante el trabajo de parto por contaminación en el canal y lactancia materna. El riesgo de transmisión al feto varía entre 15 y 45 %, pero hoy día se puede reducir a 1 % con la administración de la terapia antirretroviral sumamente activa, la cual consiste en la combinación de, al menos, 3 drogas antirretrovirales. Entre los esquemas utilizados figuran: nevirapina, zidovudina y lamivudina y en caso de lograr mayor protección se recomienda usar la combinación de lopinavir/ritonavir (Kaletra), a partir de las 14 semanas de embarazo. Realizar cesárea electiva a las 39 semanas y administrar zidovudina por vía endovenosa antes del parto.<sup>18</sup>

Algunos expertos recomiendan el parto transvaginal si la paciente tiene en ese momento la carga viral indetectable, pero en Cuba, según el programa se opta por la operación cesárea. Finalmente, se administra al recién nacido la zidovudina en jarabe durante 6 semanas y no lactancia materna. Se recomienda mantener de

por vida, luego del parto, la terapia antirretroviral recibida durante el embarazo, independientemente de los resultados de los estudios inmunológicos. Este último elemento ha resultado un factor determinante para mejorar la salud reproductiva de la mujer, pues le sirve para prevenir este tipo de infección en próximos embarazos.<sup>18</sup>

#### **7.4.4 Factores de riesgo**

Ciertos grupos de personas tienen un mayor riesgo de contraer VIH debido a factores como la participación en comportamiento de riesgo. Entre ellos están:<sup>18</sup>

- Relaciones sexuales anales o vaginales sin utilizar preservativos o medicamentos para prevenir o tratar VIH.
- Niños nacidos de madres que viven con VIH.
- Personas que tienen otras infecciones de transmisión sexual como clamidia, gonorrea, sífilis, vaginosis bacterianas y herpes.
- Consumo de drogas y alcohol.

#### **7.4.5 Manifestaciones clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) varían considerablemente según las diferentes áreas geográficas. Mientras en los países occidentales las enfermedades relacionadas con el VIH son bien conocidas, hay relativamente pocos estudios que describan las manifestaciones clínicas del VIH en países tropicales, donde vive la gran mayoría de los pacientes infectados por el VIH. Además, el VIH puede variar la historia natural de las enfermedades tropicales de diversas maneras, y éstas pueden tener un impacto en el curso de la infección por el VIH.<sup>19</sup>

El curso clínico de la enfermedad por VIH y el patrón de infecciones oportunistas (IO) varían de un paciente a otro y de un país a otro. La tuberculosis es la IO más común y la causa más común de muerte. La aparición de diversas enfermedades asociadas al SIDA determina la progresión de la enfermedad. El VIH-1 es un virus neurotrópico; el sistema nervioso central se encuentra entre los objetivos más frecuentes y graves de la infección por VIH en pacientes con inmunosupresión profunda. *Cryptococcus neoformans* es una causa importante entre las etiologías que causan meningitis fúngica.<sup>19,20,21</sup>

Con la disponibilidad de terapia antirretroviral (TAR) a menor costo, el perfil clínico de la enfermedad por VIH en la India está cambiando para incluir toxicidades relacionadas con los medicamentos y el síndrome de reconstitución inmune. La presentación clínica y su perfil sistémico no se estudian adecuadamente como si cambiaran el patrón de los pacientes VIH positivos durante un período de tiempo.<sup>19,20,21</sup>

#### **7.4.4.1 Síntomas de infección temprana por VIH**

Los primeros síntomas del VIH se desarrollan entre el 50 y el 90% de las personas infectadas, generalmente comenzando de dos a cuatro semanas después de la exposición al VIH. El grupo inicial de signos y síntomas se denomina VIH primario o agudo. Debido a que los signos y síntomas del VIH primario pueden ser similares a los de otras enfermedades comunes, como la mononucleosis, la mayoría de las personas inicialmente no se dan cuenta de que tienen VIH. Sin embargo, el VIH es muy contagioso en esta etapa temprana porque hay grandes cantidades del virus en la sangre y otros fluidos corporales. Reconocer los síntomas temprano, hacerse la prueba del VIH e iniciar el tratamiento contra el VIH lo antes posible puede ayudar a disminuir el riesgo de transmitir el VIH a otra persona.<sup>19,20,21</sup>

#### **7.4.4.2 Síntomas generalizados en todo el cuerpo**

Los signos y síntomas más comunes del VIH agudo en todo el cuerpo incluyen fiebre (temperatura superior a 100,4°F o 38°C), dolor de garganta, dolor de cabeza y dolor muscular y articular. Estos síntomas duran aproximadamente dos semanas. Durante la segunda semana de la enfermedad, la mayoría de las personas también presentan una inflamación indolora de ciertos ganglios linfáticos, incluidos los de las axilas y el cuello. Aunque los ganglios linfáticos disminuyen de tamaño después de las primeras semanas, la inflamación puede persistir.<sup>19,20,21</sup>

#### **7.4.4.3 Síntomas digestivos y respiratorios**

Personas con VIH agudo desarrollan náuseas y vómitos, diarrea, falta de apetito y pérdida de peso. La tos seca suele ser el único síntoma respiratorio asociado con la infección primaria por VIH.

#### **7.4.4.4 Síntomas en la piel, la boca y los genitales**

Muchas personas también desarrollan una erupción cutánea aproximadamente dos o tres días después de la fiebre. La erupción suele afectar la cara, el cuello y la parte superior del pecho o puede estar más extendida. La erupción suele durar aproximadamente de cinco a ocho días. Un rasgo característico del VIH agudo son úlceras abiertas. Estas úlceras pueden desarrollarse en la boca, el esófago (el tubo que se extiende desde la boca hasta el estómago), el ano o el pene. Suelen ser dolorosas. Sin embargo, sólo una pequeña proporción de las personas con VIH agudo desarrollan estas llagas. <sup>19,20,21</sup>

#### **7.4.4.6 Síntomas de una infección por VIH avanzada**

Si el VIH no se trata, el virus causará un debilitamiento progresivo del sistema inmunológico, un proceso que ocurre a diferentes ritmos en diferentes personas. Una vez que se ha producido un daño significativo al sistema inmunológico, lo que generalmente demora al menos varios años, las personas con VIH pueden desarrollar infecciones que generalmente no se observan en personas con inmunidad normal. Estas “infecciones oportunistas” pueden causar enfermedades graves en pacientes con VIH avanzado. Dependiendo de la infección oportunista, los síntomas pueden incluir dificultad para respirar, visión borrosa, fiebre y pérdida de peso. <sup>19,20,21</sup>

Una de las infecciones oportunistas más comunes es la candidiasis de la boca o el esófago. Las infecciones por hongos son causadas por *Candida*, un organismo fúngico que normalmente se encuentra en la piel, la boca, el tracto intestinal y la vagina de personas sanas. Ciertas infecciones por hongos pueden ocurrir en personas sin VIH (por ejemplo, infecciones vaginales por hongos), aunque las personas con VIH tienen un mayor riesgo de sufrir este y otros tipos de infecciones oportunistas. La candidiasis bucal, también conocida como aftas, causa manchas ligeramente elevadas de color crema en la boca, dolor y sangrado fácil. La candidiasis del esófago puede causar dificultad para tragar. <sup>19,20,21</sup>

Sin embargo, con el diagnóstico y tratamiento del VIH, el sistema inmunológico puede mejorar. Entonces disminuye el riesgo de infecciones oportunistas. Mientras el sistema inmunológico se recupera, ciertos medicamentos pueden ayudar a prevenir la aparición de infecciones oportunistas en primer lugar.

19,20,21

#### **7.4.5 Clasificación VIH**

Un buen sistema de clasificación clínica permitirá diferenciar las etapas de la infección por VIH y facilitará el cuidado de los pacientes con guías de seguimiento y tratamiento apropiados. Se han propuesto diferentes sistemas de clasificación, como el del CDC/OMS de 1986 revisado en 1997 y basado en las manifestaciones clínicas de la infección por VIH; la clasificación del Instituto Walter Reed de Estados Unidos y las clasificaciones de la OMS de 1990 y de los CDC de 1993, que tienen en cuenta elementos clínicos y marcadores de progresión, fundamentalmente el conteo total de linfocitos CD4+. Esta clasificación es la siguiente: <sup>19,20,21</sup>

- Grupo I: Infección aguda.
- Grupo II: Infección asintomática.
- Grupo III: Linfadenopatía generalizada persistente.
- Grupo IV: Otras enfermedades:
  - Subgrupo A: Enfermedad constitucional.
  - Subgrupo B: Enfermedad neurológica.
  - Subgrupo C: Enfermedad infecciosa secundaria
- Categoría C1: Enfermedad infecciosa especificada en la definición SIDA de CDC.
- Categoría C2: Otras enfermedades infecciosas secundarias.
- Subgrupo D: Cánceres secundarios.
- Subgrupo E: Otras condiciones.

Tabla 3: Clasificación de la infección por VIH propuesta por la OMS

	1	2	3
<b>CD4</b>	Asintomáticos/ LGP	Sintomático no A no C	SIDA
<b>&gt; 500</b>	1A	2A	3A
<b>200-500</b>	1B	2B	3B
<b>&lt; 200</b>	1C	2C	3C

Fuente: CDC. 2023.

### 7.5. Capítulo V. Diagnóstico de VIH

El diagnóstico definitivo de la infección por el VIH solo puede establecerse por métodos de laboratorio, ya que en ningún caso las manifestaciones clínicas son los suficientemente específicas. Existen métodos directos que detectan al propio virus o alguno de sus componentes, como proteínas o ácidos nucleicos. También existen métodos indirectos que reconocen los anticuerpos específicos producidos por el sistema inmunitario como respuesta a la infección vírica.

La detección por métodos directos o indirectos del VIH ha permitido no solo reconocer a las personas infectadas y establecer medidas preventivas adecuadas, sino que además constituye una ayuda esencial en el seguimiento de los pacientes para conocer el pronóstico de la enfermedad y la eficacia del tratamiento utilizado.

#### 7.5.1. Pruebas de Tamizaje

Las pruebas de VIH son muy precisas, pero ninguna prueba puede detectar el virus inmediatamente después de la infección. La rapidez con la que una prueba puede detectar el VIH depende del tipo de prueba que se utilice. Hay tres tipos de pruebas de VIH: pruebas de anticuerpos, pruebas de antígenos/anticuerpos y pruebas de ácido nucleico (NAT).

Las pruebas de anticuerpos buscan anticuerpos contra el VIH en la sangre o el fluido oral de una persona. Las pruebas de anticuerpos pueden tardar de 23 a 90 días en detectar el VIH después de la exposición. La mayoría de las pruebas rápidas

y la única autoprueba de VIH aprobada por la FDA son las pruebas de anticuerpos. En general, las pruebas de anticuerpos que utilizan sangre de una vena pueden detectar el VIH antes después de la infección que las pruebas realizadas con sangre de un pinchazo en el dedo o con fluido oral. <sup>22,23,24</sup>

Las pruebas de antígenos/anticuerpos buscan tanto anticuerpos como antígenos del VIH. Los anticuerpos son producidos por el sistema inmunológico de una persona cuando está expuesta a virus como el VIH. Los antígenos son sustancias extrañas que hacen que el sistema inmunológico de una persona se active. Si una persona tiene VIH, se produce un antígeno llamado p24 antes de que se desarrollen anticuerpos. Las pruebas de antígenos/anticuerpos se recomiendan para pruebas realizadas en laboratorios y son comunes en los Estados Unidos. Una prueba de antígeno/anticuerpo realizado en un laboratorio con sangre de una vena generalmente puede detectar el VIH entre 18 y 45 días después de la exposición. También hay disponible una prueba rápida de antígenos/anticuerpos que se realiza con una punción en el dedo. Las pruebas de antígenos/anticuerpos realizados con sangre extraída de un pinchazo en el dedo pueden tardar entre 18 y 90 días después de la exposición. <sup>22,23,24</sup>

Las NAT buscan el virus real en la sangre. Esta prueba debe considerarse para personas que han tenido una exposición reciente o una posible exposición con síntomas tempranos de VIH y han dado negativo en una prueba de anticuerpos o antígeno/anticuerpos. Por lo general, una NAT puede detectar el VIH entre 10 y 33 días después de la exposición.

Una prueba inicial de VIH generalmente será una prueba de antígeno/anticuerpo o una prueba de anticuerpos. Si la prueba inicial de VIH es rápida o de auto prueba y resulta positiva, la persona debe acudir a un proveedor de atención médica para hacerse pruebas de seguimiento. Si la prueba inicial de VIH es una prueba de laboratorio y es positiva, el laboratorio generalmente realizará pruebas de seguimiento con la misma muestra de sangre que la prueba inicial. Aunque las pruebas de VIH suelen ser precisas, las pruebas de seguimiento permiten al proveedor de atención médica confirmar el resultado. <sup>22,23,24</sup>

### 7.5.2. Pruebas confirmatorias

Las técnicas confirmatorias que se utilizan más frecuentemente son el Western Blot (WB) y el inmunoblot recombinante o inmunoensayo en línea (LIA) que tienen como mínimo la misma sensibilidad que el ELISA y una especificidad superior. Ambas técnicas pueden incorporar antígenos de envoltura de VIH-2 lo que permite diagnosticar este tipo vírico. El Western Blot es una metodología en la cual las distintas proteínas víricas se separan en función de su peso molecular mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y se transfieren a una membrana de nitrocelulosa sobre la que se añade e incuba el suero del paciente, la unión antígeno-anticuerpo se detecta mediante una técnica de ELISA. <sup>25,26</sup>

Si el suero posee anticuerpos frente a una proteína se produce una banda coloreada que define la reactividad en WB. Detecta anticuerpos frente a las glicoproteínas de envoltura gp160, gp120 y gp41, las codificadas por el gen gag p55, p24 y p17 y las proteínas enzimáticas p66, p51 y p311. Existen casas comerciales que incluyen al menos una proteína del gen env de VIH-2 lo que permite identificar las infecciones producidas por dicho tipo vírico. En el momento actual esta metodología se ha semiautomatizado lo que facilita su realización, pero los resultados pueden ser subjetivos, ya que lectura se basa en la observación de la presencia de bandas coloreadas que corresponden a las distintas proteínas víricas. <sup>25,26</sup>

El inmunoblot o inmunoelectrotransferencia es una prueba útil en la identificación de anticuerpos contra el VIH; consiste en la separación de los antígenos virales por electroforesis en geles de poliacrilamida, luego transferidos a una membrana de nitrocelulosa, que será expuesto posteriormente con los anticuerpos del suero o plasma problema y al entrar en contacto con una antiinmunoglobulina marcada con una enzima, reaccionarán inmunológicamente dando lugar a un patrón de bandas, las cuales serán interpretadas bajo alguno de los criterios descritos por los organismos internacionales. <sup>25,26</sup>

### **7.5.3. Pruebas de detección viral**

Las personas que han tenido una carga viral indetectable durante al menos 6 meses no pueden transmitir el VIH por contacto sexual. La carga viral es la cantidad de VIH en la sangre de una persona. Cuando una persona contrae el VIH, el virus se replica en su sangre. Cuantas más copias del virus haya, mayor será la carga viral de una persona. Si la sangre contiene una gran cantidad de copias del VIH, sugiere que otros fluidos corporales, como el fluido vaginal y el semen, también contienen una gran cantidad. La carga viral del VIH se mide en copias por mililitro de sangre (copias/ml). Pueden utilizar esta medición para verificar el estado del VIH después del diagnóstico y luego monitorear el progreso de los tratamientos contra el VIH.<sup>26</sup>

Un recuento de CD4 es un análisis de sangre para comprobar la cantidad de células CD4 en el cuerpo. Las células CD4 son un tipo de glóbulo blanco. Desempeñan un papel clave en el sistema inmunológico. Alertan a otras células inmunitarias sobre la presencia de infecciones como bacterias y otros virus en el cuerpo. Las células CD4 también son un subconjunto de células inmunitarias llamadas células T. Cuando una persona vive con VIH, el virus ataca las células CD4 en su sangre. Este proceso daña las células CD4 y provoca una disminución de su número en el organismo, lo que dificulta la lucha contra las infecciones. El control de las células CD4 es importante para las personas que reciben tratamiento contra el VIH.<sup>26</sup>

Los recuentos de CD4 varían ampliamente. Para muchas personas, sin embargo, cuanto más alto sea el recuento de CD4 cuando reciben el diagnóstico y comienzan el tratamiento, más rápidamente verán que aumenta como resultado de la terapia. Ésta es una de las razones por las que un diagnóstico precoz es esencial. Los recuentos de CD4 muestran la solidez del sistema inmunológico. Un sistema inmunológico sano normalmente tiene un recuento de CD4 que oscila entre 500 y 1600 células/mm<sup>3</sup>. Cuando un recuento de CD4 es inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>, una persona recibirá un diagnóstico de SIDA.

El SIDA es una afección separada que puede desarrollarse en una persona con VIH. También se le llama etapa 3 del VIH. En esta etapa, el sistema inmunológico del cuerpo está débil debido a la baja cantidad de células CD4 disponibles para combatir las enfermedades, y el riesgo de infección de la persona es muy alto. El tratamiento antirretroviral suprime el virus y da a las células CD4 la oportunidad de recuperarse. A medida que una persona recibe tratamiento, puede esperar que aumenten los niveles de CD4. Durante el primer año de tratamiento antirretroviral, normalmente se puede esperar que el recuento de CD4 de una persona aumente entre 50 y 150 células/mm<sup>3</sup>. Después de eso, habrá aumentos anuales más lentos.<sup>26</sup>

Tabla 4: Rangos de recuentos de CD4

Recuento de CD4	Significado
500-1,600 cel/mm <sup>3</sup>	La mayoría de las personas sin VIH tienen este nivel.
250-500 cel/ mm <sup>3</sup>	El sistema inmunológico está comprometido y una de las razones podría ser el VIH.
<200 cel/ mm <sup>3</sup>	Un médico diagnosticará el SIDA.

Fuente: Murphy, M. 2021.

#### 7.5.4. Estadios de Fiebig de la infección aguda de VIH

Las distintas etapas de la infección se clasifican en etapas de Fiebig. La primoinfección abarca las primeras 12 semanas, en las que se completa la seroconversión. Durante la fase aguda, se produce una replicación viral masiva en las células CD4+. En fase crónica el desarrollo de una respuesta inmunitaria específica logra una disminución de la carga viral (CV) hasta alcanzar un valor estable, denominado “set point”, cuya magnitud determina la progresión a fase SIDA. La fase SIDA se caracteriza por enfermedades oportunistas gracias a la disminución de la cantidad y la calidad de las células CD4+. <sup>27</sup>

Aunque la respuesta inmunitaria limita la tasa de replicación viral, no alcanza una inmunidad esterilizante, con un impacto negativo en el sistema inmunitario, originando una activación crónica resultando en inflamación inespecífica y

translocación bacteriana. Las etapas de Fiebig clasifican a las distintas etapas de la infección, empezando en la fase de eclipse (desde el día 0 hasta el 10), pasando posteriormente a Fiebig I (días 10-15), Fiebig II (días 15-20), Fiebig III (días 20-25), Fiebig IV (días 25-30), Fiebig V (días 30-100 aproximadamente) y, por último, Fiebig VI (fase crónica temprana).<sup>27</sup>

Tabla 5: Estadios de Fiebig

<b>Estadio</b>	<b>Estado definitorio y/o marcador</b>	<b>Fase individual (Media-rango-días)</b>	<b>Periodo cumulativo (días)</b>
<b>Eclipse</b>	-----	10 (7-21)	10 (7-21)
<b>I</b>	ARN viral positivo	7 (5-10)	17 (13-28)
<b>II</b>	Antígeno p24 positivo	5 (4-8)	22 (18-34)
<b>III</b>	ELISA positivo	3 (2-5)	25 (22-37)
<b>IV</b>	Western blot positivo o negativo	6 (4-8)	31 (27-43)
<b>V</b>	Western blot positivo, antígeno p31 negativo	70 (40-122)	101 (71-154)
<b>VI</b>	Western blot positivo, antígeno p31 positivo.	abierto	-----

Fuente: Machado, T. 2021.

## 7.6 Capítulo VI. Tratamiento de VIH

La terapia antirretroviral (TAR) es el tratamiento de las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con fármacos anti-VIH. El tratamiento consiste en una combinación de fármacos (comúnmente llamada "terapia antirretroviral de gran actividad" o TARGA) que suprime la replicación del VIH. Se utiliza una combinación de fármacos para aumentar la potencia y reducir la probabilidad de desarrollar resistencia. La TAR reduce la mortalidad y morbilidad entre las personas infectadas por el VIH, y mejora su calidad de vida. Los beneficios de la TAR también incluyen la prevención de la transmisión del VIH mediante la supresión de la replicación del virus en personas que viven con el VIH. Este beneficio de la TAR es también definido por la expresión "indetectable igual a intransmisible".<sup>28,29</sup>

### 7.6.1 Inicio de TAR

A toda persona diagnosticada con la infección del VIH se le debe ofrecer y promover el inicio del TAR. Consideraciones para iniciar el TAR:

- Informar a las personas que comienzan el tratamiento y a sus cuidadores/ras que el esquema de inicio de TAR es el que ofrece la mejor oportunidad de una supresión virológica efectiva y de recuperar la función inmunitaria por lo que es indispensable tomar toda la medicación según se ha prescrito para lograr los beneficios clínicos.
- El personal debe ofertar el TAR a todas las personas con VIH, con información sobre los beneficios del tratamiento precoz, la necesidad de adoptar un compromiso de por vida, los riesgos de retrasar el tratamiento y el apoyo disponible para la adherencia.
- Buscar el apoyo familiar, comunitario y de pares que pueda ayudar a la persona a prepararse y tomar la decisión de comenzar el tratamiento.
- Explicar a las personas que muchos de los efectos adversos que provocan los ARV son pasajeros, se pueden tratar y que muchos de ellos que provocan estas reacciones se pueden reemplazar.
- Implementar intervenciones psicosociales para superar barreras que interfieren en el inicio y adherencia del TAR.
- Informar los beneficios de indetectable es igual a intransmisible, y la posibilidad de tener relaciones sexuales sin uso de condón para parejas estables una vez que se alcanza la indetectabilidad.
- Brindar información sobre las interacciones de los medicamentos ARV con alimentos, según como se describe a continuación:

Tabla 6. Interacciones de medicamentos ARV con alimentos

<b>Tomar con o inmediatamente después de la comida</b>	Tenofovir, disoproxil, etravirina, rilpivirine, dolutegravir, elvitegravir, atazanavir, darunavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir.
<b>Tomar con el estómago vacío</b>	Didanosina, zalcitabina, zidovudina, efavirenz, amprenavir, fosamprenavir e indinavir.
Los medicamentos antirretrovirales no mencionados se pueden administrar independientemente de los alimentos.	

Fuente: Manual de atención integral a personas adultas y adolescentes con el virus de la inmunodeficiencia humana, 2023

El propósito del TAR es lograr y mantener la supresión viral, con el objetivo de:

- Mejorar la calidad de vida
- minimizar el desarrollo de resistencia al tratamiento
- Disminuir las infecciones oportunistas y otras condiciones relacionadas con el VIH
- Reducir la capacidad de transmisión del VIH a otras personas
- Disminuir la morbilidad y mortalidad por VIH/sida.

### 7.6.2 Criterios de elegibilidad para inicio de TAR

- Todas las personas con VIH son elegibles para comenzar el TAR independientemente de la edad, el recuento de células CD4 y el estadio clínico.
- Todas las personas, deben ser evaluadas cuidadosamente para detectar IO que puedan requerir el aplazamiento del TAR.
- Para todas las personas sin contraindicaciones el TAR debe iniciarse dentro de los primeros 7 días y, si es posible, el mismo día dependiendo de la capacidad instalada del establecimiento de salud.
- Las embarazadas, lactantes y las personas con enfermedad avanzada por el VIH deben tener prioridad para el inicio rápido del TAR.
- Las únicas razones para demorar el inicio del tratamiento son la criptococosis meníngea, la TB meníngea y la histoplasmosis diseminada con compromiso

del SNC, en las cuales se recomienda aplazar el tratamiento después de haber iniciado el tratamiento de la enfermedad oportunista.

- El tratamiento se debe comenzar con base en la decisión consciente de iniciar el TAR por parte de la persona o su cuidador/a.

### 7.6.3 Esquemas terapéuticos para inicio del TAR

Los medicamentos antirretrovirales actualmente disponibles se dividen en familias, que intervienen en diferentes momentos de la replicación natural del VIH:

- Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)
- Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)
- Inhibidores de la proteasa (IP)
- Inhibidores de la Integrasa (II)
- Inhibidores de la fusión (IF)
- Inhibidores del correceptor CCR5

El principal régimen para el inicio de TAR es el dolutegravir (DTG) en combinación con inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI), el cual puede ser utilizado por todas las personas con VIH, incluyendo embarazadas, adolescentes y mujeres con potencial reproductivo y personas coinfectadas con TB. <sup>45</sup>

Tabla 7 Esquemas de TAR de primera línea preferidos y alternativos para personas adultas y adolescentes.

Régimen de primera línea preferido	Régimen alternativo
TDF 300 mg + Lamivudina (3TC) 300 mg + Dolutegravir (DTG) 50 mg una vez al día  <b>Nota:</b> Utilizar combinación de Dosis Fija <b>TLD:</b> TDF + 3TC + DTG una vez al día	Tenofovir alafenamida (TAF) / 3TC (FTC) / DTG
	Abacavir (ABC) 300 mg + DTG 50 mg + 3TC 150 mg
	*TDF 300 mg + Emtricitabina (FTC) 200 mg + *Atazanavir (ATV) /ritonavir en dosis bajas (/r)
	En caso que no se pueda utilizar ninguno de los esquemas alternativos anteriores referir a Mesa Técnica ARV

Fuente: Organización Mundial de la Salud, 2021

Tabla 8 Regímenes iniciales recomendados para la mayoría de las personas con VIH

- DTG plus (TAF or TDF) plus (FTC or 3TC) (AI)
- DTG/3TC (AI), excepto para personas con ARN del VIH >500.000 copias/mL, coinfección por VHB o en quienes el TAR debe iniciarse antes de que estén disponibles los resultados de las pruebas de resistencia genotípica del VIH para la transcriptasa inversa o las pruebas del VHB.

Calificación de recomendaciones: A = Fuerte; B = Moderado; C = Débil  
Calificación de la evidencia: I = Datos de ensayos controlados aleatorios; II = Datos de ensayos no aleatorios bien diseñados, estudios de cohortes observacionales con resultados clínicos a largo plazo, estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia relativa o comparaciones de regímenes de estudios de cambio aleatorios; III = Opinión de expertos

Fuente: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV, 2024

### 7.6.1. Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ITIAN)

Se excretan principalmente por vía renal, en muchos casos no sólo por filtración glomerular, sino también por secreción tubular. El ajuste de dosis es especialmente importante en los fármacos en los que la sobredosificación conllevaría un aumento en el riesgo de toxicidad renal, como es el caso de TDF, o en los que con más frecuencia producen toxicidad mitocondrial, sobre todo d4T y ddI, que hoy en día prácticamente no se usan. Se ha constatado que existe un mayor riesgo de desarrollar acidosis láctica en pacientes con insuficiencia renal.<sup>44</sup>

#### 7.6.1.1 Estructura química

EL AZT, ddC y d4T son 2'-3' dideoxynucleósidos pirimidínicos, el ddI es un 2'-3' dideoxynucleósido purínico, el 3TC es un enantiómero negativo (cis) de la 2'-deoxi-3'-tiacitidina y el abacavir es un análogo nucleósido de estructura carbocíclica. Todos ellos necesitan para su activación sufrir tres fosforilaciones mediadas enzimáticamente por cinasas intracelulares.

#### 7.6.1.2 Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de los análogos nucleosídicos inhibidores de la TI es doble: por un lado, inhiben la TI viral de forma competitiva al unirse a la enzima de

una forma más natural que los sustratos nucleósidos naturales y, por otro lado, actúan finalizando la síntesis de la cadena de ADN proviral.<sup>28,29</sup>

### **7.6.1.3 Farmacocinética**

Los análogos de los nucleósidos se pueden administrar con alimentos salvo el ddl que debe administrarse en ayunas. Los análogos de nucleósidos presentan una vida media plasmática corta; sin embargo, su vida media intracelular es más prolongada, especialmente en el caso de ddl y 3TC. Ddl y d4T se metabolizan, en parte, en el hígado, al igual que AZT y ABC, que sufren glucuronidación hepática, mientras que ddC y 3TC se eliminan en un elevado porcentaje inalterados por vía renal.<sup>28,29</sup>

### **7.6.1.4 Resistencias**

La rápida aparición de resistencia que se genera frente al 3TC unas 12 semanas contrasta con el tiempo más prolongado que requieren el resto de análogos para que se generen cepas resistentes a los mismos entre 6 y 12 meses. Aunque existen con frecuencia patrones de resistencia cruzada entre los distintos análogos nucleósidos, las mutaciones principales que se asocian a resistencias son diferentes: AZT, ddl, ddC, 3TC, d4T, ABC. Hay que destacar los siguientes aspectos: la mutación 184 revierte la resistencia frente al AZT por las mutaciones 215 y 41; la mutación 75 confiere resistencia frente al d4T *in vitro*, aunque su significado clínico es desconocido.

Múltiples mutaciones frente al AZT se asocian a resistencia frente al d4T; las mutaciones E44D y V118I parecen conferir una disminución moderada (en torno a 10 veces) de la sensibilidad a la lamivudina; la mutación 184 parece estar asociada a una disminución del fitness viral, a un aumento en la fidelidad de la TI viral y a una pirofosforilasa defectiva (revierte la resistencia a AZT); están apareciendo más frecuentemente mutaciones que confieren resistencia múltiple a los análogos de nucleósidos, como la 151 y la inserción de una cadena de 6 pares de bases entre los codones 69 y 70.<sup>28,29</sup>

### **7.6.1.5 Efectos secundarios**

Los principales efectos secundarios a los análogos nucleósidos según los diferentes fármacos son: AZT (mielotoxicidad-anemia-neutropenia, que ocurren a dosis elevadas, el doble de las actualmente utilizadas, por lo que no se observan con tanta frecuencia como antes, cefalea, astenia o intolerancia gastrointestinal), ddl (pancreatitis, intolerancia gastrointestinal, neuropatía periférica, diarrea), ddC (polineuropatía periférica, estomatitis) d4T (neuropatía periférica), 3TC (escasa toxicidad), ABC (hipersensibilidad en el 3% de los pacientes). El cuadro de hipersensibilidad producido por ABC, que se caracteriza por un exantema cutáneo, fiebre y afección del estado general; aunque raro -aparece en sólo un 2-3% de los casos-, en caso de padecerlo obliga a suspender de forma definitiva.<sup>28,29</sup>

La información disponible sobre la seguridad y la eficacia de TDF en pacientes con función renal alterada es limitada. En general no se recomienda su uso en pacientes con Clcr <50 ml/min, excepto cuando no existan otras alternativas. No pueden darse recomendaciones de dosis para pacientes que no están en hemodiálisis con aclaramiento de creatinina < 10 ml/min o que reciben diálisis peritoneal. En todo caso, en aquellos pacientes en los que el deterioro de la función renal esté directamente relacionado con el TDF o se trate de un trastorno agudo, no se recomienda usar este fármaco.

TAF, profármaco de tenofovir, se elimina mínimamente por la orina y tiene un perfil renal y óseo más favorable que TDF. Recientemente, se está implicando también al grupo de los análogos de nucleósidos con un fenómeno de alteración en la distribución de la grasa del organismo conocido como lipodistrofia (este monográfico tiene un capítulo dedicado especialmente a este tema).<sup>44</sup> (anexo 12.1)

### **7.6.1.6 Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas**

El ddl, en su formulación de comprimidos tamponados, presenta interacciones en la absorción con diferentes fármacos, especialmente quinolonas (ciprofloxacino, ofloxacino), otros antirretrovirales (indinavir, delavirdina), tuberculostáticos (etambutol, isoniacida, rifampicina), antifúngicos (itraconazol, ketoconazol) y tetraciclinas. Se recomienda administrar estos fármacos 2 h antes

del ddl. La nueva formulación en cápsulas entéricas no es de esperar que presente este tipo de interacciones. Como ya se ha comentado anteriormente, algunas asociaciones de análogos, como d4T + AZT o ddC + 3TC, están contraindicadas por antagonismo en la activación intracelular.<sup>28,29</sup>

Otras asociaciones están contraindicadas por el incremento del riesgo de toxicidad, como ddl + ddC o ddC con disulfiram, metronidazol, pentamidina intravenosa y vincristina por el aumento del riesgo de neuropatía periférica. Al asociar 3TC con cotrimoxazol a altas dosis puede reducirse la eliminación de 3TC, ya que ambos fármacos se eliminan por vía renal y, por ello, debe evitarse esta combinación. No hay problema si el cotrimoxazol se administra a dosis profilácticas. En general, las interacciones de los análogos con metadona son poco relevantes, a excepción del ddl que puede requerir un aumento de la dosis.<sup>28,29</sup>

#### **7.6.2. Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (ITINN)**

Se metabolizan por vía hepática y la excreción por vía renal es mínima. NVP se une a proteínas en un 60%; este porcentaje es mayor para EFV, que alcanzan el 99%. NVP, con <3% de excreción urinaria, no precisa ajuste de dosis en los pacientes con ERC. En los pacientes en hemodiálisis puede existir cierta eliminación del fármaco durante el procedimiento (mínima), por lo que se recomienda que el día de la diálisis la dosis correspondiente de NVP se administre después de haber finalizado la diálisis.<sup>44</sup>

Actúan inhibiendo la enzima transcriptasa inversa. No necesitan ser fosforilados para su activación y no se incorporan a la cadena de ADN en formación, sino que actúan por unión no competitiva en un lugar cercano al centro catalítico de la enzima. Son estructuralmente distintos entre sí. Como ventaja presentan un índice terapéutico amplio, alcanzándose niveles plasmáticos muy superiores a la concentración inhibitoria del virus, pero por debajo de niveles tóxicos. La rápida aparición de resistencias es una de sus limitaciones.<sup>28,29</sup>

### **7.6.2.1 Nevirapina**

Es derivado de la dipiridodiazepinona. Inhibe la TI del VIH-1, pero no actúa sobre el VIH-2. Se une al enzima en los residuos de tirosina en las posiciones 181 y 188 de la subunidad p66 de la transcriptasa, alterando el sitio catalítico situado en la proximidad e impidiendo la actividad ARN/ ADN- polimerasa ARN- dependiente, enlentece la reacción catalítica necesaria para la función de la enzima. Esto explica la acción sinérgica con los análogos de nucleósidos. Presenta una alta biodisponibilidad oral (> 90%), que no se ve alterada por comidas. Una vida media de 24 horas, lo que permite una o dos administraciones diarias. <sup>28,29</sup>

La dosis es 200 mg cada 12 horas. Su carácter lipofílico favorece una amplia distribución, atravesando la barrera placentaria y hematoencefálica (45% de los niveles plasmáticos). Ha demostrado eficacia en la transmisión materno- fetal. Su metabolismo es hepático, a través del citocromo P450. Sufre un proceso de autoinducción metabólica, proceso que se estabiliza en dos semanas. Como efectos adversos característicos presenta el exantema y la hipertransaminasemia generalmente leves. La incidencia de exantema con la dosis de 400 mg es cercana al 50 %, y alrededor de 10-30 % con la dosis inicial de 200 mg/día durante los primeros 14 días, por ello se recomienda escalonar la dosis. <sup>28,29</sup>

### **7.6.2.2 Efavirenz**

Previamente conocido como DMP-266. Inhibe de forma no competitiva la transcriptasa inversa al unirse al bolsillo cercano al sitio catalítico de la enzima. En principio no presenta restricciones alimentarias, pero una comida rica en grasas aumenta su biodisponibilidad. La recomendación de administrarla con el estómago vacío, porque la comida aumenta la absorción de efavirenz, puede ser importante en caso de pacientes con toxicidad neurológica, especialmente al inicio del tratamiento. Alcanza su concentración máxima a las 5 horas de la toma. Se une a proteínas plasmáticas en un porcentaje alto (>99%), limitando su distribución a distintos compartimentos (en LCR se alcanzan niveles del 1%). <sup>28,29</sup>

Es metabolizado por el sistema citocromo P450 (isoenzimas CYP3A4 y CYP2B6) y es inductor enzimático. Produce autoinducción enzimática que disminuye la vida media hasta alcanzar unos niveles de 6-10 horas. Los metabolitos se eliminan por orina y heces. Su efecto adverso más característico es la toxicidad neurológica, normalmente transitoria, pero que puede obligar a suspender el tratamiento en menos del 3% de los pacientes. La posología habitual es de 600 mg en una toma diaria, normalmente nocturna para minimizar la toxicidad neurológica.

### **7.6.2.3 Delavirdina**

Aprobado por la FDA para el tratamiento del VIH, pero no está disponible en España. Su biodisponibilidad es del 85% por vía oral, presenta una vida media de 6 horas y se une mucho a las proteínas plasmáticas (98 %), con lo que los niveles alcanzados en LCR son muy bajos (0,8 %). Se metaboliza por el citocromo P450, es inhibidor de la isoenzima CYP3A4. La posología es de 600 mg cada 12 horas.<sup>28,29</sup>

### **7.6.3. Inhibidores de la proteasa**

Los IPs se metabolizan fundamentalmente en el hígado. La excreción urinaria supone alrededor de un 10% para IDV y  $\leq 7,5\%$  para el resto. Ninguno de los IPs actualmente disponibles precisa ajuste de dosis en pacientes con ERC. La mayoría de los IPs tienen volúmenes de distribución amplios y se unen en gran medida a las proteínas plasmáticas (IDV ~ 60% y resto de IPs de un 90% a >98%).<sup>44</sup>

#### **7.6.3.1 Estructura química**

Los IP disponibles en la actualidad son todas moléculas complejas de tipo peptidomimético que tienen selectividad frente a la proteinasa del VIH-1 y el VIH-2.

#### **7.6.3.2 Mecanismo de acción**

Los IP actúan inhibiendo la proteasa viral, enzima que cataliza la escisión de las poliproteínas gag y gag-pol en proteínas estructurales clave y enzimas de replicación del VIH necesarias para la maduración y la proliferación viral.

### **7.6.3.3 Farmacocinética**

Los IP presentan una farmacocinética poco favorable, en general, con una baja biodisponibilidad (especialmente saquinavir) y una corta vida media, aunque con una gran potencia intrínseca. Para una óptima absorción, ritonavir y especialmente saquinavir y nelfinavir deben administrarse junto con alimentos, mientras que indinavir se absorbe mejor con el estómago vacío (1 h antes o 2 h después de las comidas). En caso de intolerancia digestiva, indinavir puede tomarse con leche desnatada, zumos, café, té o comida ligera en grasas (tostadas con mermelada, cereales, azúcar); y cuando se utiliza asociado a ritonavir, indinavir puede ser administrado junto con una comida habitual.

Todos los IP se metabolizan a través del hígado y principalmente a través de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450, vía que comparten con otros fármacos con los que pueden interactuar de forma notable, lo que puede obligar a modificaciones importantes en las posologías.<sup>28,29</sup>

### **7.6.3.4 Resistencias**

Los IP presentan una barrera genética elevada para el desarrollo de resistencias, es necesario la acumulación de múltiples mutaciones para que se genere un alto nivel de resistencia fenotípica. Las mutaciones que se desarrollan frente a cada uno de los IP pueden ser primarias o secundarias; las primarias se caracterizan por aparecer en primer lugar y por disminuir la capacidad de unión del fármaco a su enzima diana; las secundarias o accesorias no modifican la sensibilidad, pero sí el fitness viral. El grado de resistencia al fármaco suele ser directamente proporcional al número de mutaciones, las mutaciones primarias relacionadas con los distintos IP son: IDV, SQV, RTV, NFV y APV.

La presencia de mutaciones primarias confiere resistencia cruzada entre los IP que las comparten, aunque la existencia de dos o más mutaciones clave o primarias confiere un alto nivel de resistencia cruzada a todos los IP. Amprenavir es el único que no comparte mutaciones, excepto con ritonavir en caso de virus multiresistentes.<sup>28,29</sup>

### **7.6.3.5 Efectos secundarios**

Los IP son, en general, un grupo de fármacos relativamente mal tolerados por vía oral. Todos ellos se asocian a efectos secundarios de aparición a corto, medio y largo plazo. Entre los efectos secundarios a corto plazo destacan la nefrolitiasis y la intolerancia gastrointestinal con el IDV, la diarrea con el NFV y la intolerancia gastrointestinal con RTV. Los trastornos metabólicos, así como un fenómeno de redistribución anómala de la grasa del organismo conocido como lipodistrofia, son efectos secundarios que aparecen, a medio y largo plazo, asociados con frecuencia a los IP. <sup>28,29</sup>

De entre los trastornos metabólicos, hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia y, en menor medida, la hiperglucemia son los más frecuentes. La lipodistrofia asociada a los IP se caracteriza por una lipoatrofia periférica (con pérdida de grasa subcutánea en las piernas, los brazos y los glúteos y facial -bolsa de Bichat-), que se acompaña de una obesidad central (con acumulación de grasa en el abdomen, los senos y el cuello), a diferencia de la lipodistrofia asociada a los análogos de los nucleósidos que se presenta de forma más característica como una lipoatrofia generalizada. <sup>28,29</sup> (anexo 12.1)

### **7.6.3.6 Interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas**

En general, los IP actúan como inhibidores del metabolismo de otros fármacos, aumentando sus concentraciones plasmáticas y su toxicidad: por ello, al igual que ocurría con delavirdina o efavirenz, está contraindicada su asociación con algunos antihistamínicos H1 (terfenadina, astemizol), benzodiazepinas (midazolam, triazolam), derivados de la ergotamina, pimozida, cisaprida y estatinas (a excepción de pravastatina). Ritonavir y nelfinavir en algunas ocasiones también pueden aumentar el metabolismo (p. ej., la glucuronidación). La isoenzima del citocromo P450 que más inhiben los IP es la CYP3A4, y ritonavir es el que presenta un efecto inhibitor más potente (seguido de indinavir, amprenavir, nelfinavir, delavirdina y saquinavir), por lo que es el que tiene un mayor riesgo de interacción. <sup>28,29</sup>

Sin embargo, no siempre las interacciones tienen un efecto perjudicial; en este sentido, la importante acción inhibitoria de RTV sobre la isoenzima CYP3A4 va

a permitir, al emplearlo conjuntamente con otros IP, la administración de dosis más reducidas y espaciadas de éstos (IDV 800 mg + RTV 100 mg BID; IDV 400 mg + RTV 400 mg BID; SQV-CGD 400 mg + RTV 400 mg BID). El empleo de RTV a dosis bajas (100-200 mg en la llamada «babydose») permite disminuir el número de comprimidos y ampliar el intervalo posológico de otros IP, como IDV o SQV. Los IP presentan interacciones importantes entre sí que obligan a ajustar la dosis cuando se combinan entre ellos.<sup>28,29</sup>

En pacientes con tuberculosis en tratamiento con IP, rifampicina puede administrarse solamente si reciben ritonavir (solo o asociado a saquinavir). Rifabutina puede combinarse con cualquiera de los IP, a excepción de saquinavir en cápsulas de gelatina dura (que sólo se asociará a rifabutina combinado con ritonavir). Debido al efecto inhibidor de los IP, la dosis de rifabutina deberá reducirse a 150 mg al día, y en las combinaciones que contengan ritonavir, solamente se administrará rifabutina, 150 mg 2-3 veces por semana. Debido al efecto inductor de rifabutina deberán aumentarse las dosis de indinavir y nelfinavir a 1.000 mg/8 h.<sup>28,29</sup>

Respecto a las interacciones con los no nucleósidos, como ya se ha comentado anteriormente, debe valorarse el aumento de la dosis de indinavir a 1.000 mg/8 h con nevirapina y efavirenz, mientras que con delavirdina se reducirá la dosis de indinavir a 600 mg/8 h. Ritonavir y nelfinavir se pueden asociar a todos los no nucleósidos, aunque en el caso de delavirdina no hay datos sobre ajuste de la dosis (tabla 4). Saquinavir solamente puede asociarse a nevirapina o efavirenz combinándolo con ritonavir (de otro modo no alcanzaría valores plasmáticos suficientes). Amprenavir puede asociarse a efavirenz ajustando la dosis.<sup>28,29</sup>

Los pacientes en pauta de deshabituación con metadona pueden requerir un aumento de dosis de metadona con ritonavir. Con nelfinavir, a pesar de que en algunas personas pueden reducirse las concentraciones de metadona a la mitad, no parece que se requieran grandes ajustes en la dosis, al igual que ocurre con indinavir, saquinavir y amprenavir. No hay datos sobre amprenavir. Se recomienda mucha precaución al administrar IP a pacientes en tratamiento anticoagulante ya que, aunque por su efecto inhibidor del metabolismo sería de esperar un aumento

del efecto anticoagulante, existen casos descritos de reducción del efecto anticoagulante con requerimiento de aumento de la dosis de acenocumarol y warfarina al asociarlos a RTV, IDV o NFV.<sup>28,29</sup>

Se debe monitorizar estrictamente el tiempo de protrombina, sobre todo al iniciar o suspender un tratamiento con IP. Se recomienda también mucha precaución con otros fármacos de estrecho margen terapéutico y, en general, con todos los que sufran un elevado metabolismo hepático, como por ejemplo sildenafilo (Viagra®).

#### **7.6.4. Inhibidores de fusión**

Enfuvirtida (T-20), el único inhibidor de la fusión (IF) disponible actualmente, se une fuertemente a proteínas ( $\cong 92\%$ ). En los estudios realizados en pacientes con ERC se ha observado que el aclaramiento no está alterado y que no es necesario realizar ajuste de dosis; además no es probable que se aclare a través de la diálisis.<sup>44</sup>

##### **7.6.4.1 Enfuvirtida (T-20)**

Actualmente está en fase III. Se une a gp41 y bloquean la entrada del VIH en las células diana. Es un péptido de 36 aminoácidos, que corresponden exactamente a la secuencia HR-2 de la proteína de cubierta gp41. Para una fusión adecuada las regiones HR-1 y HR-2 de la gp41 deben formar una estructura de bucle; T-20 se une a HR-1 cerca del dominio de fusión, impidiendo la interacción con HR-2 y evitando la fusión entre las membranas del VIH y de la célula. Por tratarse de un péptido se administra por vía parenteral; debido a que tiene una semivida corta se debe administrar dos veces al día de forma subcutánea. La dosis habitual es de 100 mg dos veces al día.

La reacción adversa más importante es la reacción en el lugar de inyección, que es leve en la mayoría de los casos, pero ocurre en la mayoría de pacientes. Normalmente aparece pequeños nódulos subcutáneos, también infección o abscesos en el lugar de inyección. Otras reacciones frecuentes son dolor de cabeza, fiebre y astenia. El fármaco es activo frente a cepas resistentes a fármacos

disponibles. El desarrollo de resistencias está asociado a mutaciones en gp41. Distintos estudios muestran la posibilidad de sinergia del T-20 con otros inhibidores de entrada. <sup>28,29</sup> (anexo 12.1)

### **7.6.5. Inhibidores de la integrasa**

La integrasa actúa a tres niveles en el ciclo: ensamblaje, procesamiento, y transferencia de strand. La integrasa es necesaria para el mantenimiento del genoma viral y la célula infectada, y para la expresión de los genes virales de forma eficiente. Los diketoácidos afectan un paso específico de la integración, pero no son muy potentes y presentan una farmacocinética no favorable. <sup>28,29</sup>

La vía principal de metabolización es la hepática a través de la glucuronización, por la UDP-glucuroniltransferasa; por este motivo se esperan pocas interacciones con los fármacos metabolizados a través del sistema del citocromo P-450. No se han encontrado diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes con ERC y los sujetos sanos. No es necesario por tanto realizar ningún ajuste de dosis. Al no conocerse en qué medida se dializa, se recomienda administrar la dosis después de la diálisis. <sup>44</sup> (anexo 12.1)

### **7.6.6. Inhibidores de receptor CCR5**

Maraviroc está indicado en el tratamiento de la infección por el VIH-1 con tropismo CCR5 detectable mediante test tropismo validado y en combinación con otros fármacos ARV. La dosis indicada en el adulto es de 150mg, 300mg o 600mg dos veces al día, dependiendo de las interacciones con la terapia antirretroviral y con otros medicamentos.

Maraviroc sufre fundamentalmente metabolismo hepático a través del CYP3A4. Solo un 25% de su excreción se realiza por la orina. Aunque no existen datos sobre el comportamiento del fármaco en pacientes con distintos grados de ERC, se han realizado estudios de simulación y en la actualidad sólo se recomienda un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal que están recibiendo inhibidores potentes del CYP3A4, como los IPs. <sup>44</sup>

El perfil de resistencias de MVC es completamente diferente al de los otros ARV. Hasta el momento se han descrito dos mecanismos principales de resistencia. El primero y más frecuente es la emergencia de virus con tropismo X4 preexistentes como población minoritaria al inicio del tratamiento. El segundo mecanismo resulta de la selección de mutaciones en diferentes regiones de la envoltura (gp 120) que impiden la interacción entre el virus y el receptor CCR5

En estudios iniciales se observó prolongación de intervalo QT a dosis altas con SCH-C en voluntarios sanos. por su toxicidad cardiaca, se recomienda una estrecha monitorización cardiaca.<sup>28,29</sup> (anexo 12.1)

Tabla 9: Resumen de ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal.

Familia	Fármacos	Dosis habitual	Dosis en IRC o ERT, según C1cr (ml/min)		En hemodiálisis	Diálisis peritoneal
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/ nucleótido	Abacavir (ABC)	300 mg/12h 600 mg/24h	No requiere ajuste		No requiere ajuste	Sin datos: usar con precaución
	Didanosina, cápsulas entéricas (ddl)	<b>Peso ≥ 60 kg</b> 400 mg/24h	≥ 60 30-59 10-29 <10	No requiere ajuste 200 mg/24h 125 mg/24h 100 mg/24h (Emplear solución pediátrica)	100 mg/24h Los días de HD administrar post-HD	100 mg/24h
		<b>Peso &lt; 60 kg</b> 250 mg/24h	≥ 60 30-59 10-29 <10	No requiere ajuste 150 mg/24h 100 mg/24h 75 mg/24h (Emplear solución pediátrica).	75 mg/24h (Emplear solución pediátrica) Los días de HD administrar post-HD	75 mg/24h (Emplear solución pediátrica)
	Emtricitabina (FTC)	200 mg/24h (cápsulas)	En cápsulas: ≥ 30 15-29 <15	No requiere ajuste 200 mg/72h 200 mg/96h	En cápsulas: 200 mg/96h En solución: 60 mg/24h (6 ml)	Sin datos: usar con precaución
		240 mg/24h (solución oral, 10 mg/ml)	En solución: ≥ 30 15-29 <15	No requiere ajuste (24 ml) 80 mg/24h (8 ml) 60 mg/24h (6 ml)	Los días de HD administrar post-HD	
	Estavudina (d4T)	<b>Peso ≥ 60 kg:</b> 40 mg/12h	≥ 50 26-49 ≤ 25	No requiere ajuste 20 mg/12h 20 mg/24 h	20 mg/24 h Los días de HD administrar post-HD	Sin datos: usar con precaución
		<b>Peso &lt; 60 kg:</b> 30 mg/12h	≥ 50 26-49 ≤ 25	No requiere ajuste 15 mg/12 h 15 mg/24 h	15 mg/24 h Los días de HD administrar post-HD	Sin datos: usar con precaución
Lamivudina (3TC)	150 mg/12h 300 mg/24h	≥ 50 30-49 15-29 5-14 <5	No requiere ajuste 150 mg/24 h 100 mg/24 h (1ª dosis 150 mg) 50 mg/24 h (1ª dosis 150 mg) 25 mg/24 h (1ª dosis 50 mg)	25 mg/24 h (1ª dosis 50 mg) Los días de HD administrar post-HD	25 mg/24 h (1ª dosis 50 mg)	
Zidovudina (AZT)	300 mg/12h	≥ 50 <10-49	No requiere ajuste 250-300 mg/12h 300 mg/24h	300 mg/24h Se recomienda administrar la dosis diaria post-HD	300 mg/24h	

Fuente: GeSIDA, 2023

Figura 10: Continuación Resumen de ajuste de dosis de los antirretrovirales en insuficiencia renal.

Familia	Fármacos	Dosis habitual	Dosis en IRC o ERT, según Clcr (ml/min)		En hemodiálisis	Diálisis peritoneal
Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido/nucleótido	Tenofovir disoproxil (TDF)	245 mg/24h	≥ 50 30-50 20-29 10-29 < 10	(Se recomienda emplear la formulación en gránulos) No requiere ajuste 132 mg (4 cacitos)/24 h (1 comp/48h) 65 mg (2 cacit.)/24 h (1 comp/72-96h) 33 mg (1 cac.)/24 h (1 comp/72-96h) (1 comp/7 días) Mejor evitar	16,5 mg (medio cacito) tras completar cada sesión de HD o 245 mg/7 días Mejor evitar	Sin datos: usar con precaución
	Tenofovir alafenamida (TAF <sup>®</sup> )	25 mg/24 h 10 mg/24 h con RTV o COB	≥ 30 < 30	No requiere ajuste No recomendado	No recomendado (pocos datos)	No hay recomendaciones disponibles
Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos	Doravirina (DOR)	100 mg/24h	No requiere ajuste		No hay estudios	No hay estudios
	Efavirenz (EFV)	600 mg/24 h	No requiere ajuste		No parece necesario ajustar la dosis	Un estudio preliminar indica que no se requiere ajuste de dosis
	Etravirina (ETR)	200 mg/12 h 400 mg/24h	No requiere ajuste		No es de esperar que se elimine en las sesiones	No es de esperar que se elimine en las sesiones
	Nevirapina (NVP)	200 mg/12 h 400 mg/24h formulación XR)	No requiere ajuste		Los días de HD administrar post-HD o suplemento de 200 mg post-HD	Sin datos: usar con precaución
	Rilpivirina (RPV)	25 mg/24 h	IR leve-moderada IR grave	No requiere ajuste No hay datos: Emplear con precaución (Sólo usar con RTV o COB si el beneficio supera el riesgo)	No es de esperar que se elimine en las sesiones	No es de esperar que se elimine en las sesiones
Inhibidores de la proteasa	Atazanavir (ATV)	400 mg/24 h 300 mg/24 h (con RTV o COB)	No requiere ajuste	En combinación con COB y TDF: no usar con Clcr <70ml/min	Se recomienda su uso potenciado (en Naive) para compensar el descenso de concentración	No es de esperar que se elimine en las sesiones
	Darunavir (DRV)	800 mg/24 h (con RTV 100 mg o COB 150 mg)	No requiere ajuste	En combinación con COB y TDF: no usar con Clcr <70ml/min	No es de esperar que se elimine en las sesiones	No es de esperar que se elimine en las sesiones
	Fosamprenavir (FPV)	700 mg/12 h	No requiere ajuste		No es de esperar que se elimine en las sesiones	No es de esperar que se elimine en las sesiones
	Indinavir (IDV)	800 mg/8 h	No requiere ajuste		Probablemente no requiera ajuste de dosis	
	Lopinavir (LPV/r)	400/100 mg/12 h	No requiere ajuste		No requiere ajuste	No hay datos: No es de esperar que se elimine en las sesiones
	Saquinavir (SQV)	1000 mg/12 h (con RTV 100 mg/12h)	No requiere ajuste		No es de esperar que se elimine en las sesiones	No es de esperar que se elimine en las sesiones
	Tipranavir (TPV)	500 mg/12h (con RTV 200 mg/12h)	No requiere ajuste		No es de esperar que se elimine en las sesiones	No es de esperar que se elimine en las sesiones

Familia	Fármacos	Dosis habitual	Dosis en IRC o ERT, según Clcr (ml/min)		En hemodiálisis	Diálisis peritoneal
Inhibidores de la integrasa	Bictegravir (BIC)	50 mg/24h	≥ 30<30	No requiere ajuste No recomendado	No hay recomendaciones disponibles	No hay recomendaciones disponibles
	Dolutegravir (DTG)	50 mg/24h	No requiere ajuste con Clcr<30: disminuye la explosión a DTG	Precaución si experiencia previa a INI	No se dispone de datos, aunque no se esperan diferencias farmacocinéticas	
	Elvitegravir (EVG)*	150 mg/24h	EVG/c/TDF/FTC	No iniciar con Clcr<70. Suspender si Clcr<50	No debe emplearse con Clcr <50	
			EVG/c/TAF/FTC	No requiere ajuste si Clcr≥30 Suspender si Clcr<30	No hay recomendaciones disponibles	No hay recomendaciones disponibles
Raltegravir (RAL)	400 mg/12h 600 mgx2/24h	No requiere ajuste		Las concentraciones plasmáticas pueden reducirse Los días de HD administrar post-HD		
Inhibidores de la fusión	Enfuvirtida (T-20)	90 mg/12h (vía sc)	No requiere ajuste		No requiere ajuste	
Antagonistas del correceptor CCR5	Maraviroc (MVR)	Sin inhibidor de CYP3A 300 mg/12h (con TPV/r, ITIAN, NVP y RAL) 600 mg/12h (con EFV, ETR)	No requiere ajuste	150 mg/12h si hipotensión postural con FG<30	No requiere ajuste	
		Con inhibidor de CYP3A 150 mg/12h (con IP/r, salvo TPV/r)	Con IP/r (salvo TPV/r) o COB. Con SQV/r:	<80: 150 mg/24h (con FPV: 150/12h) <30: No recomendado 50-80: 150 mg/24h 30-49: 150 mg/48h <30: 150 mg/72h	Datos limitados <30: No recomendado	

Fuente: GeSIDA, 2023.

## **7.7 Capítulo VII. Daño renal por tratamiento de TLD (tenofovir, lamivudina, dolutegravir)**

La terapia en el VIH a menudo se complica por la mayor incidencia renal de lesión renal aguda (IRA) y/o enfermedad crónica (ERC). La toxicidad de los fármacos en sí, sigue siendo una de las principales causas de IRA en esta población. Además, dada la alta prevalencia de disfunción renal en el VIH, es necesario considerar cuidadosamente la dosis y la prescripción de los medicamentos. Esto es particularmente importante ya que las personas que viven con VIH (PLWH) tienen un riesgo de 2 a 20 veces mayor de enfermedad renal terminal (ESRD) en comparación con la población general.<sup>30</sup>

La prevalencia reportada de ERC asociada al VIH oscila entre 4,7 al 38% a nivel mundial. La amplia variación se debe a las diferentes definiciones utilizadas para determinar la ERC, el acceso a la atención médica y el riesgo de predisposición genética. Para agravar la complejidad de la prescripción en VIH está la frecuente necesidad de polifarmacia debido a las coinfecciones con infecciones oportunistas, por ejemplo, *Mycobacterium tuberculosis* (MTB). La Organización Mundial de la Salud (OMS) informa que el MTB es una emergencia de salud global.

Durante los últimos cinco años, se ha clasificado por encima del VIH como la principal causa de muerte por un solo agente infeccioso. El metabolismo de los fármacos y la farmacocinética de la terapia antirretroviral (TAR) a menudo se ven afectados por la coadministración con fármacos MTB (por ejemplo, lopinavir con rifampicina). Además, la MTB también puede afectar directamente al riñón de varias maneras, incluida la nefritis intersticial granulomatosa (NIG) y la MTB genitourinaria que conduce a uropatía obstructiva.<sup>30</sup>

Ciertos antirretrovirales se asocian con toxicidades específicas de órganos, lo que añade impacto a otras afecciones relacionadas con la edad, como la diabetes y la hipertensión. En este sentido, la enfermedad renal crónica (ERC) se ha convertido en una de las principales causas de muerte en las personas mayores y en la población que vive en países occidentales. En la cohorte internacional DAD, se demostró que tenofovir disoproxil fumarato (TDF), atazanavir potenciado con

ritonavir y lopinavir potenciado con ritonavir eran predictores independientes de insuficiencia renal crónica en personas VIH positivas.

Del mismo modo, en la cohorte de EuroSIDA que examinó a casi 7000 personas VIH, la exposición a TDF, indinavir potenciado y atazanavir potenciado se asociaron significativamente con un riesgo creciente de desarrollar ERC.<sup>31</sup>

Un estudio reciente en el que se recoge la experiencia del trasplante renal en pacientes con VIH en EEUU entre 2008 a 2011 ha puesto de manifiesto la mejoría en la supervivencia en los últimos años, probablemente en relación a la disponibilidad de TAR basados en inhibidores de la integrasa y los cambios en la terapia inmunosupresora, lo que ha supuesto una reducción en el riesgo de interacciones medicamentosas y de rechazo agudo.<sup>44</sup>

#### **7.7.1 Deterioro de la función renal**

La detección temprana del daño renal es importante para seleccionar los medicamentos antirretrovirales apropiados y eliminar los posibles medicamentos nefrotóxicos para las personas infectadas con VIH-1. Tenofovir (TDF) combinado con lamivudina (3TC) y efavirenz (EFV) como tratamiento de primera línea para pacientes infectados por VIH-1. Uno de los efectos adversos del TDF es la lesión renal aguda o crónica, que reportó aproximadamente entre el 4% y el 8%, generalmente ocurre dentro de 1 año. Sin embargo, en algunos estudios de seguimiento a largo plazo, solo una disminución leve en la TFG puede atribuirse al TDF mientras que otros creían que el TDF puede causar daño renal a largo plazo.

32,33

Recientemente, se ha promocionado el DTG (dolutegravir) como un fármaco inhibidor de la integrasa más nuevo, que puede inhibir la secreción de creatinina renal al inhibir algunos transportadores, incluido el transportador de cationes orgánicos<sup>2</sup> y la extrusión de múltiples fármacos y toxinas<sup>1</sup>, lo que provoca un ligero aumento en el nivel de creatinina sérica, mientras que rara vez hubo informes de daño renal real. El régimen combinado de DTG o el régimen de tableta única que contiene DTG aumentará entre un 10% y un 20% la creatinina sérica desde el inicio en ensayos clínicos aleatorios. Por lo tanto, se puede diferenciar la causa y la

importancia clínica. La evaluación de los aumentos de la creatinina sérica puede ser un desafío, aunque la combinación de TDF y DTG es eficaz para inhibir la replicación viral del VIH.<sup>32,33</sup>

Como dolutegravir inhibe la secreción de creatinina renal, se puede observar un aumento de la creatinina sérica en personas infectadas por VIH-1 tratadas con dolutegravir, la TFG estimada basada en la creatinina sérica (eGFR<sub>cr</sub>) puede ser inferior a la TFG real. La cistatina C sérica puede ser otro marcador para la estimación de la TFG (eGFR<sub>CysC</sub>), que es producida por células nucleadas a una tasa de producción constante, filtrada libremente sin secreción tubular o reabsorción y catabolizada en el túbulo proximal, pero la eGFR<sub>CysC</sub> puede verse afectada por el estado del VIH, incluido viremia.

Lamivudina es un INTI ampliamente utilizado para el tratamiento de la infección por en combinación con otros antirretrovirales. Es un agente eficaz con una vida media intracelular prolongada, lo que permite una dosificación una o dos veces al día. También tiene uno de los mejores perfiles de tolerabilidad y seguridad a largo plazo entre todos los agentes antirretrovirales. Sin embargo, la lamivudina sólo está disponible en dosis fijas combinadas, lo que puede suponer un desafío para los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Los pacientes con ERC requieren ajustes de dosis de lamivudina para evitar la toxicidad.<sup>32,33</sup>

### **7.7.2 Toxicidad tubular**

El primer caso publicado de toxicidad tubular aguda por TDF consistió tanto en una lesión tubular proximal con la combinación de síndrome de Fanconi e insuficiencia renal aguda (IRA) como en una lesión tubular distal en forma de diabetes insípida nefrogénica. El síndrome de Fanconi fue completo y comprendía acidosis metabólica con brecha iónica plasmática normal, hipofosfatemia, hiperfosfaturia, hipopotasemia, hipouricemia, desechos proteicos tubulares urinarios, glucosuria con glucosa en sangre normal y aminoaciduria. La biopsia renal mostró necrosis tubular aguda extensa con vacuolas en las células epiteliales proximales, borramiento de las células en cepillo y una localización apical inusual de los núcleos celulares.<sup>34,35,36</sup>

Todas las medidas biológicas volvieron a la normalidad unos meses después de la retirada del TDF. Este primer caso resume toda la posible toxicidad tubular aguda del TDF. Desde entonces se han publicado al menos una docena de informes de casos más, que combinan algunas o todas las anomalías descritas en el caso original. Se han publicado ciento sesenta y cuatro casos completos o parciales de síndrome de Fanconi inducido por TDF que ocurrieron entre 2001 y 2006. Se ha analizado retrospectivamente utilizando el registro de efectos adversos informados por la FDA.

Los hombres se vieron afectados en el 78% de los casos, con una edad promedio de 46 años. Los medicamentos antirretrovirales (ARV) asociados desempeñaron un papel destacado, ya que al 74% de los pacientes también se les recetó un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir, principalmente lopinavir potenciado con ritonavir.<sup>34,35,36,37</sup>

La didanosina también fue prescrita abundantemente (43%). Un tercio de los pacientes fueron tratados con TDF, didanosina (DDI) y ritonavir/lopinavir. El 2% de los pacientes requirió diálisis de forma transitoria y el 2% murió por una causa posiblemente relacionada con el síndrome de Fanconi.<sup>34,35,36</sup>

### **7.7.3 Lesión renal aguda**

En algunos casos de tubulopatía proximal, se produce lesión renal aguda por necrosis tubular como consecuencia del daño tubular. La función renal mejora en los meses posteriores a la retirada del TDF, pero no siempre se revierte por completo. En un estudio de 24 pacientes que interrumpieron el tratamiento con TDF debido a IRA, solo el 42 % recuperó su función renal inicial. La TFG estimada (eGFR) fue 10 ml/min menor varios meses después de la retirada de TDF que antes del tratamiento (P = 0,03).

Los pacientes cuya función renal mejoró en >20 ml/min después de suspender el TDF tuvieron un deterioro renal más rápido en el momento de la IRA, se les recetó un IP con mayor frecuencia y habían sido tratados con TDF durante un período más corto que los pacientes cuya función mejoró en < 20 ml/min. Por el contrario, la función renal previa al tratamiento, la función renal más baja durante el

episodio de IRA, la proporción de pacientes tratados con DDI y la carga viral del VIH fueron similares entre los dos grupos. <sup>35,38</sup>

Un metanálisis que incluyó ocho estudios y 7496 pacientes mostró que el riesgo de IRA era un 0,7% mayor (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,2 a 1,2) en los pacientes tratados con TDF que en los pacientes que recibían tratamiento antirretroviral combinado (TARc) sin TDF. <sup>35,39</sup>

#### **7.7.4 Lesión renal crónica**

También es muy debatido si el uso prolongado de TDF es perjudicial para la función renal. Por un lado, el TDF ciertamente representa un riesgo de daño tubular agudo no completamente reversible. Por otro, numerosos estudios muestran que el uso prolongado de TDF es seguro para los riñones. Sin embargo, estos últimos estudios suelen tener una interpretación optimista de los resultados. En algunos casos, se concluyó que el TDF es seguro a pesar de una disminución leve pero significativa de la función renal ya en el uso a medio plazo. En otros, se decía que la lesión renal era un efecto adverso poco común, aunque afectaba a entre el 1% y el 5% de los pacientes. <sup>35,40</sup>

Tres estudios concluyeron que el uso prolongado de TDF produce una disminución de la función renal. El deterioro de la función renal puede ser tan bajo como 13,3 ml/min por 1,73 m<sup>2</sup> después de 1 año de tratamiento en los grupos tratados con TDF. Un estudio transversal brasileño de 213 pacientes reclutados consecutivamente durante un período de 6 meses mostró que la prevalencia de ERC fue del 8% en los pacientes tratados con TDF que tenían un riesgo 2,25 veces mayor de desarrollar ERC que los pacientes no tratados con TDF (IC del 95%, 1,02 a 4,95).

Un metaanálisis que utilizó 11 estudios para estimar la nefrotoxicidad crónica asociada con la terapia con TDF26 incluyó a 5767 pacientes tratados durante una media de 48 semanas (rango, 24-144 semanas). Los pacientes tratados con TDF experimentaron una disminución en el aclaramiento de creatinina estimado (fórmula de Cockcroft-Gault) de 3,92 (IC del 95 %, 2,13 a 5,70) ml/min por 1,72 m<sup>2</sup> en comparación con los pacientes no tratados con TDF. La diferencia en la función

renal entre Los autores calificó a los pacientes tratados y no tratados con TDF como moderados.<sup>35,40</sup>

Hay que tener en cuenta el período de tratamiento relativamente corto en los estudios incluidos (<1 año en promedio). Los pacientes pueden recibir TDF durante varias décadas. Por el contrario, una pérdida de función renal de aproximadamente 4 ml/min por 1,72 m<sup>2</sup> por año parece bastante significativa. Esto es similar a lo que se observa en la enfermedad renal poliquística o enfermedad de Fabry. En comparación, la función renal normal disminuye debido al envejecimiento a 0,4 ml/min por año. Sin embargo, si el deterioro de la función renal después de un año de tratamiento con TDF continúa con mantiene el mismo ritmo, continúa a un ritmo más lento o se detiene y permanece estable después de una caída inicial, algo que en gran medida se desconoce.<sup>35,40</sup>

Dos estudios recientes han abordado esta cuestión. Una cohorte retrospectiva comparó >6.500 pacientes expuestos al TDF con 4.000 pacientes no expuestos entre 1997 y 2007 (38.132 años-persona de seguimiento; mediana de seguimiento >3,9 años). Los índices de riesgo para la proteinuria (dos tiras reactivas consecutivas que muestran proteinuria > 30 mg/dl), disminución rápida de la función renal (disminución de la TFG<sub>e</sub> >3 ml/min por año usando la ecuación de Modificación de la dieta en la enfermedad renal) o ERC (TFG<sub>e</sub> <60 ml/min), fueron 1,30, 1,17 y 1,44 por año. año de exposición al TDF, respectivamente (IC del 95%, 1,22 a 1,37, 1,11 a 1,24 y 1,30 a 1,60, respectivamente).<sup>35,40</sup>

Los pacientes alguna vez expuestos al TDF tenían más del doble de riesgo de ERC (eGFR <60 ml/min; IC del 95 %, 1,76 a 2,54 ml/min). El riesgo de eventos renales no disminuyó después de la retirada de TDF durante el período del estudio. En un estudio muy similar, el riesgo de progresión de la ERC en estadio 0-1 al estadio 2 o 3 fue mayor en pacientes sin tratamiento previo expuestos a TDF que en pacientes sin TDF (48,8% versus 23,7%, P<0,001 para ERC en estadio 2; 5,8% versus 0,0%, P = 0,03 para ERC en estadio 3). El tratamiento con tenofovir fue el único factor independiente asociado con la progresión a ERC en estadio 2 (índice

de riesgo, 2,12; IC del 95 %, 1,41 a 3,18) y a ERC en estadio 3 (índice de riesgo, 4,91; IC del 95 %, 1,02 a 23,7).<sup>35,40</sup>

#### **7.7.5 Otras consecuencias de lesión renal**

La deficiencia de vitamina D es muy común entre los pacientes infectados por VIH. El deterioro de la función tubular inducido por TDF conduce a una disminución de la 1- $\alpha$  hidroxilación de la vitamina D y a una menor reabsorción tubular de la proteína fijadora de vitamina D. Hiperparatiroidismo secundario inducido por TDF se ha descrito en pacientes con deficiencia de vitamina D. También se han descrito hipofosfatemia, osteomalacia, dolor óseo, disminución de la mineralización ósea y fracturas óseas.<sup>35,41</sup>

Debido a que las enfermedades minerales óseas son bastante comunes entre los pacientes infectados por el VIH y tienen muchas causas posibles, es difícil concluir si estas complicaciones son una consecuencia directa del TDF. En un metaanálisis sobre las consecuencias óseas del tratamiento con TDF, se pudo analizar el riesgo de fractura, la densidad mineral ósea y la incidencia de hipofosforemia en tres estudios que incluyeron 1.111, 1.224 o 1.402 pacientes, respectivamente. Estos tres criterios no difieren entre pacientes tratados con TDF y no tratados.<sup>35,42</sup>

#### **7.7.6 Recomendaciones de prescripción**

La Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas ha publicado recomendaciones oficiales. Recomienda realizar pruebas de detección de anomalías renales en todos los pacientes diagnosticados recientemente con infección por VIH. El cribado debe consistir en medir la PA y la creatinina sérica y buscar proteinuria con el uso de una tira reactiva.

La TFG debe estimarse utilizando la creatinina sérica. Además, la Sociedad recomienda medir la creatinina sérica, el fosfato sérico, la proteinuria y la glucosuria dos veces al año en todos los pacientes a los que se prescribe TLD y que tienen una TFGe <90 ml/min por 1,72 m<sup>2</sup> al iniciar el tratamiento, se les recetan otros potencialmente medicamentos nefrotóxicos o un IP potenciado con ritonavir, o

tienen un perfil de alto riesgo de enfermedad renal, especialmente pacientes hipertensos y diabéticos.<sup>30,35</sup>

Los pacientes de alto riesgo son aquellos con aclaramiento de creatinina <60 ml/min, presión arterial elevada, proteinuria, diabetes mellitus, GN, trasplante de órganos y fármacos nefrotóxicos concomitantes. Se recomienda realizar pruebas de creatinina sérica, estimar la TFG y medir el fosfato sérico en todos los pacientes tratados con TLD cada 1 a 3 meses durante el primer año y cada 3 a 6 meses posteriormente, según el perfil de riesgo renal del paciente. Probablemente sea más seguro evitar su prescripción.<sup>30,35</sup>

El tratamiento de la lesión renal inducida por TLD no está claro. En caso de insuficiencia renal aguda, debido al mayor riesgo de deterioro de la función renal a largo plazo, probablemente sea más seguro retirar y contraindicar la prescripción, a menos que se haya identificado y corregido claramente alguna causa favorable, como la retirada de otro nefrotóxico recetado. No se ha determinado el uso de niveles mínimos para prevenir la IRA o para adaptar la dosis en caso de IRA.

En caso de hipofosfatemia, la primera medida es buscar y corregir una posible deficiencia de vitamina D, una condición muy común en pacientes infectados por VIH. Si la hipofosfatemia persiste incluso después de haber reconstituido el almacenamiento de vitamina D, se debe realizar una búsqueda del síndrome de Fanconi. En el caso del síndrome de Fanconi, se debe retirar el TDF. Si la hipofosfatemia es aislada y moderada, los riesgos de la prescripción de TDF deben sopesarse con sus beneficios. Por un lado, se debe evaluar el riesgo de enfermedad mineral ósea (dolor óseo, riesgo de fractura, densidad mineral ósea). Por otro lado, se deben considerar opciones terapéuticas distintas al TDF.

Reducir la cantidad de pastillas y evitar la exposición a los medicamentos (toxicidad) ha llevado a la evaluación de una nueva modalidad de terapia dual, no los dos regímenes originales de NRTI de la era anterior a TARGA, sino que combina dos clases, como lamivudina (3TC) con inhibidor de la proteasa, o INI de segunda generación con NRTI, o NNRTI. Usados como terapia inicial o como simplificación

para personas con supresión viral, ahora se recomiendan regímenes antirretrovirales de dos medicamentos (2DR) en muchas situaciones.<sup>43</sup>

No se han publicado recomendaciones específicas para pacientes tratados con TLD cuya función renal disminuye progresivamente. Se aplica manejo general, debiendo corregirse si es posible los factores habituales de progresión de la ERC, con especial búsqueda de coprescripción de otros fármacos nefrotóxicos. Los fármacos antiinflamatorios no esteroides, la vancomicina y la metformina se han descrito como potencialmente nefrotóxicos cuando se prescriben con TLD. Una vez tratadas estas afecciones, si la ERC continúa progresando, será necesario considerar la decisión de disminuir la dosis o retirar el tratamiento. No hay datos disponibles que indiquen si una reducción de la dosis de TLD puede retardar el deterioro de la función renal manteniendo al mismo tiempo un control adecuado sobre la replicación del VIH.<sup>30,35</sup>

## VIII. CONCLUSIONES GENERALES

8.1 La expresión alterada de transportadores MRP-2 y MRP-4 lleva a la acumulación intracelular de tenofovir en el túbulo proximal, capaz de afectar al mantenimiento de la integridad celular, además de producirse una reducción de la excreción renal de este fármaco, aumentando el riesgo de daño tubular agudo no completamente reversible.

8.2 El doluteravir inhibe la secreción de creatinina renal al inhibir el transportador de cationes orgánicos 2 y la extrusión de múltiples fármacos y toxinas, lo que provoca aumento ligero de la creatinina sérica, sin que ello suponga toxicidad renal. Lamivudina tiene uno de los mejores perfiles de tolerabilidad y seguridad a largo plazo entre todos los agentes antirretrovirales.

8.3 Los fármacos implicados en la mayoría de los casos de toxicidad renal son el tenofovir, sobre todo la formulación disoproxil fumarato (TDF). Aunque TDF es un fármaco en general seguro y bien tolerado, es el principal antirretroviral implicado en casos de nefrotoxicidad, siendo la manifestación más frecuente la tubulopatía proximal.

8.4 Entre el 1% y el 2% de los pacientes tratados con TLD desarrollará toxicidad clínicamente relevante que obligará a retirar el fármaco. La toxicidad de Tenofovir disoproxil fumarato suele ser reversible al retirar el fármaco, aunque la recuperación puede no ser completa, principalmente cuando coexisten otros factores de riesgo renal.

8.5 La información disponible sobre la seguridad y la eficacia de TLD en pacientes con función renal alterada es limitada. En general no se recomienda su uso en pacientes con Clcr <50 ml/min, excepto cuando no existan otras alternativas.

8.6 La toxicidad de Tenofovir disoproxil fumarato suele ser reversible al retirar el fármaco, aunque la recuperación puede no ser completa, principalmente cuando coexisten otros factores de riesgo renal.

## IX. RECOMENDACIONES GENERALES

9.1 El TAR en los pacientes con ERC debe seguir las mismas directrices de los pacientes sin afectación renal. Si no existen contraindicaciones, se puede utilizar una triple terapia basada en la combinación de ABC (o TAF como alternativa) con 3TC (o FTC) con un tercer fármaco, preferentemente un inhibidor de la integrasa no potenciado ( DTG o RAL) o bien una pauta dual con 3TC y DTG siempre que no exista coinfección por VHB. Grado de Recomendación: Fuerte; Calidad de la evidencia: Alta.

9.2 Deben evitarse las combinaciones a dosis fijas de fármacos por las dificultades en la dosificación de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido en pacientes con insuficiencia renal avanzada. Las que contienen TAF/FTC, RPV/DTG y 3TC/DTG pueden administrarse con  $Cl_{cr} \geq 30$  ml/min. Recomendación de buena práctica clínica basada en el consenso.

9.3 Realizar pruebas de detección de anomalías renales cada 6 meses en todos los pacientes diagnosticados recientemente con infección por VIH. La evaluación de creatinina sérica en pacientes con tratamiento de antirretrovirales resulta ser eficaz para prevenir lesión renal crónica.

9.4 Los ITIAN se eliminan por vía renal, por lo que es necesario reducir la dosis en pacientes con alteración de la función renal. Una sobre o infradosificación puede conllevar toxicidad o fracaso virológico, respectivamente. Una excepción es ABC, cuya excreción urinaria es baja, por lo que no es necesario ajuste de dosis.

9.5 Inhibidores de la Integrasa como Dolutegravir no se han encontrado diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes con ERC y los sujetos sanos. No es necesario por tanto realizar ningún ajuste de dosis. Al no conocerse en qué medida se dializa, se recomienda administrar la dosis después de la diálisis.

## X. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Tabla 11. Actividades de Monografía Médica

ACTIVIDADES	Feb-2023				Abril 2023				Sep-23				Feb-24				Abril 2024				Marzo 2024				May-24				Junio-Julio-24				Ago-24				Oct-24				Oct-24				Marzo 2025							
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4				
Selección de Tema	■	■	■	■																																																
Elaboración del Punto de Tesis de Monografía Médica					■	■	■	■																																												
Revisiones del Punto de Tesis de Monografía Médica									■	■	■	■																																								
Aprobación del Punto de Tesis de Monografía Médica									■	■	■	■																																								
Asignación de Revisor													■	■	■	■																																				
Solicitud de Seminario I																	■	■	■	■																																
Seminario I																	■	■	■	■																																
Elaboración del Cuerpo de Tesis de Monografía Médica																									■	■	■	■	■	■	■	■																				
Solicitud Seminario II																													■	■	■	■																				
Presentación Seminario II																													■	■	■	■																				
Entrega de Informe Final																																	■	■	■	■																
Asignación de Fecha de graduación																																					■	■	■	■												

Fuente: Elaboración propia 2024.

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Organización Mundial de la Salud, Departamento de VIH. Actualización sobre la transición a la terapia antirretroviral basada en dolutegravir: informe de una reunión de la OMS, 29 y 30 de marzo, Ginebra. [Internet] 2022, [Citado 10 agosto, 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053335>
- 2 Organización Mundial de la Salud, Departamento de VIH. Actualización de recomendaciones sobre regímenes antirretrovirales de primera y segunda línea. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud [Internet] 2019, [Citado 10, agosto, 2023]. Disponible en: [https:// apps.who.int/iris/handle/10665/325892](https://apps.who.int/iris/handle/10665/325892)
- 3 Bekker, L. Beyrer, C. Mgod, N. Lewin, S. Delany, S. Taiwo, B. et al. HIV infection. Nature Reviews Disease Primers, Estados Unidos. [Internet] 2023, [Citado 15, agosto, 2023]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41572-023-00452-3>
- 4 Rodríguez, C. Pimienta, M. Montoya, I. Tenorio, E. Toxicidad Renal Por Tenofovir: A propósito de un caso, Colombia. [Internet] 2021; [Citado 18, agosto, 2023]. Disponible en: <https://www.archivosdemedicina.com/medicina-de-familia/toxicidad-renal-por-tenofovir-a-proposito-de-un-caso.pdf>
- 5 Silva, J. Araya, C. Latín, A. Sambucetti, C. Liberona, S. Araya, S. Descripción Anatómica de la Arteria Polar Renal Accesorio y su Relación con la Hipertensión Arterial. Int J Morphol, Chile. [Internet] 2020; [Citado 18, marzo, 2024]38(2):0717-9502. Disponible en: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-95022020000200336](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022020000200336)
- 6 Torres, A. Anatomía del Riñón. Kenhub, Chile. [Internet] 2023; [Citado 18, marzo, 2024]. Disponible en: <https://www.kenhub.com/es/library/anatomia-es/anatomia-de-los-rinones>
- 7 Jefferson, F. Okhunov, Z. Veneziano, D. Rivas, J. Meneses, A. Cacciamani, G. et al. Caracterización precisa de la inervación del tracto urinario mediante reconstrucción tridimensional: una revisión contemporánea. Actas urológicas

- españolas, España. [Internet] 2019; [Citado 18, marzo, 2024]43(8):397-403. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0210480619300749>
8. Aparato yuxtglomerular. LibreTexts español. [Internet] 2022; [Citado 20, marzo, 2024]. Disponible en: [https://espanol.libretexts.org/Salud/Medicina\\_Veterinaria/Libro%3A\\_Histolog%C3%ADa\\_Veterinaria\\_\(Martin%2C\\_Manso\\_y\\_Willebtry\)/11%3A\\_Sistema\\_urinario/11.12%3A\\_El\\_aparato\\_yuxtglomerular](https://espanol.libretexts.org/Salud/Medicina_Veterinaria/Libro%3A_Histolog%C3%ADa_Veterinaria_(Martin%2C_Manso_y_Willebtry)/11%3A_Sistema_urinario/11.12%3A_El_aparato_yuxtglomerular)
9. Carracedo, J. Ramírez, R. Fisiología renal. Monografía al día, España. [Internet] 2020; [Citado 20, marzo, 2024]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-fisiologia-renal-335>
10. Hall, J. Tratado de fisiología médica Guyton y Hall. 13 edición, ELSEVIER, Estados Unidos 2016.
11. Bautista N. Vega, K. Figueroa, F. Ramos, J. Asociación entre obesidad y tasa de filtración glomerular en población con hipertensión arterial. Enferm Nefrol, España. [Internet] 2021; [Citado 20, marzo, 2024]24(1):2254-2884. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2254-28842021000100005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2254-28842021000100005)
12. Gainza, F. Insuficiencia renal aguda. Nefrología al día, España. [Internet] 2023; [Citado 21, marzo, 2024]. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-insuficiencia-renal-aguda-317>
13. Díaz, M. Briones, J. Carrillo, R. Moreno, A. Pérez, A. Insuficiencia renal aguda (IRA) clasificación, fisiopatología, histopatología, cuadro clínico diagnóstico y tratamiento una versión lógica. Anestesiología, México. [Internet] 2017; [Citado 21, marzo, 2024]40(4):280-287. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2017/cma174e.pdf>
14. Ocaña, L. Rodríguez, S. Oyarzábal, A. Nuevos enfoques sobre la Lesión Renal Aguda. Rev CENIC Cienc, Cuba. [Internet] 2020; [Citado 21, marzo, 2024]51(2):2221-2450. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24502020000200141](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24502020000200141)

15. Cajape, A. Cano, A. Saltos, K. Human Immunodeficiency Virus (HIV) effects and complications acquired during infection, Ecuador. [Internet] 2022; [Citado 24, marzo, 2024]7(2):2273-7705. Disponible en: <https://revistas.itsup.edu.ec/index.php/Higia/article/view/750/1507>
16. ONU Guatemala, Informe actualización mundial sobre el sida 2023, Guatemala. [Internet] 2023, [Citado 24, marzo, 2024]. Disponible en: <https://guatemala.un.org/es/239734-informe-actualizaci%C3%B3n-mundial-sobre-el-sida-2023#:~:text=Al%20nivel%20de%20Guatemala%2C%20los,de%2031%2C000%20personas%20con%20VIH>
17. OMS, Estrategia mundial del sector de la salud contra el VIH 2016-2021: hacia el fin del SIDA, Ginebra. [Internet] 2022; [Citado 26, marzo, 2024]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250574/WHO-HIV-2016.05-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
18. Bossonario, P. Lima, M. Paula, R. Lima, K. Oliveira, R. Saita, N. et al. Factores de riesgo de infección por VIH entre adolescentes y jóvenes: revisión sistemática. Revista latinoamericana en Enfermagem, Brasil. [Internet] 2022; [Citado 26, marzo, 2024]30(spe): e3695. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/B5xmsrN5X6jvVBXWG7KsGWB/?format=pdf&lang=es>
19. Andrew, L. Leigh, E. Christopher, B. Peter, D. Sorachai, N. Josphat, K. et al. Clinical signs and symptoms associated with acute HIV infection from an intensely monitored cohort on 2 continents. Medicine, Tailandia. [Internet] 2022; [Citado 26, marzo, 2024]101(5): e28686. Disponible en: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2022/02040/clinical\\_signs\\_and\\_symptoms\\_associated\\_with\\_acute.14.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2022/02040/clinical_signs_and_symptoms_associated_with_acute.14.aspx)

20. Sax, Paul. Patient education: Symptoms of HIV (Beyond the Basics). UptoDate, Estados Unidos. [Internet] 2024; [Citado 27, marzo, 2024]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/symptoms-of-hiv-beyond-the-basics#H1>
21. Gilroy, S. HIV Infection and AIDS Clinical Presentation. Medscape, Estados Unidos. [Internet] 2024; [Citado 27, marzo, 2024]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/211316-clinical>
22. McDonald, J. Morne, J. Guidelines Update for use of the HIV Diagnostic Testing Algorithm for Laboratories. Department of Health, Estados Unidos. [Internet] 2024; [Citado 27, marzo, 2024]. Disponible en: <https://www.health.ny.gov/diseases/aids/providers/testing/docs/guidelines.pdf>
23. Centers for Disease Control and Prevention. HIV Testing. Department of Health, Estados Unidos. [Internet] 2023; [Citado 27, marzo, 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/hiv/testing/>
24. Tsoi, B. Fine, S. McGowan, J. Vail, R. Merrick, S. Radix, A. et al. HIV Testing. Clinical Guidelines Program, Estados Unidos. [Internet] 2022; [Citado 30, marzo, 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581840/>
25. Miranda, E. Romero, S. Amorín, B. Serrano, K. Briceño, R. Cárdenas, F. Estandarización y validación de un Western Blot para el diagnóstico del virus de inmunodeficiencia humana. Rev Fac Med Hum, Perú. [Internet] 2021; [Citado 30, marzo, 2024]21(4). Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2308-05312021000400696#:~:text=El%20western%20blot%2C%20inmunoblot%20o,ser%C3%A1%20expuesto%20posteriormente%20con%20los](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312021000400696#:~:text=El%20western%20blot%2C%20inmunoblot%20o,ser%C3%A1%20expuesto%20posteriormente%20con%20los)
26. Murphy, M. Moncivaiz, A. CD4 vs. Viral Load: What's in a Number? Healthline, Estados Unidos. [Internet] 2021; [Citado 30, marzo, 2024]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/hiv-aids/cd4-viral-count>
27. Machado, T. La complejidad del reservorio de latencia viral del VIH. Tesis, Universidad de La Laguna, España. [Internet] 2022; [Citado 1, abril, 2024]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/27968/LA%20COMPLEJIDAD%20DEL%20RESERVORIO%20DE%20LATENCIA%20VIRAL%20DEL%20VIH.%2>

0IMPLICACIONES%20EN%20LAS%20ESTRATEGIAS%20PARA%20LA%20CURA%20FUNCIONAL%20Y%20ERRADICACION%20DEL%20VIRUS..pdf?s  
equence=1&isAllowed=y

28. López, B. Polifarmacia, interacciones farmacológicas y medicamentos potencialmente inapropiados en pacientes infectados por VIH que reciben tratamiento antirretroviral en la Comunidad de Madrid. Tesis, Universidad Complutense de Madrid, España. [Internet] 2021; [Citado 1, abril, 2024]. Disponible en: <https://docta.ucm.es/rest/api/core/bitstreams/74a4cc5e-24ba-4d61-a3c2-6da49e30507a/content>
29. Back, D. Marzolini, C. The challenge of HIV treatment in an era of polypharmacy. Journal of the International AIDS Society, Reino Unido. [Internet] 2020; [Citado 2, abril, 2024]23(2): e25449. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jia2.25449>
30. Domingo, P. Suárez, I. Gutiérrez, F. Estrada, V. Knobel, H. Palacios, R. et al. Predictive factors of renal impairment in HIV-infected patients on antiretroviral therapy: Results from the VACH longitudinal cohort study Factores predictivos de insuficiencia renal en pacientes infectados por el VIH que reciben tratamiento antirretroviral: resultados del estudio de cohortes longitudinal VACH. Nefrología, España. [Internet] 2019; [Citado 4, abril, 2024]39(5):497-505. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2013251419301294?via%3Dihub>
31. Wearne, N. Davidson, B. Blockman, M. Swart, A. Jones, E. HIV, drugs and the kidney. Drugs Context, África. [Internet] 2020; [Citado 4, abril, 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104683/>
32. Lu, L. Li, X. Liu, X. Han, Y. Qiu, Z. Song, X. et al. Comparison of Renal Function Biomarkers of Serum Creatinine and Cystatin C in HIV-Infected People on Dolutegravir-Containing Therapy. Dovepress, China. [Internet] 2021; [Citado 4, abril, 2024]15:1695-1706. Disponible en: <https://www.dovepress.com/comparison-of-renal-function-biomarkers-of-serum-creatinine-and-cystat-peer-reviewed-fulltext-article-IDR#:~:text=One%20of%20the%20adverse%20effects,usually%20occurred%2>

0within%201%20year.&text=However%2C%20in%20some%20long%2Dterm,renal%20damage%20in%20long%2Dterm.

33. Barata, R. Marques, B. Navarro, D. Mendes, M. Silva, C. Góis, M. et al. Acute interstitial nephritis due to dolutegravir: The first case reported Nefritis intersticial aguda por dolutegravir: primer caso notificado. Nefrología, Portugal. [Internet] 2023; [Citado 7, abril, 2024]43(11):370-373. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0211699521002162>
34. Ueaphongsukkit, T. Gatechompol, S. Avihingsanon, A. Lampenkhae, K. Avihingsanon, Y. Udomkarnjananum, S. Tenofovir alafenamide nephrotoxicity: a case report and literature review. BMC, Tailandia. [Internet] 2021; [Citado 7, abril, 2024]. Disponible en: <https://aidsrestherapy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12981-021-00380-w>
35. Tourret, J. Deray, G. Isnard, C. Tenofovir Effect on the Kidneys of HIV-Infected Patients: A Double-Edged Sword? JASN, Francia. [Internet] 2013; [Citado 9, abril, 2024]24(10):1519-1527. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3785270/>
36. Zilwa, N. Mpejane, O. Kalinoski, T. Fanconi syndrome, diabetes insipidus, and acute kidney injury due to tenofovir disoproxil fumarate: A case report. Sage Journal, Francia. [Internet] 2023; [Citado 9, abril, 2024]. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/13596535231186727>
37. Soto, K. Campos, P. Manso, R. Antunes, A. Morello, J. Perazella, M. Severe Acute Kidney Injury and Double Tubulopathy Due to Dual Toxicity Caused by Combination Antiretroviral Therapy. Kidney International Reports, Portugal. [Internet] 2019; [Citado 9, abril, 2024]4(3):494-499. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468024918303097>
38. National HIV Curriculum. Adverse Effects of Antiretroviral Medications. Estados Unidos. [Internet] 2024; [Citado 9, abril, 2024]. Disponible en: <https://www.hiv.uw.edu/pdf/antiretroviral-therapy/adverse-effects/core-concept/all>

39. Kolakowska, A. Freire, A. Cailhol, J. Update on Adverse Effects of HIV Integrase Inhibitors. Springer, Francia. [Internet] 2019; [Citado 9, abril, 2024]11:372-387. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40506-019-00203-7>
40. Patel, R. Evitt, L. Mariolis, I. Giambenedetto, S. Monforte, A. Casado, J. et al. HIV Treatment with the Two-Drug Regimen Dolutegravir Plus Lamivudine in Real-world Clinical Practice: A Systematic Literature Review. Springer, Reino Unido. [Internet] 2021; [Citado 11, abril, 2024]10:2051-2070. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-021-00522-7>
41. Sandman, L. Stoll, M. Behrens, G. Hypophosphatemia in people with HIV: no benefit when switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide. AIDS, Alemania. [Internet] 2021; [Citado 11, abril, 2024]35(9): 1516-1518. Disponible en: [https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2021/07150/hypophosphatemia\\_in\\_people\\_with\\_hiv\\_no\\_benefit.24.aspx](https://journals.lww.com/aidsonline/abstract/2021/07150/hypophosphatemia_in_people_with_hiv_no_benefit.24.aspx)
42. Soldado, J. Lerma, E. Arrieta, I. Bujosa, D. Gacrcía, N. Pineda, M. et al. Bone density, microarchitecture and tissue quality after 1 year of treatment with dolutegravir/abacavir/lamivudine. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, España. [Internet] 2020; [Citado 15, abril, 2024]75(10):2998-3003. Disponible en: <https://academic.oup.com/jac/article/75/10/2998/5876160?login=false>
43. Monteiro, E. Barros, I. Penteriche, I. Rodrigues, D. Siilva, G. Oliveira, V. et al. Lamivudine-based two-drug regimens with dolutegravir or protease inhibitor: Virological suppression in spite of previous therapy failure or renal dysfunction. The Brazilian Journal of Infectious Diseases, Brazil. [Internet] 2023; [Citado 15, abril, 2024]27(3). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S141386702300017X>
44. Gutiérrez, F. Barrios, A. Calvo, A. 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. GeSIDA-Grupo de estudio del SIDA-SEIMC, España. [Internet] 2022; [Citado 23, Enero 2024] Disponible en: [gesida-seimc.org](https://gesida-seimc.org)

45. Matheu, J. Paz, N. Ramírez, S. Manual de atención integral a personas adultas y adolescentes con el virus de la inmunodeficiencia humana. Salud de Gobierno de la Republica de Honduras. Honduras. [Internet] 2023; [Citado 20, Abril 2024] Disponible en: <https://honduras.bvsalud.org/wp-content/uploads/2024/04/MANUAL-DE-ATENCION-INTEGRAL-A-PERSONAS-ADULTAS-Y-ADOLESCENTES-CON-EL-VIRUS-DE-LA-INMUNODEFICIENCIA-HUMANA.pdf>
46. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents With HIV. Department of Health and Human Services. [Citado 23, Agosto 2024 [Pag.92, Tabla 6a]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>.

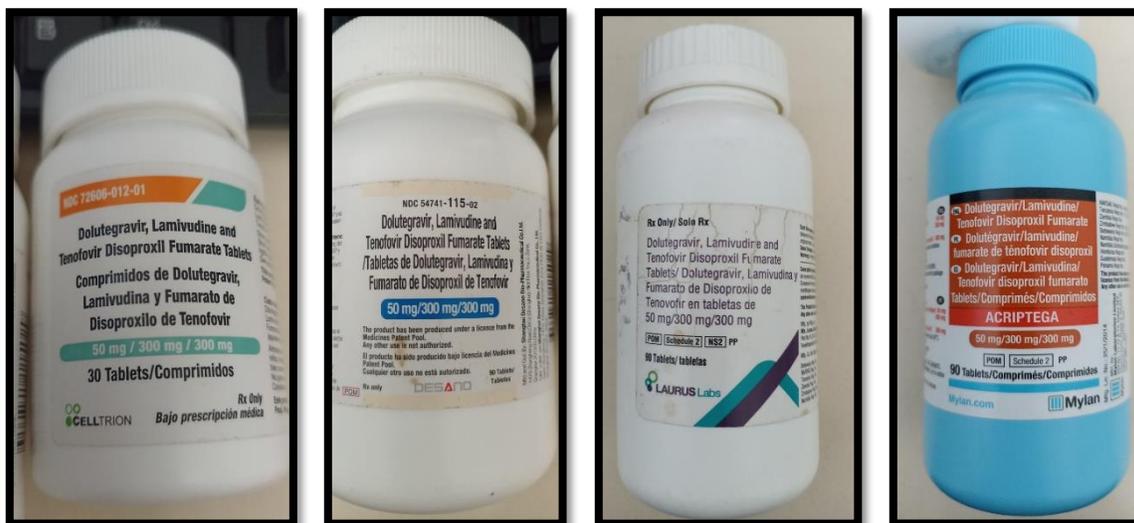
## XII. ANEXOS

Tabla 12: Ficha Bibliográfica Digital del Vaciado de Información

<p><b>TÍTULO:</b> 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</p>	<p><b>DIRECCIÓN ELECTRÓNICA:</b> gesida-seimc.org</p>
<p><b>AÑO:</b>2022</p>	<p><b>AUTOR:</b> Gutiérrez, A.</p>
<p><b>BASE DE DATOS:</b> internet</p>	<p><b>IDIOMA:</b> Español</p>
<p><b>RESUMEN DEL CONTENIDO:</b> En los pacientes con infección por el VIH la causa más frecuente de tubulopatía proximal es el uso de algunos fármacos antirretrovirales, principalmente TFV, sobre todo la formulación TDF y con menor frecuencia otros análogos de nucleósidos como didanosina (ddl) y estavudina. Habitualmente se presenta de forma incompleta y subclínica, con fosfaturia e hipofosfatemia variable, glucosuria normoglucémica y proteinuria leve o moderada, aunque pueden desarrollarse formas más severas.</p>	

**Fuente:** Elaboración propia 2024

Figura 11: Presentación de TLD (tenofovir,lamivudina, dolutegravir) en distintas marcas comerciales.



**Fuente:** Elaboración propia, 2024

## 12.1 Efectos Adversos más comunes por ARV

Cuadro 1. Inhibidores Nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI)

<b>NOMBRE GENÉRICO</b>	<b>Efectos adversos inmediatos</b>	<b>Efectos adversos tardíos</b>	<b>Opciones de Terapia alternativa</b>	<b>COMENTARIOS</b>
<b>ZIDOVUDINA</b> AZT	Nauseas Vómitos	Síndrome anémico. Miopatía	Cambiar a Tenofovir o Abacavir	
<b>ABACAVIR</b> ABC	Hipersensibilidad que puede incluir: fiebre, erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, malestar general, fatiga o síntomas respiratorios, cefalea.	Mayores riesgos de infarto del miocardio	Cambiar a Tenofovir o Zidovudina	
<b>EMTRICITAVINA</b> FTC	Toxicidad mínima  Dolor abdominal, diarrea, cefalea	Hiperpigmentación /decoloración de la piel		Se puede producir una exacerbación aguda grave de la hepatitis en pacientes con coinfección por VHB/VIH que interrumpen la FTC
<b>LAMIVUDINA</b> (3TC)	Toxicidad mínima: Cefalea Diarrea, náuseas, vomito, dolor abdominal	Neuropatía periférica Pancreatitis		Se puede producir exacerbación aguda grave de la hepatitis en personas con coinfección por VHB/VIH que interrumpen el tratamiento con 3TC
<b>FUMARATO DE DISOPROXILO DE TENOFOVIR</b> (TDF)	Cefalea, diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia	Insuficiencia renal Síndrome de Fanconi, tubulopatía renal proximal Osteomalacia, disminución de la Densidad Mineral Ósea , Astenia	Abacavir o Zidovudina	Se puede producir una exacerbación aguda grave de la hepatitis en pacientes con coinfección por VHB/VIH que interrumpen el tratamiento con TDF

Fuente: manual de atención integral a personas Adultas y adolescentes con el virus de la Inmunodeficiencia humana. 2023

Cuadro 2. Inhibidores No Nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI)

NOMBRE GENÉRICO	Efectos adversos inmediatos	Efectos adversos tardíos	Opciones de Terapia alternativa	COMENTARIOS
<b>Efavirenz (EFV)</b>	Erupción Sensación de tristeza Alucinaciones auditivas	Síntomas neuropsiquiátricos Elevaciones de transaminasas séricas Hiperlipidemia Prolongación del intervalo QT	Inhibidores de proteasa (Lopinavir/Ritonavir, Atazanavir más Ritonavir, Dolutegravir (colocar la presentación)	Evidencia de alta tasa de resistencia.
<b>Etravirina (ETR)</b>	Nauseas, vomito. Erupción, incluido el síndrome de Stevens-Johnson Se han informado RHS, caracterizadas por erupción cutánea, hallazgos constitucionales y, a veces, disfunción orgánica (incluida insuficiencia hepática).	Neuropatía periférica		Se utiliza como parte del esquema de tercera línea

Fuente: manual de atención integral a personas Adultas y adolescentes con el virus de la Inmunodeficiencia humana. 2023

Cuadro 3. Inhibidores de la integrasa

NOMBRE GENÉRICO	Efectos adversos inmediatos	Efectos adversos tardíos	Opciones de Terapia alternativa	COMENTARIOS
<b>Dolutegravir (DTG)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insomnio</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Reacción de hipersensibilidad: erupción cutánea, síntomas constitucionales y disfunción de órganos (incluida lesión hepática).</li> <li>• Náuseas, diarrea, flatulencias, Mareos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresión e ideación suicida</li> <li>• Aumento de peso</li> <li>• Hepatotoxicidad</li> </ul>	Requiere aprobación de Mesa ARV	<p><b>Sus efectos son menos comunes.</b></p> <p>La depresión y la ideación suicida: poco común se da en personas con condiciones psiquiátricas preexistentes</p>
<b>Raltegravir (RAL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Febrícula</li> <li>• Aumento de peso</li> <li>• Insomnio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erupción, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, hipersensibilidad y necrólisis epidérmica tóxica</li> <li>• Elevación de CPK, debilidad muscular y rabdomiólisis</li> <li>• Depresión e ideación suicida</li> </ul>	Requiere aprobación de Mesa ARV	La depresión y la ideación suicida: poco común se da en personas con condiciones psiquiátricas preexistentes

Fuente: manual de atención integral a personas Adultas y adolescentes con el virus de la Inmunodeficiencia humana. 2023

Cuadro 4. Inhibidores de la proteasa

NOMBRE GENÉRICO	Efectos adversos inmediatos	Efectos adversos tardíos	Opciones de Terapia alternativa	COMENTARIOS
Atazanavir (ATV)	Elevaciones de transaminasas séricas Erupción cutánea Cefalea Insomnio, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vomito	Hiperbilirrubinemia indirecta Colelitiasis. Nefrolitiasis Insuficiencia renal. Hiperlipidemia (especialmente con refuerzo de RTV). Hiperglucemia. Mala distribución de grasa Aumento en la creatinina Prolongación del intervalo PR	Requiere aprobación de Mesa ARV	Aumento de la creatinina sérica cuando se administra con COBI (COBICISTAT). Usar con precaución en personas que tienen defectos de conducción subyacentes o que toman medicamentos concomitantes que pueden causar prolongación de PR.
Darunavir (DRV)	Diarrea, náuseas Vomito, Cefalea Erupción cutánea, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, Pustulosis exantemática aguda generalizada y Eritema multiforme.	Hepatotoxicidad Hiperlipidemia. Elevación de transaminasas séricas. Hiperglucemia. Mala distribución de grasa. Aumento en la creatinina sérica.	Requiere aprobación de Mesa ARV	Aumento de la creatinina sérica cuando se administra con COBI (COBICISTAT).
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Intolerancia GI, náuseas, vómitos, diarrea Astenia	Pancreatitis. Hiperlipidemia. Elevación de transaminasas séricas. Hiperglucemia. Resistencia a la insulina/diabetes mellitus. Lipodistrofia. Prolongación del intervalo PR. Prolongación del intervalo QT.	Requiere aprobación de Mesa ARV	hipertrigliceridemia Posible aumento en la frecuencia de episodios hemorrágicos en personas con hemofilia.
Ritonavir (RTV)	Intolerancia GI, náuseas, vómitos, diarrea, Astenia, Alteración del gusto	Hiperlipidemia, Hepatitis Parestesia, Hiperglucemia lipodistrofia	Requiere aprobación de Mesa ARV	Aumento en la frecuencia de episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia.

Fuente: manual de atención integral a personas Adultas y adolescentes con el virus de la Inmunodeficiencia humana. 2023

Cuadro 5. Efectos adversos graves asociados al TAR

EFECTO ADVERSO	CLASE				Comentarios
	INTI	INNTI	II	IP	
Efectos de la densidad Ósea	TAF TDF.	La disminución de la densidad ósea se ha documentado después del inicio de la TAR utilizando cualquier régimen			TAF: asociado con disminuciones más pequeñas en la DMO que las observadas con TDF.
Supresión de la médula ósea	ZDV: Anemia, neutropenia	N/A	N/A	N/A	
Efectos de la conducción cardíaca		RPV, EFV: Prolongación QTc		ATV/r y LPV/r: prolongación intervalo PR	
Enfermedad cardiovascular	ABC: Asociado con un mayor riesgo de infarto de miocardio.	N/A	N/A	DRV y LPV/r potenciados: asociado con ECV.	
Diabetes Mellitus y Resistencia a la Insulina	AZT	N/A	N/A	LPV/r	
Dislipidemia	ZDV > ABC: ↑ TG y ↑ LDL TAF: ↑ TG, ↑ LDL y ↑ HDL	EFC: ↑ TG, ↑ LDL, ↑ HDL	EVG/c: ↑ TG, ↑ LDL, ↑ HDL	Todos los PI reforzados con RTV	LPV/r > DRV/r y ATV/r
Efectos hepáticos	ZDV: Esteatosis	EFV: Aumento de las transaminasas  NVP: Hepatotoxicidad grave  EFV y NVP	DTG: Con coinfección por VHB o VHC pueden tener un mayor riesgo de hepatotoxicidad.	Todos los IP: Se han notificado casos poco frecuentes de hepatitis y descompensación hepática inducidas por fármacos	
Reacción de hipersensibilidad	ABC	NVP	RAL		
Efectos Renales/Urolitiasis	TDF: Tubulopatía	RPV: Inhibe la secreción de CRs.	BIC: Inhibe la secreción de CRs	ATV y LPV/r: Enfermedad renal crónica ATV: Urolitiasis.	
Lipodistrofia	ZDV	Lipohipertrofia: aumento de la grasa del tronco observado con regímenes que contienen EFV, PI y RAL			

Fuente: manual de atención integral a personas Adultas y adolescentes con el virus de la Inmunodeficiencia humana. 2023

## 12.2 Artículo de Monografía Aprobado

### DAÑO RENAL POR TRATAMIENTO DE TLD (TENOFОВIR, LAMIVUDINA, DOLUTEGRAVIR) EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

*Kidney Damage due to TLD treatment (tenofovir, lamivudine, dolutegravir) in patients with Human Immunodeficiency Virus.*

Benjamin Leopoldo Marroquín López  
benjaminmarroquin5@gmail.com  
Médico y Cirujano, Centro Universitario de San Marcos, USAC  
San Marcos, Guatemala

#### RESUMEN ABSTRACT

El virus de VIH es el patógeno que causa infección crónica que progresa a SIDA, siendo un retrovirus de la familia de los lentivirus, favoreciendo enfermedades de progresión lenta. Con una prevalencia 4 veces mayor en las trabajadoras sexuales, en las personas que se inyectan sustancias intravenosas. A nivel mundial, los tratamientos antirretrovirales han salvado 20,8 millones de vidas. La terapia en el VIH a menudo se complica por la mayor incidencia de lesión a nivel renal aguda y/o crónica. Con una prevalencia reportada de ERC asociada al VIH entre el 4,7 al 38% a nivel mundial. Se proporciona con esta revisión, una visión general de la lesión renal en pacientes con VIH asociada a la terapia antirretroviral con tenofovir, lamivudina y dolutegravir.

**Palabras clave:** lesión renal, antirretrovirales, tenofovir, lamivudina, dolutegravir, VIH

The HIV virus is the pathogen that causes chronic infection that progresses to AIDS, being a retrovirus of the lentivirus family, favouring slowly progressive diseases. With a prevalence 4 times higher in sex workers, in people who inject intravenous substances. Globally, antiretroviral treatments have saved 20.8 million lives. HIV therapy is often complicated by the increased incidence of acute and/or chronic kidney injury. With a reported prevalence of CKD associated with HIV between 4.7 and 38% worldwide. An overview of kidney injury in HIV patients associated with antiretroviral therapy with tenofovir, lamivudine and dolutegravir is provided with this review.

**Keywords:** kidney injury, antiretrovirals, tenofovir, lamivudine, dolutegravir, HIV

Fuente: IDICUSAM, 2024

### DAÑO RENAL POR TRATAMIENTO DE TLD (TENOFОВIR, LAMIVUDINA, DOLUTEGRAVIR) EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

INFORME DE ORIGINALIDAD

18%

ÍNDICE DE SIMILITUD

FUENTES PRIMARIAS

1	<a href="http://www.scielo.cl">www.scielo.cl</a> Internet	112 palabras — 4%
2	<a href="http://revistas.itsup.edu.ec">revistas.itsup.edu.ec</a> Internet	67 palabras — 2%
3	<a href="http://www.nureinvestigacion.es">www.nureinvestigacion.es</a> Internet	64 palabras — 2%
4	<a href="http://revistacusam.com">revistacusam.com</a> Internet	62 palabras — 2%
5	<a href="http://www.slideshare.net">www.slideshare.net</a> Internet	25 palabras — 1%
6	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Internet	24 palabras — 1%
7	<a href="http://repositorio.uia.ac.cr:8080">repositorio.uia.ac.cr:8080</a> Internet	19 palabras — 1%
8	<a href="http://1library.co">1library.co</a> Internet	17 palabras — 1%
9	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> Internet	14 palabras — < 1%

# DAÑO RENAL POR TRATAMIENTO DE TLD (TENOFIVIR, LAMIVUDINA, DOLUTEGRAVIR) EN PACIENTES CON VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA.

*Kidney Damage due to TLD treatment (tenofovir, lamivudine, dolutegravir) in patients with Human Immunodeficiency Virus.*

Benjamín Leopoldo Marroquín López

benjaminymarroquin5@gmail.com

Médico y Cirujano, Centro Universitario de San Marcos, USAC

San Marcos, Guatemala

## RESUMEN

El virus de VIH es el patógeno que causa infección crónica que progresa a SIDA, siendo un retrovirus de la familia de los lentivirus, favoreciendo enfermedades de progresión lenta. Con una prevalencia 4 veces mayor en las trabajadoras sexuales, en las personas que se inyectan sustancias intravenosas. A nivel mundial, los tratamientos antirretrovirales han salvado 20,8 millones de vidas. La terapia en el VIH a menudo se complica por la mayor incidencia de lesión a nivel renal aguda y/o crónica. Con una prevalencia reportada de ERC asociada al VIH entre el 4,7 al 38% a nivel mundial. Se proporciona con esta revisión, una visión general de la lesión renal en pacientes con VIH asociada a la terapia antirretroviral con tenofovir, lamivudina y dolutegravir.

**Palabras clave:** lesión renal, antirretrovirales, tenofovir, lamivudina, dolutegravir, VIH

## ABSTRACT

The HIV virus is the pathogen that causes chronic infection that progresses to AIDS, being a retrovirus of the lentivirus family, favouring slowly progressive diseases. With a prevalence 4 times higher in sex workers, in people who inject intravenous substances. Globally, antiretroviral treatments have saved 20.8 million lives. HIV therapy is often complicated by the increased incidence of acute and/or chronic kidney injury. With a reported prevalence of CKD associated with HIV between 4.7 and 38% worldwide. An overview of kidney injury in HIV patients associated with antiretroviral therapy with tenofovir, lamivudine and dolutegravir is provided with this review.

**Keywords:** kidney injury, antiretrovirals, tenofovir, lamivudine, dolutegravir, HIV

## **INTRODUCCIÓN**

Con cuatro décadas después de la epidemia del SIDA, el virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH-1) ha infectado en un aproximado de 84 millones de personas en el mundo, causando la muerte de aproximadamente 40 millones. A nivel de Guatemala, los datos obtenidos demuestran que, en el año 2022 se estima un total de 31,000 personas con VIH. De este total, el 97% de personas conocen su diagnóstico y de estas el 79% están bajo un tratamiento antirretroviral.

Con la aparición y el inicio de medicamentos denominados como Antirretrovirales, se marcó un antes y un después en el curso clínico y desenlace de la enfermedad, donde se ha aumentado la sobrevivencia de los pacientes que son sometidos a dichos tratamientos. A partir del año 2018, las directrices sobre el tratamiento del VIH de la OMS, se recomienda la combinación de tenofovir, lamivudina y dolutegravir como un régimen de primera línea para dar inicio a la terapia antirretroviral en adultos y adolescentes que viven con el VIH.

La enfermedad renal puede resultar de efectos directos del mismo virus de inmunodeficiencia humana en el riñón o de procesos infecciosos oportunistas y a la exposición de medicamentos nefrotóxicos donde se pueden incluir como complicación por el uso de la terapia antirretroviral.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Este estudio se realizó por medio de una revisión documental utilizando análisis de artículos con evidencia científica sobre Insuficiencia renal, tratamiento de insuficiencia renal, VIH-SIDA, Antirretrovirales. Realizando búsquedas especializadas en ciencias de la salud, en bases de datos electrónicos tales como: PubMed, Scielo, Elsevier, Google Scholar, seleccionando artículos en idioma inglés y español cumpliendo con criterios de inclusión con información actualizada y reciente con no más de 5 años de publicación y tomando en cuenta palabras clave como daño renal, VIH, tratamiento antirretroviral.

Tomando en cuenta lo anterior de acuerdo a los criterios de inclusión se procedió al análisis mediante lectura, observación e interpretación haciendo uso de resúmenes, anotando datos de importancia en fichas bibliográficas para tener una organización adecuada de la información.

## RESULTADOS Y DISCUSION

Datos obtenidos de la Organización Mundial de la Salud, (A. Cajape, 2022.) el virus de inmunodeficiencia humana ha cobrado múltiples vidas sienten un aproximado de 36,3 millones de personas. Tomando en cuenta datos proporcionados por la Organización Panamericana de la Salud en los años 2010 al 2019, hubo un registro del 21% de acuerdo a casos registrados de VIH.

En un estudio trasversal, observacional, retrospectivo y descriptivo (A. Kral, 2021), realizado en el Policlínico de Infectología del Hospital Clínico San Borja Arriarán. De los cuales la muestra tomada fue respecto a ingresos intrahospitalarios de pacientes con diagnóstico de HIV sin ningún tratamiento antirretroviral, teniendo un dato de 3,696. Del total, 221 iniciaron el tratamiento antirretroviral con una carga viral mayor o igual a 500.000 cps/ml, equivalente a 5,97% del total.

Una de las características importantes de los pacientes, es que las edades promedio fueron entre los 27 y 36 años con una mediana de 43 años. La mayoría de los pacientes poseía una carga viral basal entre 500.000 y 1.000.000cps/ml.

Algunos Estudios declaran que hay una prevalencia mayor en enfermedad renal en los pacientes con diagnóstico de VIH positivo, en comparación con las personas no infectadas y el riesgo de progresión de la enfermedad renal crónica a su etapa terminal, es 20 veces mayor en estos casos.

Estudios recientes demuestran que tenofovir se asocia significativamente con riesgo creciente de desarrollo de lesión renal aguda y crónica por daño tubular agudo no completamente reversible, por lo que se considera el mas nefrotóxico. Lamivudina tiene uno de los mejores componentes y perfiles de ser tolerados a un largo plazo, con poca frecuencia en provocar lesión renal al momento de utilizarlo. Con respecto al dolutegravir, este medicamento de acuerdo a estudios se ha demostrado que inhibe la secreción de creatinina renal al inhibir al trasportador de cationes orgánicos 2.

Tras la llegada de nuevos fármacos que forman parte de la terapéutica antirretroviral, siendo estos con menos efectos secundarios y mayor potencia virológica, las guías para manejo de prevención de la infección por VIH actuales no describen recomendaciones específicas para grupos de pacientes con determinados rangos de carga viral basal.

## **INSUFICIENCIA RENAL:**

Es un síndrome clínico que, de una forma brusca, causa una alteración en la homeostasis del organismo. Frecuentemente se manifiesta con una diuresis deficiente o insuficiente, con una presentación inicial que va de horas a días y su elevación por encima de las cifras normales de concentración sérica de creatinina y de nitrógeno ureico, pueden ser utilizados para llegar a un diagnóstico.

Se puede definir por la falta de filtración renal y la función excretora en días a semanas, con un efecto de retención de los productos nitrogenados y otros desechos de lo que el riñón se encarga de eliminar. Es de importancia el señalar que la enfermedad renal se determina por medio de un diagnóstico clínico, no estructural. Puede ser asintomática con algunos cambios transitorios en la tasa de filtrado glomerular, hasta trastornos alarmantes que pueden ser letales en muy poco tiempo.

La lesión renal aguda es una complicación en 5% de las hospitalizaciones en unidades de cuidados intermedios, y puede llegar hasta un 30% en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. La gravedad de la lesión renal se estadifica con base en la gravedad y en la duración de la oliguria como se muestra en el siguiente cuadro.

**Cuadro 1: Estadificación de la lesión renal grave.**

<b>ETAPA</b>	<b>CREATININA SERICA</b>	<b>DIURESIS</b>
<b>1</b>	1.5-9 veces el valor normal O Incremento mayor 0.3 mg/100 ml	Menor a 0.5 ml/kg/h por 6-12 hora
<b>2</b>	2.0-2.9 veces el valor basal	Menor a 0.5 ,l/kg/ hora por 12 horas o más
<b>3</b>	3.0 veces el valor basal o incremento de las concentraciones séricas de creatinina mayor a 4.0mg/ml o inicio de tratamiento de reemplazo renal	Menor a 0.3 ml/kg/ hora por más de 24 horas o anuria por mas de 12 horas.

Fuente: Harrison, principios de medicina interna.

NOTA: valoración de los criterios de severidad para estadificación de lesión renal aguda, datos a a considerar en cada paciente.

La Enfermedad Renal Crónica, incluye procesos diferentes a nivel fisiopatológico acompañado de anomalías de la función renal y un deterioro de la tasa de filtración glomerular. Con un riesgo de progresión que se relaciona de una forma muy estrecha con la filtración glomerular y la albuminuria.

En cuanto a la fisiopatología, este abarca dos importantes mecanismos que son lesivos: 1) desencadenantes mecanismos que son específicos de una causa primaria tales como: anomalías del desarrollo estructural del riñón, contacto con toxinas en el transcurso de algunas enfermedades. 2) hipertrofia e hiperfiltración a nivel de las nefronas que aún son viables como efecto de una disminución en largo plazo de la masa renal.

En 1990, la enfermedad renal ocupó el lugar 27 en la lista de causas de mortalidad global, con una tasa al año que fue estandarizada por edad de 9,6 por cada 100,000 personas teniendo un incremento hasta 11,1 en el año 2010.

## **VIH AVANZADO**

El virus de la inmunodeficiencia humana ataca el sistema inmunológico, provocando una destrucción de las células a nivel inmunitario que conforman el mecanismo de defensa dentro del organismo, con una afectación del funcionamiento normal de la inmunidad, provocando una caída gradual del estado de inmunodeficiencia con un aumento del riesgo de contraer múltiples infecciones, ciertos tipos de cáncer y enfermedades que, en otras personas con un sistema inmunológico estable.

Al avanzar la enfermedad, esta llega a seguir un curso lento convirtiéndose en el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida SIDA, dependiendo del sistema inmune de cada paciente puede manifestarse como tal en un periodo entre 2 a 15 años. La infección por VIH/SIDA es una enfermedad con gran impacto dentro de la salud pública en todo el mundo, porque afecta a millones de personas a pesar del inicio de la implementación del tratamiento antirretroviral, en estrategia con el fin de combatir la enfermedad.

Por tal razón, la adherencia al tratamiento antirretroviral, desempeña un papel importante para el tratamiento de la infección, a pesar de ello, no se logra conseguir el éxito total de la terapia, habiendo una adhesión ineficiente afectando al paciente en varios aspectos de su vida incluido su entorno familiar.

### **VIH Y ENFERMEDAD RENAL:**

En 1984, fueron descritos los primeros casos de enfermedad renal asociados a VIH, siendo caracterizados por su rápido deterioro con respecto a su función renal, presentando proteinuria severa, con tiempo posterior, se denominó Nefropatía asociada a VIH, definida como la glomerulopatía inducida principalmente por el virus. La enfermedad renal crónica es la complicación más frecuente y conocida de causada por el virus de inmunodeficiencia humana, describiéndose del 5 al 60% de los casos registrados.

Existe una evidencia creciente con respecto al fenotipo relacionado con el envejecimiento, impulsado por un estado pro inflamatorio en los pacientes que tienen un diagnóstico de VIH y de una acelerada inmunosenescencia. Dentro de la función renal, el marcador más utilizado para evaluarlo, es la creatinina sérica, pero es de tomar en consideración factores que pueden hacer un cambio en la función renal tales como: edad, sexo, peso y masa muscular, haciéndolo de manera particular un marcador imperfecto de la tasa de filtrado glomerular.

Los factores de riesgo de la enfermedad renal y los factores relacionados con el VIH tienen una influencia dentro del desarrollo y la progresión de la enfermedad, todos y cada uno de ellos son una combinación de factores tradicionales, con una incidencia aumentada.

Se ha demostrado que la terapia antirretroviral combinada, reduce los índices de enfermedad renal en la población que padece VIH. Se ha demostrado que algunos antirretrovirales tienen características de ser nefrotóxicos asociados a un empeoramiento de la función renal. La terapia antirretroviral puede llegar a favorecer un desarrollo de enfermedad renal dentro de los que podemos mencionar: zidovudinas, didanosina y tenofovir.

### **TERAPIA ANTIRRETROVIRAL:**

A pesar de que el tratamiento antirretroviral ha logrado reducir muertes relacionadas con el VIH/SIDA, no es universal el acceso a la terapia y sus perspectivas de tratamiento en temas curativos a un es incierta. Hay argumentaciones de que programas de prevención y concientización resultan más viables. A pesar de ello por la alta prevalencia de VIH y el acceso limitado al tratamiento antirretroviral no hay nada certero.

Tras la llegada de los nuevos medicamentos antirretrovirales, que presentan menos efectos adversos y presentan mayor potencia virológica, las nuevas guías del tratamiento y prevención de la infección por VIH en la actualidad, no describen recomendaciones especiales para los diferentes grupos de pacientes con determinada carga viral.

La infección por VIH/SIDA sigue siendo una enfermedad con un gran impacto para la salud pública en todo el mundo, con afectación a millones de personas a pesar del inicio de la implementación del tratamiento antirretroviral como parte de una estrategia implementada para combatir la infección. Por tal razón, la adherencia al tratamiento antirretroviral juega un importante papel en el manejo de la enfermedad.

La infección por el VIH requiere un tratamiento de por vida, y por ello la seguridad de los antirretrovirales debe de ser una preocupación. A nivel mundial, más de 17 millones de pacientes tienen tratamiento y se considera un logro por esfuerzos globales para que más pacientes puedan tener acceso al tratamiento antirretroviral.

### **DAÑO RENAL POR TRATAMIENTO DE TLD (tenofovir, lamivudina, dolutegravir)**

El tratamiento en infección por VIH se complica a menudo por la incidencia aumentada de lesión a nivel renal. La toxicidad de cada fármaco sigue siendo una causa principal de lesión renal a nivel de toda la población, por tal razón es necesario considerar de manera atenta la dosis de cada medicamento. Esto es importante ya que, en pacientes con VIH existe un riesgo de 2 a 20 veces mayor de padecer una enfermedad renal a diferencia de la población no infectada.

Con una prevalencia reportada de enfermedad renal asociada al VIH que va del 4,7 al 38% en el mundo, ciertos antirretrovirales se asocian con toxicidades específicas de órganos, esto, añadiendo otras afecciones como: la edad, enfermedades como diabetes e hipertensión, la enfermedad renal se ha convertido en una de las principales causas de muerte principalmente en la población infectada con VIH.

La detección de manera temprana y oportuna del daño a nivel renal, es muy importante para poder realizar una selección adecuada de los medicamentos que se van a utilizar en la terapia antirretroviral y de esta manera poder eliminar las posibles complicaciones que puedan ser causadas por medicamentos nefrotóxicos.

Uno de los efectos secundario del tenofovir es la lesión renal aguda o crónica con un reporte del 4 al 8%, ocurriendo generalmente en un tiempo promedio de 1 año. El uso de Dolutegravir provoca un ligero aumento en el nivel de creatinina sérica, pero son raros los reportes de daño renal. La Lamivudina es un agente eficaz con una vida media a comparación con otros agentes antirretrovirales, permite una dosificación una a dos veces al día. Pero a pesar de ello la lamivudina solo se encuentra disponible en dosis fijas por lo que los pacientes con VIH requieren ajustes de dosis para evitar toxicidad.

La sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas realizan publicaciones donde recomiendan realizar estudios de detección de factores que puedan provocar anomalías renales en todos y cada uno de los pacientes con diagnóstico de VIH, tales como: medición de la presión arterial, creatinina sérica, y buscar proteinuria utilizando una tira reactiva. Además de ellos se recomienda la medición de fosfato sérico y glucosuria por lo menos en dos ocasiones en un año, principalmente a todos los pacientes con tratamiento antirretroviral con Tenofovir, lamivudina y dolutegravir.

Los pacientes con un alto porcentaje de riesgo son lo que presentan niveles de aclaramiento de creatinina menor a 60 ml/min, presión arterial elevada, proteinuria, diabetes mellitus, trasplante de órganos y fármacos nefrotóxicos concomitantes. Por lo que se recomienda realizar pruebas control de creatinina sérica, estimas los niveles de la tasa de filtrado glomerular y realizar medición de fosfato sérico en pacientes con tratamiento con TLD cada 1 a 3 meses durante el primer año y cada 3 a 6 meses posteriormente, tomando en cuenta el perfil de riesgo del paciente.

El tratamiento de un cuadro de lesión renal que es inducida por TLD no se ha definido de manera clara. Al presentarse insuficiencia renal aguda, debido a mayor riesgo de deterioro de la función renal que puede ser a largo plazo, lo recomendado es retirar el uso de la terapia. No se ha determinado el uso de dosis mínimas para prevenir la lesión renal.

## CONCLUSIONES

- El uso a largo plazo del tratamiento antirretroviral con Tenofovir, lamivudina y dolutegravir en pacientes con VIH pueden causar lesiones a nivel renal si no se lleva un control adecuado de la función renal de cada paciente.
- Los medicamentos antirretrovirales actúan directamente en la función del sistema renal, afectando diferentes partes que conforman al riñón y por ello interfieren en la función, al no ser controlados adecuadamente.
- Los pacientes que son más afectados a nivel del sistema renal son aquellos que no tienen un control adecuado y no tienen un apego correcto a su tratamiento a diferencia de lo que si llevan un control estricto.
- Dentro de los medicamentos dentro de la terapéutica con TLD se considera que el más nefrotóxico es el Tenofovir por sus componentes y sus efectos a nivel de la estructura del riñón de acuerdo a estudios realizados.
- Se debe de llevar un control adecuado de la función renal al momento de iniciar con la terapéutica antirretroviral en pacientes con VIH para poder prevenir lesión aguda o crónica a nivel renal y de esta manera poder evitar complicaciones que puedan ser perjudiciales para el paciente.

## REFERENCIAS

- Ribera, E., Tuset, M., Martín, M., & Del Cacho, E. (2011). Características de los fármacos antirretrovirales. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, 29(5), 362-391.
- Murgas, J. E. R., Redondo, C. A. P., Jaramillo, M. M., Barragán, I. R. T., Ruiz, F. H., Castro, O. P., ... & Caseres, A. A. (2021). Toxicidad renal por tenofovir: A propósito de un caso. *Archivos de medicina*, 17(6), 3. doi: 10.3823/1484
- Balderas-Vargas, N. A., Legorreta-Soberanis, J., Paredes-Solís, S., Flores-Moreno, M., & Andersson, N. (2020). Insuficiencia renal oculta y factores asociados en pacientes con enfermedades crónicas. *Gaceta médica de México*, 156(1), 11-16. <https://doi.org/10.24875/gmm.19005292>
- Díaz, K., Luna, M. T., Duma, D. V., & Apolo, D. A. (2024). Adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos con VIH-SIDA: un artículo de revisión: Adherence to antiretroviral treatment in adult patients with HIV-AIDS: a review article. *NURE Investigación*. <https://doi.org/10.58722/nure.v21i128.2443>
- Kral, A., Wolff, M., Villalobos, H., Segovia, C., & Cortés, C. P. (2021). Evolución virológica de pacientes con infección por VIH que inician terapia antirretroviral con carga viral basales muy alta. *Revista chilena de infectología*, 38(6), 783-789. <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182021000600783>

## Constancia de Expediente Estudiantil PREGRADO

Para trámite de: **Graduación e Impresión de Título**

Registro académico: **201345850**

DPI: **2341094400406**

Nombre: **Marroquin López Benjamin Leopoldo**

Carrera: **Médico y Cirujano**

El encargado de Archivo del Departamento de Registro y Estadística, hace constar que el expediente de estudiante se encuentra **COMPLETO**, por lo cual se le extiende la presente.

Guatemala, 25 de octubre de 2024



Zully María Santos Marroquin

