

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Enfermedad Renal y VIH



O. Schlemmer, «Grupo de catorce en una arquitectura imaginaria» (detalle), óleo y témpera, 1930.

Recomendaciones para el Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica en Pacientes Infectados por el VIH

Indiana University School of Medicine, Indianápolis; Johns Hopkins University, Baltimore; Duke University Medical Center, Durham; EE.UU. *Pág 3*

Estudio Prospectivo para Evaluar la Seguridad Renal de Tenofovir en la Población Pediátrica

University of Milan; San Raffaele Scientific Institute, Milán y otros centros participantes; Italia. *Pág 8*



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Recomendaciones para el Tratamiento de la Enfermedad Renal Crónica en Pacientes Infectados por el VIH

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

**Guidelines for the Management of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients:
Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America**

de los autores

Gupta SK, Eustace JA, Szczech LA y colaboradores

integrantes de la

Indiana University School of Medicine, Indianápolis; Johns Hopkins University, Baltimore;
Duke University Medical Center, Durham; EE.UU.

El artículo original, compuesto por 27 páginas, fue editado por

Clinical Infectious Diseases

40(11):1559-1585, Jun 2005

Todos los pacientes con diagnóstico de infección por el VIH deberían ser evaluados inicialmente en busca de enfermedad renal mediante diferentes análisis de orina y de sangre.

Las recomendaciones de este artículo surgen luego de una búsqueda en MEDLINE de resúmenes en inglés de trabajos publicados por las *American Societies of Nephrology and Infectology* entre enero de 2000 y febrero de 2004. Las recomendaciones están ordenadas según el puntaje del *Public Health Service* perteneciente a la *Infectious Diseases Society of America*. Estas tendrán actualizaciones periódicas a medida que aumente la investigación en la epidemiología, farmacocinética antirretroviral y estrategias de tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC).

Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome clínico caracterizado por el descenso abrupto del tasa de filtración glomerular (TFG) en días o semanas, que se manifiesta con aumento de la creatinemia por encima de 1.5 mg/dl (o 1.3 veces por encima del límite superior fijado por el laboratorio), que retorna a la normalidad en menos de 3 meses. La toxicidad por fármacos y las causas prerrenales secundarias a deshidratación son motivos frecuentes de IRA. El diagnóstico y el tratamiento de la IRA no se detallan en el presente artículo.

Enfermedad renal crónica

La *National Kidney Foundation* la define como el daño renal que persiste durante más de 3 meses. Su gravedad se cuantifica según el deterioro de la función renal. La enfermedad renal terminal (ERT) se encuentra en el estadio V de la ERC (tabla).

Los trastornos de la función renal pueden no ser detectados mediante la creatinemia en pacientes que tienen poca masa muscular (por ejemplo, mujeres, ancianos, pacientes caquéticos o con enfermedad hepática). En estos casos deberían emplearse otros índices que utilizan marcadores como la albúmina para calcular con mayor exactitud la función renal. Estos índices no están validados en individuos infectados por el VIH. Por lo tanto, no existe una ecuación constante en estos pacientes. Las ecuaciones actuales más utilizadas son de la de Cockcroft-Gault:

$$\frac{[140 - \text{edad (años)}] \times \text{peso (kg)} [x 0.85 \text{ en mujeres}]: \text{ClCr (ml/min)}}{72 \times \text{creatinemia (mg/dl)}}$$

y la MDRD (*modification of diet in renal disease*) simplificada:

$$\text{TFG (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{creatinemia (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{edad (años)}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (en mujeres)} \times 1.212 \text{ (si son pacientes negros).}$$

El sistema de estadificación de la ERC también utiliza otros marcadores de enfermedad renal (por ejemplo, albuminuria, proteinuria o hallazgos renales patológicos por imágenes). Por consiguiente, la identificación temprana de enfermedad renal requiere determinaciones de índices urinarios de albúmina-creatinina y proteína-creatinina. Los pacientes que presentan ERC en estadios III a V tienen mayor riesgo de presentar ERT y muerte. Por lo tanto, deberían ser controlados en forma estricta en busca de la etiología de la enfermedad y para determinar su gravedad.

En los pacientes con ERC en estadios I-II, con diabetes y enfermedad renal y microalbuminuria, macroalbuminuria o proteinuria franca es posible lentificar o detener la afección con un tratamiento adecuado.

Estadios de la enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	TFG (ml/min por 1.73m ²)
I	Daño renal con TFG normal o aumentada	≥ 90
II	Daño renal con descenso leve de la TFG	60-89
III	Daño renal con descenso moderado de la TFG	30-59
IV	Descenso acentuado de la TFG	15-29
V	Insuficiencia renal	> 15 (diálisis)

La detección sistemática de los pacientes con proteinuria y albuminuria es útil para identificar a quienes tienen riesgo aumentado de presentar enfermedad vascular aterosclerótica.

Epidemiología

Espectro de enfermedades renales relacionadas con el VIH

Hasta un 60% de las biopsias renales efectuadas en los pacientes con ERC muestran alteraciones histológicas designadas como nefropatía asociada al VIH (HIVAN [*HIV-associated nephropathy*]), una forma de glomeruloesclerosis focal con daño intersticial y síndrome nefrótico. Otras alteraciones son la nefropatía membranosa secundaria a coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB), C (VHC) o sífilis; glomerulonefritis membranoproliferativa asociada con el VHC y crioglobulinemia mixta; nefropatía diabética e hipertensiva; y glomerulonefritis por inmunocomplejos. La biopsia renal es la única forma de llegar al diagnóstico diferencial de los pacientes con HIVAN.

Incidencia, prevalencia y factores de riesgo para ERC

En el año 2000, aproximadamente el 1% de los pacientes en diálisis tenían infección por el VIH o sida. El porcentaje de pacientes infectados por el VIH dializados aumentó de un 11% a 37% entre 1985 y 2000.

El número de pacientes infectados por el VIH sometidos a diálisis se mantiene estable desde 1995, quizá debido al efecto beneficioso de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). La incidencia de ERT secundaria a HIVAN disminuyó entre 1995 y 1999. La mayoría de los pacientes con ERT son negros, lo cual no sorprende, dado que la nefropatía HIVAN afecta predominantemente a las personas de ese grupo racial. Otros factores de riesgo para HIVAN son: bajos recuentos de linfocitos T CD4⁺ y antecedentes familiares de enfermedad renal.

Los factores específicos que se asocian con disminución de la función renal en mujeres VIH positivas, tratadas con

TARGA, incluyen: carga viral basal > 400 copias/ml, recuento basal de linfocitos T CD4⁺ de < 200 células/ μ l, diabetes e hipertensión. Investigaciones recientes señalan otro factor determinante de ERC: la presencia de proteinuria, con elevación simultánea de la creatininemia o sin ella.

Supervivencia de los pacientes infectados por el VIH con ERC

Al principio, la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH con ERT era de 1 a 3 meses. En la actualidad, se acerca a la observada en los pacientes sin infección viral. El porcentaje de supervivencia en los pacientes con VIH y ERT alcanza el 74%. Varios trabajos demostraron estabilidad de la función renal en los pacientes tratados con TARGA, aun en estadios avanzados, en comparación con aquellos que no la recibieron. El *Women's Interagency HIV Study Cohort* demostró hace poco la asociación entre proteinuria y niveles elevados de creatininemia con mayor mortalidad en las mujeres antes o después de iniciar la TARGA. Datos recientes sugieren una relación directa entre el grado de daño renal en los pacientes que reciben TARGA y la mortalidad.

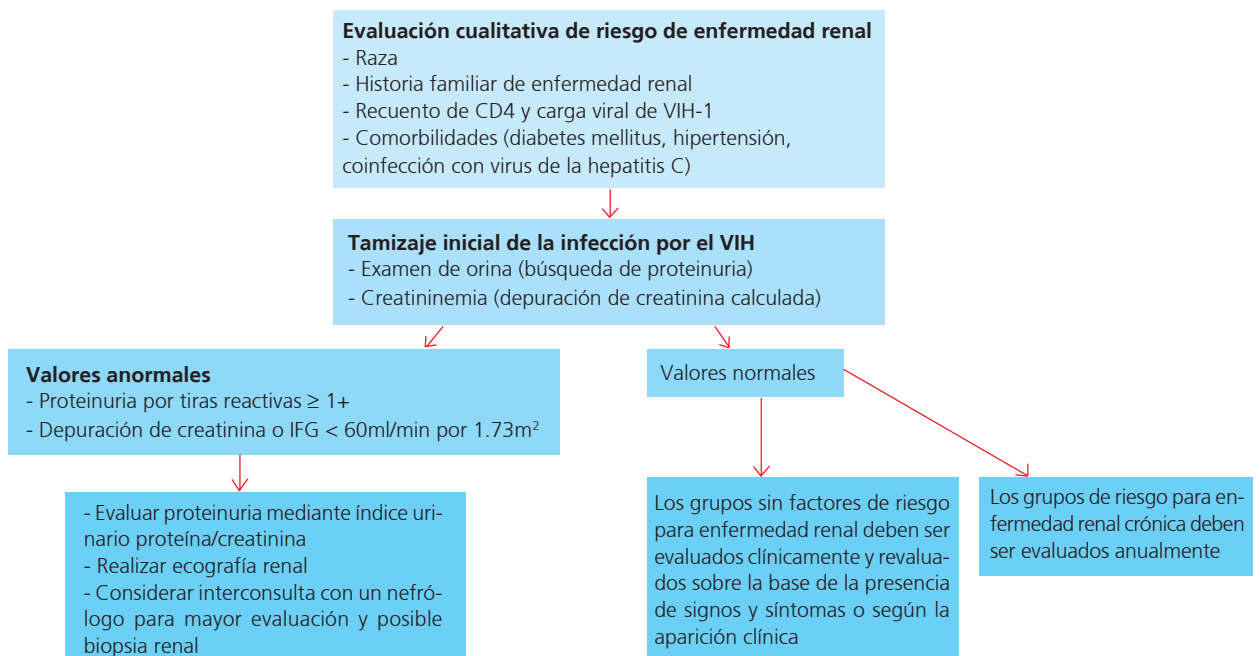
Tamizaje y evaluación inicial

Recomendación 1. Todo paciente VIH+ debe ser evaluado en busca de compromiso renal mediante análisis de orina y cálculo de la función renal (C-III).

Recomendación 2. Todo paciente con elevado riesgo de presentar proteinuria (por ejemplo, personas afroamericanas con recuento de linfocitos T CD4⁺ < 200 μ l/ml, carga viral de VIH > 400 copias/ml y aquellas con diabetes e hipertensión o con coinfección por VHB o VHC) debe ser evaluado anualmente en busca de proteinuria y enfermedad renal (B-II). La función renal debe calcularse en forma anual para poder valorar los cambios en el tiempo (B-II).

Recomendación 3. Todo paciente con proteinuria de grado $\geq 1+$ mediante tiras reactivas o TFG < 60 ml/min por 1.73m²

Algoritmo sugerido para el tamizaje de pacientes con VIH y enfermedad renal



debe tener exámenes adicionales (proteinuria cuantitativa, ecografía renal y eventualmente biopsia renal) e interconsulta con el nefrólogo. Las indicaciones de biopsia renal deben ser iguales a las de los pacientes sin VIH e incluyen proteinuria, evidencia de enfermedad progresiva (aumento de la proteinuria o descenso de la TFG), IRA no explicada o insuficiencia renal subaguda o síndrome nefrítico agudo (por ejemplo, hematuria, proteinuria o hipertensión con insuficiencia renal).

Tratamiento

Recomendación 1. Los pacientes VIH+ con enfermedad renal deben tener controles de presión arterial y los valores no deben ser mayores de 125/75 mm Hg (B-III). Los sujetos con proteinuria deben medicarse inicialmente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (B-II). Los bloqueantes cálcicos deben evitarse en los enfermos que reciben inhibidores de la proteasa (IP).

Recomendación 2. No se debe posponer la diálisis ni la colocación de la fístula arteriovenosa (se prefiere fístula nativa [A-II]) por la sola presencia de infección por el VIH (A-II).

Recomendación 3. Se debe considerar el trasplante renal en los pacientes con ERT, si éste se realiza en centros con amplia experiencia en el área (C-III).

Recomendación 4. Los pacientes con HIVAN deben ser tratados con TARGA en el momento del diagnóstico (B-II). No se debe posponer su uso simplemente por la gravedad del deterioro de la función renal del paciente.

Recomendación 5. Se debe considerar el agregado de IECA, bloqueantes de los receptores de la angiotensina II y prednisona en los pacientes con HIVAN que no responden adecuadamente a la TARGA.

Las medidas no farmacológicas (principalmente la restricción de sal) deben proponerse a todos los pacientes. La restricción de proteínas no tiene sustento bibliográfico y debe realizarse sólo en caso de que se cuente con una supervisión dietética estricta. La progresión de HIVAN a ERT puede ser bastante rápida. Por lo tanto, los pacientes con VIH y ERC en hemodiálisis deben ser evaluados por el nefrólogo y el cirujano para la colocación de una fístula arteriovenosa nativa, que es de elección en estos pacientes debido a que se asocian con bajo porcentaje de complicaciones. Diferentes estudios de casos señalan un mayor porcentaje de peritonitis por *Pseudomonas* y hongos en los pacientes VIH+ sometidos a diálisis peritoneal que en aquellos sin infección viral. Este mayor porcentaje puede atribuirse a la infección por el VIH, a un bajo nivel socioeconómico y al elevado porcentaje de usuarios de drogas por vía intravenosa. Los pacientes en diálisis peritoneal deben ser instruidos acerca del uso correcto de las bolsas colectoras.

Algunos datos preliminares a corto plazo de pequeñas cohortes en receptores VIH+ de trasplantes de hígado, riñón y corazón demuestran índices de supervivencia similares en los pacientes con infección por el VIH y sin ella. El *United States Renal Data System* (USRDS) confirmó hace poco una mejoría notable de la mortalidad en los pacientes tratados con TARGA que recibieron riñones de donantes cadavéricos. No obstante, existen índices elevados de re-

chazo agudo y crónico de etiología desconocida en estos enfermos.

La infección por el VIH por sí misma es causa aparente de HIVAN y podría contribuir a otras enfermedades renales. Por lo tanto, la TARGA es una opción lógica para tratar estas afecciones. Diferentes investigaciones apoyan el beneficio de la TARGA en los pacientes con aumento de la creatinemia. Lamentablemente, luego de varios años de TARGA, algunos enfermos pueden progresar a la ERT por mecanismos que se desconocen. Además, la TARGA puede disminuir la incidencia de *novo* de HIVAN.

Varios trabajos señalaron beneficios significativos de la función renal y la proteinuria en los pacientes con HIVAN medicados con corticoides en los años anteriores a la TARGA. No se observaron diferencias significativas con respecto al riesgo de infecciones graves en los pacientes tratados con corticoides en comparación con los que no los recibieron, si bien la duración de la internación fue mucho más prolongada en los primeros. La mayor evidencia proviene de un estudio prospectivo que evaluó a 20 pacientes consecutivos con HIVAN que recibieron prednisona en dosis de 60 mg/día durante 2-11 semanas con reducción posterior de las dosis en las siguientes 2 a 26 semanas. Se desconocen el tiempo y la duración óptima del tratamiento esteroide. La existencia de infecciones activas debe descartarse antes de iniciar el tratamiento con corticoides (B-III).

Dosis de antirretrovirales y toxicidad renal

Recomendación 1. Se debe reducir de manera apropiada la dosis de los antirretrovirales que tienen eliminación predominantemente renal (C-III) y agregar una dosis posterior a la diálisis en aquellos casos en los que los fármacos sean eliminados con facilidad mediante este proceso.

Recomendación 2. Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (NRTI [*nucleoside reverse transcriptase inhibitor*]) no deben negarse a los pacientes con función renal disminuida por temor a la aparición de acidosis láctica (D-III).

Recomendación 3. Los pacientes que reciben indinavir deben beber al menos 1.5 litros diarios de agua para evitar la formación de cálculos renales (B-III). En estos pacientes, se debe controlar periódicamente la función renal y la presencia de piuria durante los primeros 6 meses y luego en forma bianual (B-II). La búsqueda sistemática de cristaluria no es necesaria a menos que exista sospecha de nefrolitiasis (B-II). La reducción de la función renal no contraindica el uso de indinavir (C-III). Los pacientes que presentan nefrolitiasis por indinavir deben retomar la medicación luego de alcanzar la hidratación adecuada. La presencia de hipertensión, piuria, rabdomiólisis o insuficiencia renal secundaria al indinavir contraindica su utilización posterior (B-III).

Recomendación 4. Los niveles de fósforo, proteinuria, glucosuria y la función renal deben controlarse al menos bianualmente en los siguientes pacientes: a) en tratamiento con tenofovir que tienen TFG < 90 ml/min por 1.73 m²; b) en tratamiento con otros fármacos que tienen eliminación renal (por ejemplo, adefovir, aciclovir, gangiclovir o cidofovir); c) con hipertensión o diabetes; y d) en tratamiento con esquemas de ritonavir potenciados con IP.

Los médicos tratantes no tienen en cuenta el ajuste de dosis de los antirretrovirales en pacientes con ERC. Se ne-

cesita ajustar la dosis de los NRTI y de los RTI nucleótidos, ya que son excretados fundamentalmente por el riñón. Además, la didanosina y la estavudina necesitan mayor reducción debido a la influencia del peso sobre su farmacocinética. Ambas son eliminadas con facilidad por la diálisis debido a la baja unión a las proteínas. Por lo tanto, deben indicarse luego del procedimiento. El abacavir no necesita ajuste de dosis en los pacientes con ERC porque presenta baja excreción urinaria y elevada unión a las proteínas y su metabolismo es predominantemente hepático.

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI [*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor*]), los IP y los inhibidores de la fusión, con excepción de la nevirapina y el indinavir, tienen mayor unión a las proteínas plasmáticas y se metabolizan en el hígado. Además, tienen mayor peso molecular y escasa eliminación renal. En principio, no necesitarían ajustes de dosis en los pacientes con ERC.

La mayoría de los antibióticos utilizados para el tratamiento de las infecciones oportunistas necesitan ajustes de dosis en los pacientes VIH+ que tienen ERC. La trimetoprima y la pirimetamina reducen la excreción de creatinina y podrían elevar sus niveles sin detrimento de la función renal. En consecuencia, se recomienda calcular la depuración (*clearance*) de creatinina de 24 horas en lugar de realizar el cálculo teórico. La dosis de dapsona utilizada como profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* debe ajustarse a 50 mg cada 12 horas por vía oral en los pacientes en diálisis y al menos una dosis debe indicarse luego del procedimiento.

Otros fármacos pueden asociarse con IRA (anfotericina B, foscarnet, cidofovir, pentamida y altas dosis de aciclovir) y deben utilizarse bajo estricta supervisión médica. El 80% de los pacientes tratados con anfotericina B presentan hipopotasemia, bicarbonaturia, acidosis renal tubular, anemia y elevación de la creatininemia. El cidofovir provoca nefrotoxicidad dependiente de la dosis (glucosuria, bicarbonaturia, fosfaturia, poliuria y diabetes insípida nefrogénica). Su uso está contraindicado en los pacientes con depuración de creatinina preexistente ≤ 55 ml/min y proteinuria según tiras reactivas $\geq 2+$. La toxicidad renal es el principal efecto adverso del foscarnet y puede reducirse mediante la administración previa de solución dextrosada al 5%. La precipitación de cristales intratubulares que conducen a la IRA puede ser secundaria al uso de aciclovir, ciprofloxacina, foscarnet y sulfonamidas. Se recomienda administrar estos fármacos de manera lenta y con abundante hidratación.

El tenofovir y el adefovir se eliminan principalmente por vía renal sin metabolizarse. La toxicidad renal se debe a su acumulación en los túbulos proximales. La dosis de adefovir utilizada en los pacientes VIH+ puede causar el síndrome de Fanconi (insuficiencia renal, hipopotasemia, hipofosfatemia, acidosis metabólica, albuminuria/proteinuria, hiperaminaciduria, glucosuria y calciuria). Sin embargo, los pacientes con infección por el VHB utilizan dosis menores.

Infección por el VIH y ERC en niños y adolescentes

Recomendación 1. La detección inicial en busca de HIVAN en los niños sin evidencia de enfermedad renal es similar a la descrita para los adultos y debe incluir análisis completo de orina, determinación plasmática de electrolitos, y niveles plasmáticos de urea y creatinina semestrales.

Recomendación 2. Tanto la HIVAN pediátrica como otras nefropatías proteinúricas en los niños VIH+ deben tratarse

con TARGA; se debe considerar la interconsulta con un nefrólogo y el agregado de IECA en los pacientes con proteinuria grave (grado $\geq 1+$ mediante análisis por tira reactiva o índice proteína-creatinina ≥ 0.2 g/g en 3 muestras diferentes) (C-III). No se recomienda el uso de corticoides en esta población (D-II).

La incidencia de enfermedad renal en la población pediátrica es del 2% al 5%. El 5% de las muertes de los niños infectados por el VIH son secundarias a enfermedad renal.

La evolución a la ERT en los niños depende en gran medida del diagnóstico histopatológico. La glomeruloesclerosis focal y segmentaria, que es de pronóstico adverso y tiene una rápida progresión a la ERT luego del año, se asocia con un elevado índice de mortalidad de causa no renal.

La proteinuria puede ser la primera manifestación de HIVAN en los niños VIH+ sin sospecha clínica. La magnitud puede ser mínima o alcanzar valores de rango nefrótico acompañada por el síndrome clínico. La enfermedad renal puede ser la HIVAN "clásica", pero también puede incluir trastornos hidroelectrolíticos, infecciones urinarias, acidosis renal tubular, IRA, nefrotoxicidad secundaria al tratamiento, enfermedad renal infiltrativa, síndrome urémico hemolítico y nefropatía por IgA.

Si bien desde el punto de vista ecográfico los riñones pueden ser normales, pueden observarse riñones ecogénicos más grandes para la edad y la estatura del paciente en los estadios tempranos y tardíos de la HIVAN.

La TFG, a veces inexacta en la población pediátrica, puede obtenerse con facilidad de la fórmula derivada de Schwartz, que evalúa valores promedio de creatinina según la edad. Existe una calculadora de la TFG en el sitio *web* oficial del *National Kidney Disease Education Program*. A diferencia de los adultos, los niños requieren controles de laboratorio más frecuentes.

Si se detecta proteinuria, se deben realizar mediciones del índice proteína-creatinina (normal ≤ 0.2 g/g). Otros exámenes incluyen la determinación plasmática de proteínas totales, albúmina; exámenes serológicos de VHB, C3, C4, anticuerpos antinucleares; y cultivo bacteriano y virológico de orina. Ante la persistencia de proteinuria, macrohematuria, edema, hipertensión, infección urinaria recurrente, trastornos electrolíticos, acidosis metabólica persistente, elevaciones de los niveles de urea y creatinina se debe realizar la interconsulta con el especialista en nefrología infantil. La insuficiencia renal y la proteinuria persistentes son indicaciones para la biopsia renal.

Durante el tratamiento con TARGA, se debe ajustar la dosis de antirretrovirales en caso de insuficiencia renal semejante al explicado en los adultos. No existen ensayos clínicos hasta la fecha respecto del tratamiento en estos niños. En la práctica, la proteinuria significativa se trata con un IECA por vía oral (enalapril, en dosis de 0.08 mg/kg/día). Un descenso de la proteinuria del 50% es señal de buena respuesta. Se carece de informes respecto del trasplante renal en los niños infectados por el VIH.

Temas especiales

Recomendación 1. Se recomienda utilizar eritropoyetina recombinante humana en los pacientes con niveles de hemoglobina de 2 g/dl por debajo del límite inferior normal. El objetivo es mantener niveles de hemoglobina entre 11 g/dl y 12 g/dl.

Recomendación 2. Todo paciente VIH+ con ERT e hiperparatiroidismo secundario debe tratarse con 1.25 dihidroxi-vitamina D3 o análogos, al igual que la población general con ERC.

Recomendación 3. Los pacientes VIH+ deben vacunarse contra la hepatitis B y tener controles serológicos posteriores (anti-HBs). En ausencia de respuesta (títulos < 10 UI/l

[B-II]) es necesaria una cuarta dosis (B-II). La inmunosupresión resultante de la infección por el VIH y la ERC determina respuestas subóptimas (corta duración) en la producción de anticuerpos posteriores a la vacunación.

La infección por el VHB aún es de riesgo significativo en los pacientes que reciben hemodiálisis crónica. Varias investigaciones señalan la falta de respuesta serológica luego de la vacunación.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siicsalud.com

Estudio Prospectivo para Evaluar la Seguridad Renal de Tenofovir en la Población Pediátrica

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Renal Safety of Tenofovir in HIV-Infected Children

de los autores
Viganò A, Zuccotti GV, Mora S y colaboradores
integrantes de la

University of Milan; San Raffaele Scientific Institute, Milán y otros centros participantes; Italia

El artículo original, compuesto por 9 páginas, fue editado por
Clinical Drug Investigation
27(8):573-581, 2007

Un estudio prospectivo de 96 semanas no mostró deterioro de la función glomerular o tubular en niños y adolescentes con infección por VIH tratados con tenofovir.

La terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha mejorado en forma significativa la evolución de la infección pediátrica por el VIH. No obstante, en los niños con tratamiento farmacológico previo, con virus resistente a los fármacos o con complicaciones metabólicas de la terapia antirretroviral, son necesarios nuevos agentes.

En niños VIH positivos multitratados, el empleo de tenofovir disoproxil fumarato dentro del esquema de TARGA se asoció con un efecto virológico sostenido y gran aumento del recuento de linfocitos T CD4⁺. El cambio de inhibidores de la proteasa (IP) a efavirenz y estavudina (d4T) a tenofovir en niños infectados también se asoció con mejoría del perfil lipídico y de la lipoatrofia periférica.

El tenofovir comparte su estructura molecular con el adefovir, un análogo nucleósido con empleo clínico limitado debido a su nefrotoxicidad. En el programa internacional de tenofovir (10 343 individuos) y en la vigilancia posterior a la comercialización (455 392 años-paciente de exposición), se informaron episodios renales graves en 0.57% de los adultos con infección por el VIH. Dos estudios a doble ciego informaron recientemente un perfil de seguridad renal del tenofovir similar al del grupo control en los pacientes con tratamiento previo. No obstante, uno de ellos describió disfunción tubular proximal renal luego de 72 semanas de terapia con tenofovir en 19 casos. Diversos estudios recientes de cohorte han informado una reducción leve a moderada de la tasa de filtración glomerular (TFG) en adultos tratados previamente con tenofovir y agentes nefrotóxicos, empleo de fármacos por vía parenteral o administración simultánea de didanosina. No obstante, se debate respecto de la exactitud del pronóstico de la TFG mediante diferentes fórmulas en adultos sanos y en pacientes con enfermedad renal crónica.

Hasta la fecha, no se ha examinado en forma adecuada la seguridad renal del tenofovir en niños y adolescentes con infección por el VIH. A esto se suma el cuestionamiento de diferentes fórmulas para pronosticar la TFG en pediatría. Si bien la fórmula de Schwartz se emplea ampliamente y presenta utilidad clínica en la predicción de la TFG en los niños,

un estudio reciente sugiere que la fórmula de Cockcroft-Gault es más precisa para estimar la TFG en los pacientes mayores de 12 años.

En este estudio se evalúan los parámetros renales y la modificación de la TFG en niños y adolescentes con infección por el VIH tratados con tenofovir durante 96 semanas.

Métodos

El estudio –abierto y prospectivo– examinó los efectos inmunológicos, virológicos y metabólicos del reemplazo de IP por efavirenz y de estavudina por tenofovir en niños y adolescentes VIH positivos que recibieron tratamiento eficaz con un esquema con lamivudina, estavudina y un IP. El tenofovir se administró 1 vez por día en dosis de 150 mg por 0.5 m² a 0.84 m², 225 mg por 0.84 m² a 1.29 m² y 300 mg por ≥ 1.3 m².

Los participantes fueron 27 niños y adolescentes con infección por el VIH. Ninguno recibió fármacos nefrotóxicos o profilaxis con cotrimoxazol durante el estudio. Los pacientes fueron controlados en forma prospectiva sobre parámetros de función glomerular y tubular proximal, y sobre masa magra mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Como grupo control para los datos de DEXA, los investigadores evaluaron a 143 voluntarios consecutivos, sanos y de raza blanca. Ninguno tenía antecedente de trastornos endocrinos, nutricionales o renales. El grupo control incluyó a 67 niñas y 76 niños, con una media de edad de 12.3 años, peso medio de 42.4 kg y altura media de 146.6 cm.

Se realizó examen físico a todos los pacientes al inicio y a las 96 semanas para obtener mediciones antropométricas. La masa magra total se evaluó mediante DEXA al inicio y a las 96 semanas en todos los pacientes y una vez en el grupo control. Se tomaron muestras de sangre en ayunas al inicio y en las semanas 24, 48, 72 y 96 para evaluar los niveles séricos de creatinina, fósforo y bicarbonato. Se evaluaron creatinina y proteínas urinarias que fueron expresadas mediante la relación proteína/creatinina. La presencia de proteinuria se evaluó mediante el valor umbral de 0.2 (< 0.2 se conside-

ra normal). También se realizaron determinaciones urinarias de glucosuria, albúmina y α 1-microglobulina. Los resultados se expresaron mediante las relaciones albúmina/creatinina y α 1-microglobulina/creatinina. Una relación albúmina/creatinina ≥ 2 mg/mmol define microalbuminuria. La TFG se calculó mediante las ecuaciones de Schwartz ($0.55 \times \text{longitud [cm]} / \text{creatinina sérica [mg/dl]}$) y de Cockcroft-Gault: $(140 - \text{edad}) (\text{peso [kg]}) / 72 \times \text{creatinina sérica (mg/dl)} \times 0.85$ (en mujeres). La reabsorción tubular máxima de fosfato (TmPO₄/TFG) [mg/dl TFG] se estimó mediante el normograma de Walton y Bijvoet.

Resultados

Los investigadores evaluaron a 27 niños y adolescentes con infección por el VIH (13 varones y 14 niñas) con edades entre los 5 y 18 años. La media de edad fue de 12.4 años, el peso de 44.1 kg, la altura de 149.9 cm, el índice de masa corporal (IMC) de 18.7 kg/m², el recuento de CD4 de 847 células/ μ l y 27 niños tenían < 50 copias/ml, masa magra de 33.3 kg y masa magra esperada de 31.8 kg.

El control de la replicación viral observado al inicio se mantuvo 96 semanas luego del reemplazo del IP por efavirenz y de la estavudina por tenofovir en todos los participantes. No hubo modificación en el grado de recuperación inmunológica. Durante el estudio se observó un incremento medio del peso de 5.7 kg, de altura de 6.7 cm y del IMC de 0.9 kg/m². Ninguno de los pacientes era obeso y sólo 2 de los 27 pacientes tuvieron mediciones de altura menores al tercer percentil para edad y sexo. Ningún paciente presentó reducción de la masa muscular, indicativa de desnutrición, y los valores medios de masa magra corporal total, observados al inicio y en la semana 96, fueron similares a los esperados de datos reunidos del grupo control.

Respecto de la función renal, ningún paciente presentó incremento de la creatinina sérica grado 1 (≥ 44 μ mol/l respecto del inicio) o mayor durante el seguimiento. En la semana 96, el incremento medio de la creatinina sérica fue 4.42 μ mol/l y el aumento máximo de 17.68 μ mol/l se observó en sólo 2 de los 27 pacientes. Todos los niños tuvieron niveles de fósforo normales para la edad al inicio y ninguno presentó hipofosfatemia grado 1 (≤ 0.71 mmol/l) o mayor durante el seguimiento. Los niveles séricos de bicarbonato fueron normales en todos los pacientes al inicio y durante el seguimiento. Los valores séricos medios de creatinina, fósforo y bicarbonato no se modificaron durante el seguimiento.

Ninguno de los niños presentó proteinuria al inicio o durante el estudio y la relación media proteína/creatinina urinaria no se modificó. Ninguno presentó microalbuminuria al inicio o durante el seguimiento y la relación media albúmina/creatinina urinaria no se modificó; tampoco mostraron glucosuria al inicio o durante el seguimiento. La relación media α 1-microglobulina/creatinina y TmPO₄/TFG no se modificó durante el estudio.

Los valores de TFG se calcularon mediante la ecuación de Schwartz en niños < 12 años y se utilizó la ecuación de Cockcroft-Gault en los niños mayores. Los análisis se realizaron en 25 de 27 niños incluidos en el estudio. Fueron excluidos 2 pacientes, dado que cumplieron 12 años durante el curso del estudio.

En niños menores de 12 años, los valores iniciales de TFG > 90 ml/min/1.73 m² fueron estimados en 9 de 9 sujetos mediante el método de Schwartz (125.9 a 230.6). En el mis-

mo grupo, al inicio y en las semanas 24, 48, 72 y 96, la TFG media estimada mediante la ecuación de Schwartz fue 164.6, 172.4, 166.8, 153.1 y 162.1 ml/min/1.73 m², respectivamente. Por lo tanto, la TFG media estimada no mostró modificación significativa respecto del inicio.

En los niños mayores de 12 años, los valores de TFG de base > 90 ml/min/1.73 m² fueron estimados en 13 de 15 sujetos mediante la ecuación de Cockcroft-Gault. En este grupo de 15 pacientes, la TFG media estimada mediante esa ecuación fue, al inicio y en las semanas 24, 48, 72 y 96, de 125.9, 128.4, 122.6, 124.1 y 121.3 ml/min/1.73 m², respectivamente.

Por lo tanto, la TFG media estimada no se modificó respecto del inicio. Los 2 pacientes con TFG < 90 ml/min/1.73 m² al inicio mostraron los siguientes cambios en este parámetro entre el inicio y la semana 96: de 71 a 69 ml/min/1.73 m² y de 86 a 95 ml/min/1.73 m², respectivamente.

Los 2 pacientes excluidos de los análisis porque cumplieron 12 años durante el estudio presentaron valores de TFG > 90 ml/min/1.73 m² mediante la ecuación de Schwartz o de Cockcroft-Gault, tanto al inicio como durante el seguimiento.

Discusión

El presente estudio examinó la seguridad renal luego de 96 semanas de reemplazo de un IP por efavirenz y de estavudina por tenofovir en niños y adolescentes con infección por el VIH.

Los hallazgos sugieren que el empleo de tenofovir durante 96 semanas no se asocia con deterioro de la función glomerular o tubular renal en los niños con función renal normal inicial. No se observaron modificaciones significativas en la TFG mediante la fórmula de Schwartz en los niños menores de 12 años y la fórmula de Cockcroft-Gault en los pacientes mayores.

En el presente estudio, los valores medios de creatinina persistieron bastante estables y no se observó incidencia de incremento de creatinina grado 1 o mayor.

Para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad suele requerirse la rápida estimación de la TFG, tanto en niños como en adultos. Las mediciones directas casi siempre demandan mucho tiempo, son costosas y suelen requerir recolección de orina de 24 horas. Entre éstas, la depuración de inulina se considera el método de referencia.

Durante las últimas 2 décadas se han sugerido otros métodos que, en su mayoría, emplean el nivel endógeno de creatinina sin recolección de orina. La fórmula de Schwartz se considera un método útil para estimar la TFG en los niños, mientras que la fórmula de Cockcroft-Gault parece conferir una buena aproximación de la depuración de creatinina y se emplea principalmente en los adultos. Este estudio no mostró modificaciones significativas de la TFG cuando se empleó la fórmula adecuada de acuerdo con la edad.

Los niveles plasmáticos de creatinina dependen del estado nutricional y de la masa muscular. Los pacientes de este estudio crecieron en altura y peso, y presentaron masa magra adecuada. Por lo tanto, el uso de la creatinina en la ecuación de TFG no alteró los resultados. Además, las fórmulas empleadas para el cálculo de la TFG incluyen altura o peso como determinante principal de la función renal. Como ambos parámetros sufren cambios rápidos en los niños, la TFG calculada mediante estas fórmulas debe evaluarse con precaución.

Este estudio mostró relaciones proteína/creatinina dentro de los límites normales y ausencia de microalbuminuria en todos los niños. No se observaron cambios en las relaciones proteína/creatinina, albúmina/creatinina y α 1-microglobulina/creatinina.

En conclusión, este estudio prospectivo de 96 semanas no mostró deterioro de la función glomerular o tubular en los niños y adolescentes con infección por el VIH tratados con tenofovir.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2007
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
admiedit@siicsalud.com
www.siicsalud.com

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Gador S.A.

Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, octubre de 2007.

Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.