

# Terapia antirretroviral en situaciones especiales: senescencia, ERC y enfermedad hepática

Dr. Giuliano Medina  
Dr. Steven Tapia Villacís

Coordina: Asistente Dr. Santiago Gemelli



# Alcance del tema

- Caso clínico
- VIH en el adulto mayor
- VIH, TARV y enfermedad renal crónica (ERC)
- VIH, TARV y enfermedad hepática
- Aprendizajes



# Caso clínico

SM, 73 años. Procedente de Barros Blancos, Canelones. Vive solo. Actividad laboral informal.

## AP:

- ERC terminal bajo TSR por HD trisemanal a través de CVC yugular derecho (06/2020)
- Tabaquismo intenso, no dg de EPOC.
- HTA bajo tto con enalapril.
- DM2 sin tratamiento
- Amputación de brazo izquierdo en 2020

Sin noción epidemiológica de tuberculosis en centro de HD, no antecedente PPL

Inmunizaciones: COVID 4 dosis de PFZ, no inmunizado contra HepB.



**MC:** Serología reactiva para VIH y VHC.

**EA:** Enviado desde centro de diálisis por serología reactiva para VIH y VHC solicitadas en contexto de control de rutina. Control previo (05/21) con resultados no reactivos. Niega elementos de síndrome retroviral agudo o síndrome toxiiinfeccioso. No sintomatología respiratoria, ni digestiva. Sin elementos de enfermedad definitoria. Refiere pérdida de peso.

**EF:**

PyM: sin alteraciones. No muguet oral.

Cuello: simétrico, CVC derecho, cubierto con apósito sin elementos fluxivos.

CV: Sin alteraciones.

Abdomen: Distensión leve, no visceromegalias, no matidez de flancos. Sin circulación colateral.

Extremidades: Muñón residual de MSI sin alteraciones. MMII sin lesiones.



## Paraclínica 04/22:

### Serologías:

#### 04/2021

- Ag/Ac para VIH 1/2 **REACTIVO**. Confirmatorio **POSITIVO** VIH-1.
- VHC **REACTIVO**. No contamos con CV, ni genotipo.

#### 06/2021 (Previa)

- VHB: Ac anti-HBs **>1000**, Ag Superficie HB **NO REACTIVO**, Ac anti-HBc **REACTIVO**.

### Paraclínica previa:

- 03/22: Creatinina 3.88mg/dL, azoemia 123mg/dL, Na 137mmol/L, K 5.0mmol/L, Cl 105mmol/L, Glicemia 145mg/dL. Hemograma: Hb 13.6, Leu 6.8, Linf 0.43, PQT 110.
- 09/21: FyEH: BT 0.48, TGO 81, TGP 27, GGT 79. FA 191, Alb 3.9.



## En suma:

SM 73 años, múltiples comorbilidades (ERC, DM2) bajo TSR por HD. Diagnóstico reciente de infección por VIH y VHC, coinfección con VHB (patrón resuelto). Sin elementos de IS al examen clínico. Contexto socioeconómico desfavorable. Actualmente sin elementos de actividad infecciosa.

## Conducta:

1. En vistas a inicio de TARV, ¿qué exámenes paraclínicos solicitaría?  
CD4, CV VIH, CV VHC y genotipo, ecografía abdominal, examen de orina, HLA B5701
2. ¿Qué relevancia tienen la ERC y la coinfección con VHC en la selección del TARV?
3. ¿Cuál sería el esquema de TARV ideal en este paciente? ¿Qué alternativas pueden considerarse?  
TDF 300 mg/semanal + 3TC (suspensión) 50 mg/día y 50 mg post HD + DTG 50 mg/día



# Vivir con VIH: más allá de la infección aguda

- **El envejecimiento global:** aumento en la expectativa de la población a nivel mundial tiene impactos en la infección por VIH.
- La **eficacia de la terapia antirretroviral (TARV)** y los programas de tratamiento asociados a la **atención oportuna** han determinado un aumento en la expectativa y calidad de vida de las personas que viven con VIH (PVV)
- **Cambio en el perfil epidemiológico de las PVV:**
  - Aumento en la sobrevida: envejecimiento en contexto de la infección por VIH.
  - Infección en el adulto: aumento en la incidencia de nuevas infecciones por VIH en población mayor a 50 años.
- **Personas mayores que viven con VIH:** mayor probabilidades de comorbilidades relacionadas o no a la infección.
- **Comorbilidades:** desafío diagnóstico y terapéutico (enfermedad renal, enfermedad hepática, tratamientos concomitantes, etc)



# Epidemiología de la infección en el adulto mayor

- Los datos de las encuestas más recientes muestran que una proporción significativa de personas tenían más de 50 años al diagnóstico: **24% en América del Norte**, 19% en África occidental, 15% en Asia-Pacífico, 13% en África central y de un **11% en América Latina y el Caribe**.
- A nivel nacional: En el informe 2021 del MSP, la incidencia en la franja etaria de 45 a 64 años se ubicó en 30,9 casos por cada 100 mil habitantes.

Global	2016	2017	2018	2019	2020
15 a 24	23,2	22,8	29,8	26,7	23,3
25 a 44	47,8	43,6	54,4	53,9	46,7
45 a 64	29,4	28,3	33,2	34,9	30,9
65 y más	7,2	6,6	7,7	6,9	7,0



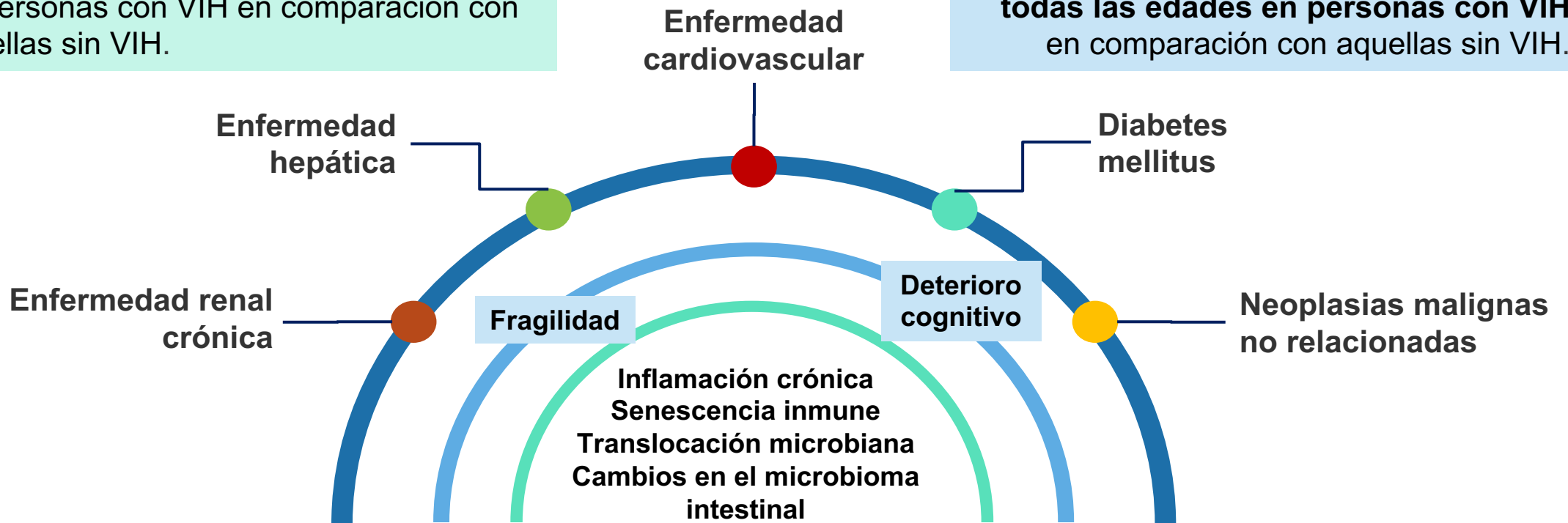


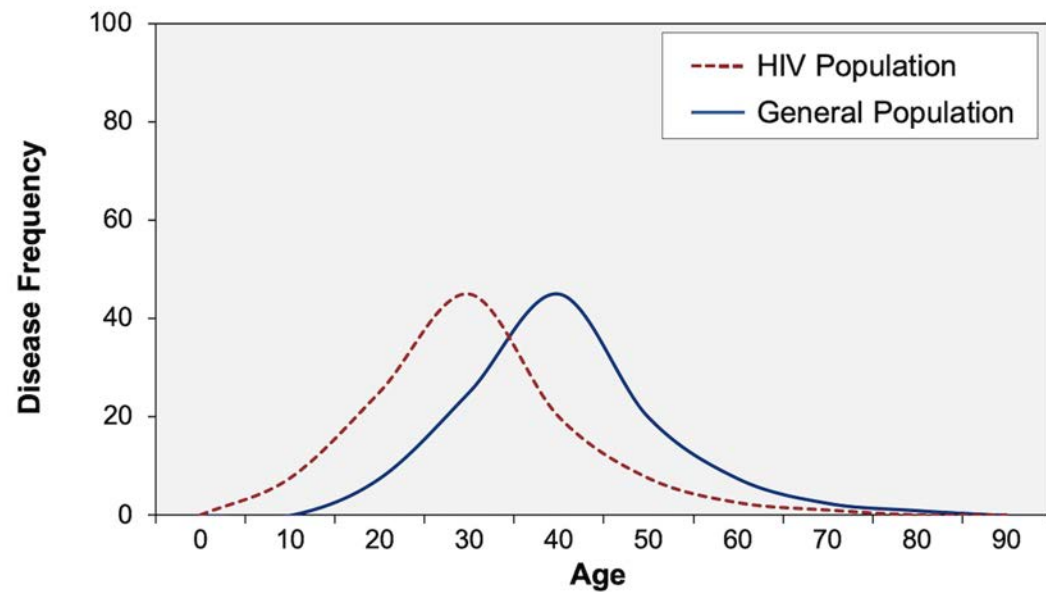
# VIH en el adulto mayor

- Adulto mayor que vive con VIH: personas mayores a 50 años.

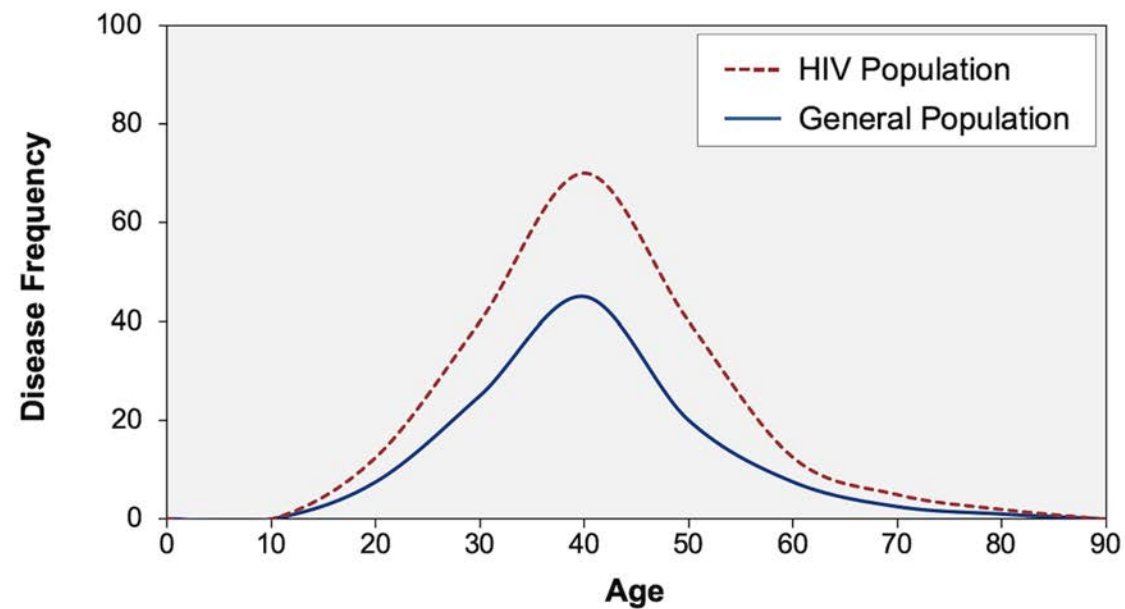
**Envejecimiento acelerado:** las comorbilidades relacionadas con la edad podrían ocurrir a una **edad más temprana** en personas con VIH en comparación con aquellas sin VIH.

**Envejecimiento acentuado:** las comorbilidades relacionadas con la edad podrían ocurrir con **mayor frecuencia en todas las edades** en personas con VIH en comparación con aquellas sin VIH.





**Modelo de envejecimiento acelerado**



**Modelo de envejecimiento acentuado**

# Impacto de la infección en el adulto mayor

- Menor nadir de células T CD4+ al diagnóstico.
- **Respuesta inmunológica:** Recuperación subóptima del recuento linfocitario bajo con terapia antirretroviral.
  - **NA-ACCORD (2010):** adultos mayores tenían menos probabilidades que los adultos más jóvenes de tener un aumento de CD4 de al menos 100 cél/mm<sup>3</sup> en los primeros 2 años de terapia antirretroviral.
  - **ART-COHORT:** análisis de 13 cohortes, 12.574 PVV bajo TARV, **edad ≥ 50 años se asoció con una mayor probabilidad de progresión clínica a SIDA y muerte.**
- Mayor riesgo de interacciones farmacológicas con la TARV.
- Incremento en la tasa de efectos adversos.
- Las personas mayores de 50 años pueden tener un riesgo significativo de transmisión debido a cambios fisiológicos en las superficies mucosas (mayor riesgo de abrasiones) y el uso poco frecuente de preservativo (debido a la falta de preocupación por el embarazo)



# Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento

- Las principales barreras para la detección del VIH los adultos mayores incluyen:
  - **Falta de conocimiento sobre la infección en esta población**
  - **Subestimación del riesgo de adquisición:** el error de asumir que el paciente con edad avanzada no es sexualmente activo o no plantear el diagnóstico ante un cuadro sospechoso.

## Diagnóstico

- Al menos 1 test para VIH en aquellos adultos mayores sexualmente activos.

## Tratamiento

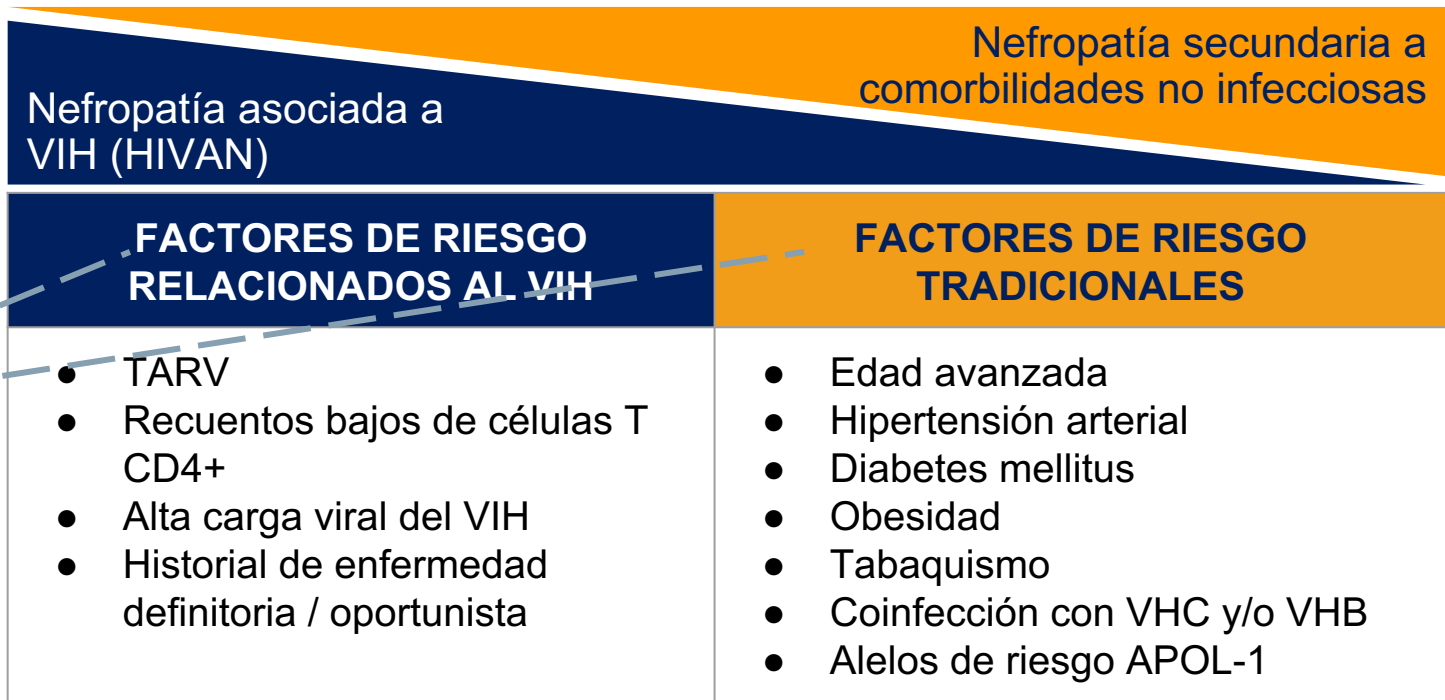
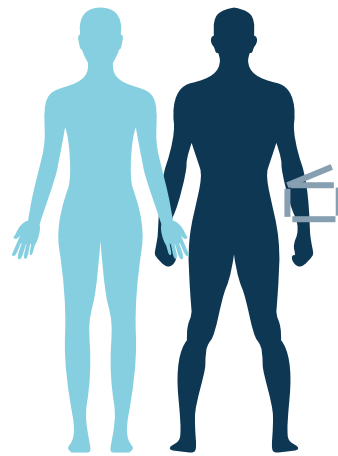
- Empezar el tratamiento independientemente del valor de CD4.
- Considerar coinfecciones y o enfermedades oportunistas.
- La selección del TARV debe individualizarse según las comorbilidades, minimizando el riesgo de interacciones farmacológicas.



# Enfermedad renal crónica y el paciente VIH

Comorbilidad no infecciosa crónica frecuentemente relacionada a la infección por VIH.

La prevalencia de ERC varían por región, diseño de estudio y tipo de ecuación para calcular filtrado glomerular: 6.4% MDRD vs 4.8% CKD-EPI.



# Patogenia de la ERC en el paciente VIH



## Mecanismos virales:

- El VIH en si mismo no infecta las células renales.
- Transfección celular: linfocitos infectados ingresan al tejido renal
- Proteínas virales: Proteínas vpr o nef tendrían un rol en el desarrollo de glomerulonefritis focal y segmentaria.

## Factores del hospedero

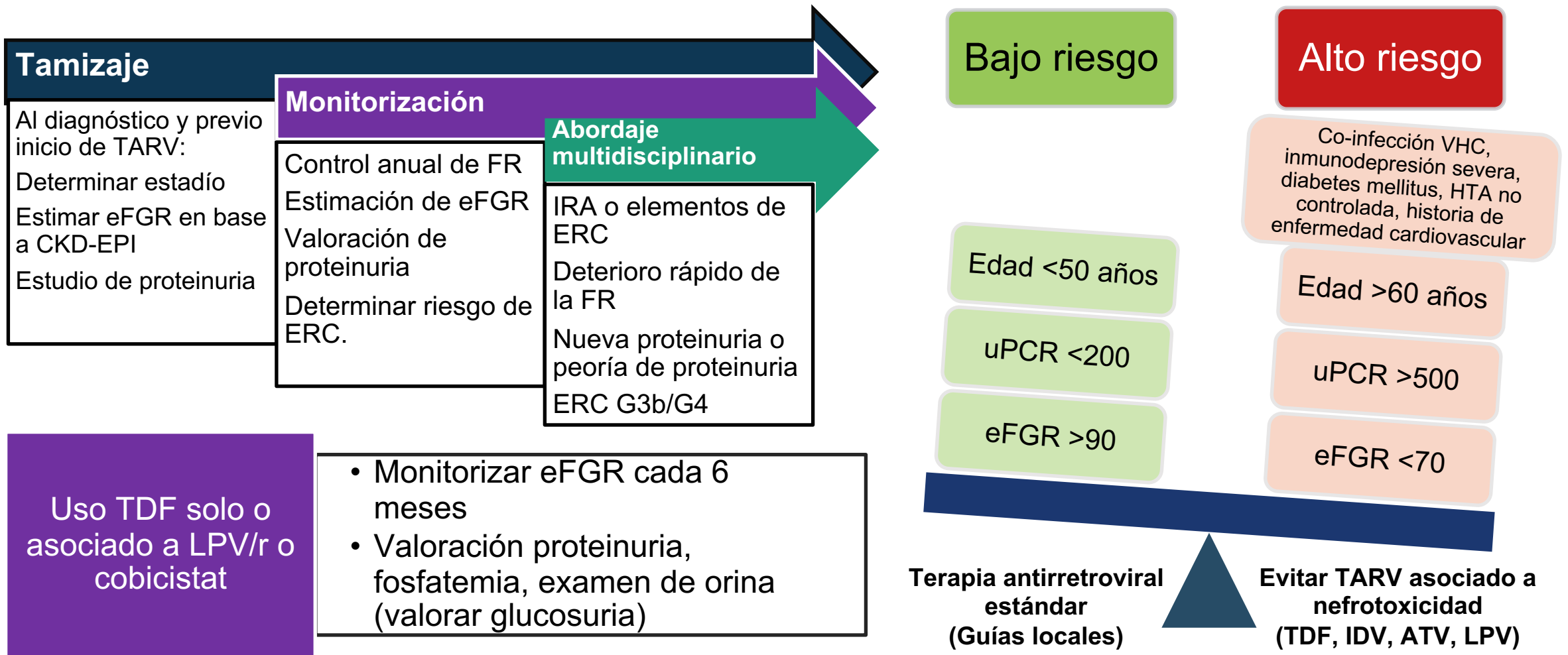
- Afrodescendientes: mayor riesgo basal de HIVAN.
- Mutaciones APO1: Factor independiente para presentación de ERC.
- Inflamación crónica: sobreexpresión de factores (**NFκ-B, IL-6 y TNF**)
- Inmunocomplejos: complejos inmunes circulantes pueden depositarse en la microcirculación renal generando daño en la membrana glomerular.

# Nefrotoxicidad relacionada a TARV

- Riesgo de desarrollo de IRA o reagudización de ERC.
- Mayor riesgo en contexto de uso de otros nefrotóxicos: (tratamiento infecciones oportunistas, profilaxis, tratamientos crónicos, quimioterápicos, exposición ambiental)
- En el adulto mayor: considerar la ERC fisiológica – evitar exposición a nefrotóxicos (TDF, LPV/r)

Terapia antirretroviral	Posibles efectos renales
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)	Disfunción renal (aguda o crónica) Disfunción tubular proximal Síndrome de Fanconi (poco frecuente)
Ritonavir / lopinavir	Enfermedad renal crónica secundaria
Ritonavir / darunavir	Cristaluria
Ritonavir / atazanavir	Inhibición de la excreción tubular de creatinina Disfunción renal (aguda o crónica) Cristaluria
Cobicistat (con elvitegravir TDF, emtricitabina)	Inhibición de la excreción tubular de creatinina
Cobicistat/atazanavir (con elvitegravir, tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina)	
Dolutegravir	
Rilpivirina	

# Abordaje de la enfermedad renal en el paciente VIH





## CICr <60 mL/min

Evitar TDF

Ajuste según CICr  
CICr < 10mL/min o HD: 300 mg cada 7 días

ABC en caso de HLA-B\*5701 negativo  
Si CV >100.000 copias/mL no asociar EFV o ATV/r

No requiere ajuste de dosis en ERC o HD

TAF: No recomendado en pacientes con CICr <15 mL/min que **no se encuentran bajo HD**

En pacientes en HD se puede administrar post HD

Evitar IPs (excepto darunavir)

Esquema varía (pacientes naive vs experimentados)  
DRV no requiere ajuste de dosis, asociar ritonavir

En caso de contraindicación de ABC, TAF o TDF ajustado

- DTG/3TC (Si CV <500,000 copias/mL)
- DRV/r + 3TC
- DRV/r + RAL (CD4 >200 cel/mm<sup>3</sup> and CV <100,000 copias/mL)

**Lamivudina:** ajuste según eFGR (**CICr <50 mL/min**)  
**CICr 30-49 mL/min:** 150 mg día  
**15-29 mL/min:** 150 mg carga y luego 100 mg día  
**<10mL:** 150 m carga y luego 50 mg día  
**HD:** 50 mg día y 50 mg post HD.  
**RAL:** Administrar dosis post HD **DTG:** no ajuste de dosis



## Coformulados en ERC:

Valorar según ClCr y necesidad de ajuste según componentes (administración por separado).

- **CrCl <70 ml/min:** No usar EVG/FTC/TDF (Stribild®).
- **CrCl <50 mL/min:** No usar FTC/TDF/EFV (**Atripla**®), TDF/3TC (Cimduo®), TDF/3TC/RPV (Complera®), TDF/3TC/DOR (Delstrigo®), TDF/3TC (Temyxis®), TDF/FTC (**Truvada**®), TDF/3TC/EFV (Symfi®), TDF/3TC/EFV (Symfi-Lo®)\*
- **CrCl <30 mL/min:** No usar: 3TC/DTG (**Dovato**®), ABC/3TC (**Kivexa**®), ABC/3TC/DTG (**Triumeq**®)
- **CrCl <30 mL/min y que no se encuentra en HD:** TAF/FTC/BIC (**Biktarvy**®), TAF/FTC (**Descovy**®), TAF/FTC/EVG (**Genvoya**®), TAF/FTC/RPV (Odefsey®) y TAF/FTC/DRV (Symtuza®).

\* Menor concentración de TDF (400mg) que en coformulado previo (600mg)

Siglas de antirretrovirales: EVG: Elvitegravir/cobicistat, FTC: Emtricitabina, TDF: Tenofovir disoproxil fumarato, EFV: Efavirenz, 3TC: Lamivudina, RPV: Rilpivirina, DOR: Doravirina, DTG: Dolutegravir, ABC: Abacavir, BIC: Bictegravir, TAF: Tenofovir alafenamida, DRV: Darunavir.



# Enfermedad hepática y la infección por VIH

## Infección por VIH

- Causa de injuria hepática.
- Se observa previo al inicio de la TARV un incremento de las enzimas hepáticas.

## Estado proinflamatorio crónico.

- Relación directa de la infección por VIH con el incremento en la aterosclerosis, dislipemias y la EHNA (esteatosis hepática no alcohólica).

## Coinfecciones VHC y VHB.

- Respuesta inmune a nivel tisular induce remodelación hepática: progresión a CHC.



# Hepatotoxicidad y TARV

- La introducción de TARV cambió el espectro de enfermedades hepáticas por VIH relacionadas a la inmunosupresión.
- Actualmente en pacientes bajo tratamiento, la enfermedad hepática puede ser secundaria a:
  - Farmacotoxicidad
  - Coinfecciones VHB y VHC
  - Esteatosis hepática no alcohólica y relacionada al alcohol (OH)
  - Consumo de otros hepatotóxicos
  - Comorbilidades asociadas.
- Todos los fármacos antirretrovirales tienen el potencial de causar DILI (drug-induced liver injury), riesgo relativo a cada fármaco en relación a su metabolismo.



# Clasificando el daño hepático relacionado al TARV

- **DILI expert working group - AIDS Clinical trial group** crearon una clasificación para la severidad de la injuria hepática relacionada a fármacos.
- Se clasifica en función de los valores de TGP o TGO.
  - G1 leve 1.25 a 2.5 veces el límite normal.
  - G2 moderada 2.6 a 5
  - G3 severa 5.1 a 10
  - G4 muy severa mayor a 10, trasplante o muerte.

En el caso de tener elevación crónica previa de las enzimas hepáticas, se puede utilizar el nivel basal como referencia.

# TARV y hepatotoxicidad

<b>INTR</b>	AZT, ABC, d4T, ddC	DILI ABC: Hipersensibilidad	<b>AZT, d4T y ddC:</b> causas de DILI moderada y severa. Causa de hiperplasia nodular regenerativa e hipertensión portal no cirrótica. <b>ABC:</b> con HLAB5701 positivo desarrollo de hipersensibilidad. <b>TDF, FTC y ABC:</b> incremento en menor medida de las enzimas hepáticas.
<b>INNTR</b>	EFV NVP ETV RPV DOR	DILI, hipersensibilidad	<b>NVP:</b> Causa de injuria hepática al menos 3 veces más que EFV. <b>EFV:</b> Riesgo incrementado de desarrollo de hepatopatía crónica relacionada a EHNA, dislipemias, obesidad y resistencia a la insulina. <b>ETV, RPV, DOR:</b> Puede evidenciarse aumento de TGO/TGP. Menor riesgo de DILI.
<b>INSTIs</b>	RAL DTG BIC CBG	No reportada	Han demostrado seguridad y buena tolerancia en el tratamiento de pacientes naive y experimentados. Uso recomendado en pacientes con hepatopatía subyacente, como EHNA.
<b>IPs</b>	IDV, TPV	DILI	1 a 9.5% de los pacientes desarrollan DILI, en algunos casos grado 3. Aumento riesgo de dislipemia y resistencia a la insulina.

# Coinfecciones

- Infección por VHC, VHB y VIH incrementan los niveles de enzimas hepáticas: **citotoxicidad, inflamación crónica, alteración de la microbiota.**
- Efecto sinérgico en el daño hepático.
- Incremento de las enzimas hepáticas tras el inicio de TARV en pacientes VHC+ (DILI G1 y G2)
- La evolución a la cronicidad es 6 veces mayor que en la monoinfección por VHB.
- Objetivos de la TARV:
  - **Evitar la progresión acelerada** por la coinfección, **mejorar la sobrevida**, disminuir el número de descompensaciones en etapa cirrótica.
  - Tratamiento eficaz de VHB planes que contienen TDF y 3TC o FTC.

Price JC et al. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes [Internet]. 2016 ;72(3):319-23.

Antonello VS et al. The Journal of Infection in Developing Countries [Internet]. 2014 ;8(11):1444-50.

Acharya C et al. Clinics in Liver Disease [Internet]. 2015 ;19(1):1-22.

El-Sherif O et al- Current Opinion in HIV and AIDS [Internet]. 2015 ;10(5):348-54.

Curry MP. Journal of Infectious Diseases [Internet]. 2013 ;207(suppl 1):S40—S44.



# Impacto de las coinfecciones

**Estudio "MACS"**: Estudio prospectivo de cohortes, se midió el índice **APRI** (aminotransferase-platelet rate index) en población HSH con VIH, tanto coinfectados con VHB y o VHC y se comparó respecto a una cohorte de HSH no VIH.

- Se evidenció un incremento del APRI previo al inicio de TARV.
- En los primeros 2 años de tratamiento descenso de APRI.
- Posterior a los 2 años se evidenciaron leves aumentos pero no significativos de APRI.
- Descenso de APRI guarda relación con el descenso de la CV VIH.



# Tratamiento de VHC e interacciones

La mayoría de las interacciones entre TARV y los DAA (direct-acting antivirals) guardan relación con el metabolismo por CYP450. Se destaca la relevancia con los IPs y algunos de los INNTR.

- INSTIs e INNTR como RPV son preferidos para el tratamiento como tercer fármaco.

Fármacos financiados por el FNR para el tratamiento de la infección por VHC en Uruguay:

- Sofosbuvir
- Daclatasvir
- Glecaprevir
- Pibrentasvir.

**Sofosbuvir:** Precaución en planes con Tenofovir dado incremento del riesgo de daño tubular.



**Daclatasvir:** Precaución con inductores de CYP3A4. Ajustar dosis de 60 hacia 90mg si plan con EFV, o reducir a 30mg/día si plan con ATV.



**Glecaprevir/pibrentasvir** no usar con IPs, EFV, ETV, NVP.  
No hay interacciones con DTG, RTG, RPV, TDF, ABC, 3TC, FTC.

		Ledipasvir/ Sofosbuvir (LDV/SOF)	Sofosbuvir/ Velpatasvir (SOF/VEL)	Elbasvir/ Grazoprevir (ELB/GRZ)	Glecaprevir/ Pibrentasvir (GLE/PIB)	Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX)
Protease Inhibitors	Boosted Atazanavir	A	A			
	Boosted Darunavir	A	A			
	Boosted Lopinavir	ND, A	A			ND
NNRTIs	Doravirine		ND		ND	ND
	Efavirenz				ND	ND
	Rilpivirine					
	Etravirine	ND	ND	ND	ND	ND
Integrase Inhibitors	Bictegravir			ND	ND	
	Cabotegravir	ND	ND	ND	ND	ND
	Cobicistat-boosted elvitegravir	C	C			C
	Dolutegravir					ND
	Raltegravir					ND
Entry Inhibitors	Fostemsavir	ND	ND	ND	ND	ND
	Ibalizumab-uiyk	ND	ND	ND	ND	ND
	Maraviroc	ND	ND	ND	ND	ND
NRTIs	Abacavir		ND	ND		ND
	Emtricitabine					
	Lamivudine		ND	ND		ND
	Tenofovir disoproxil fumarate	B, C	B, C			C
	Tenofovir alafenamide	D	D	ND		D

Extraído de:  
AASLD-IDSA. Patients With HIV/HCV Coinfection.  
Recommendations for testing, managing, and  
treating hepatitis C.  
<https://www.hcvguidelines.org/unique-populations/hiv-hcv> [20/06/22].



**Table 1.** Drug–drug interactions between licenced HCV DAAs and the main HIV antiretrovirals

	3D	2D	Sofosbuvir	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Daclatasvir	Simeprevir
<i>NRTIs</i>						
Emtricitabine	●	●	●	●	●	●
Tenofovir	●	●	●	●	●	●
Lamivudine	●	●	●	●	●	●
Abacavir	●	●	●	●	●	●
<i>NNRTIs</i>						
Efavirenz	●	●	●	●	●	●
Rilpivirine	●	●	●	●	●	●
Etravirine	●	●	●	●	●	●
<i>Protease Inhibitors</i>						
Atazanavir/r	●	●	●	●	●	●
Darunavir/r	●	●	●	●	●	●
Lopinavir/r	●	●	●	●	●	●
<i>Entry/Integrase Inhibitors</i>						
Raltegravir	●	●	●	●	●	●
Dolutegravir	●	●	●	●	●	●
Elvitegravir/cobicistat	●	●	●	●	●	●
Maraviroc	●	●	●	●	●	●

3D, paritaprevir/ritonavir, ombistasvir, dasabuvir; 2D, paritaprevir/ritonavir, ombistasvir; DAA, direct-acting antiviral; HCV, hepatitis C virus; r, ritonavir. ● No clinically significant interaction, ● Potential interaction – close monitoring or dose adjustment required, ● Co-administration not recommended.

Extraído de: El-Sherif O et al. Current Opinion in HIV and AIDS [Internet]. 2015;10(5):348-54.



# Escala de CHILD-PUGH

- Herramienta para la clasificación de riesgo relacionado a la hepatopatía.
- Utiliza como referencia a:
  - Bilirrubina total
  - Albúmina
  - INR
  - Ascitis
  - Encefalopatía
- **Uso en el paciente VIH con daño hepático:** determinar necesidad de ajuste de dosis según score.

Clasificación Child-Pugh	Child-Pugh Score
Clase A	5–6 puntos
Clase B	7–9 puntos
Clase C	>9 puntos

# Recomendaciones de TARV según escala Child-Pugh

Fármaco	Child	Ajuste requerido
ABC	A	200mg C/12hs (sol. oral)
	B	<b>Contraindicado</b>
	C	
3TC	Sin ajuste de dosis	
FTC	S/R	
TAF	A	No ajuste de dosis
	B	Sin recomendación de dosis
	C	
TDF	A	Sin ajuste de dosis
	B	
	C	S/R

Fármaco	Child	Ajuste requerido
DOR	A	Sin ajuste de dosis
	B	
	C	Sin estudios
EFV	Sin recomendación de dosis. Utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática	
NVP	A	S/R
	B	<b>Contraindicado</b>
	C	
ETV	A	No ajuste de dosis
	B	S/R
	C	
RPV	A	Sin ajuste de dosis
	B	
	C	S/R

Fármaco	Child	Ajuste requerido
ATV	A	Sin ajuste de dosis
	B	300 mg (sin ritonavir)
	C	<b>No recomendado</b>
DRV	A	Sin ajuste de dosis
	B	
	C	No recomendado
LPV/r	A	Sin recomendación de dosis. Utilizar con precaución en pacientes con disfunción hepática
	B	
	C	

Fármaco	Child	Ajuste requerido
RAL DTG BIC	A	Sin ajuste de dosis
	B	
	C	<b>No recomendado</b>

**S/R:** Sin recomendación de dosis



# Aprendizajes

- La TARV ha incidido en un cambio en el perfil epidemiológico de la infección por VIH, aumentando la expectativa de vida de las PVV. Así mismo la adquisición de VIH en adultos mayores va en aumento conforme aumenta la longevidad poblacional.
- La infección por VIH favorecería un envejecimiento acelerado o acrecentado, implicando un mayor riesgo de presentar comorbilidades secundarias.
- El adulto mayor con infección reciente puede debutar con un nadir menor de CD4 y un descenso lento en la recuperación de la inmunidad.
- Se debe evaluar a cada paciente según su contexto clínico, comorbilidades, medicación concomitante y riesgos relacionados, evitando en lo posible retrasar el tratamiento.
- El uso de herramientas para clasificar el grado de disfunción renal o hepática es imprescindible para optimizar la TARV.





¡Muchas gracias!

