

# Dificultad terapéutica en pacientes con VIH y linfoma con el Tenofovir Disoproxil Fumarato

---

Dra. Anaclara Firpo  
Dr. Juan Pablo Castro  
Asist. Dra. Sofía Griot



# Agenda

- Casos clínicos
- Problema terapéutico
- Linfoma y VIH
  - Importancia
  - Patogenia
  - TARV y QT
  - TDF/Daño renal
  - Elección de TARV
- Aprendizajes



# Casos Clínicos

---

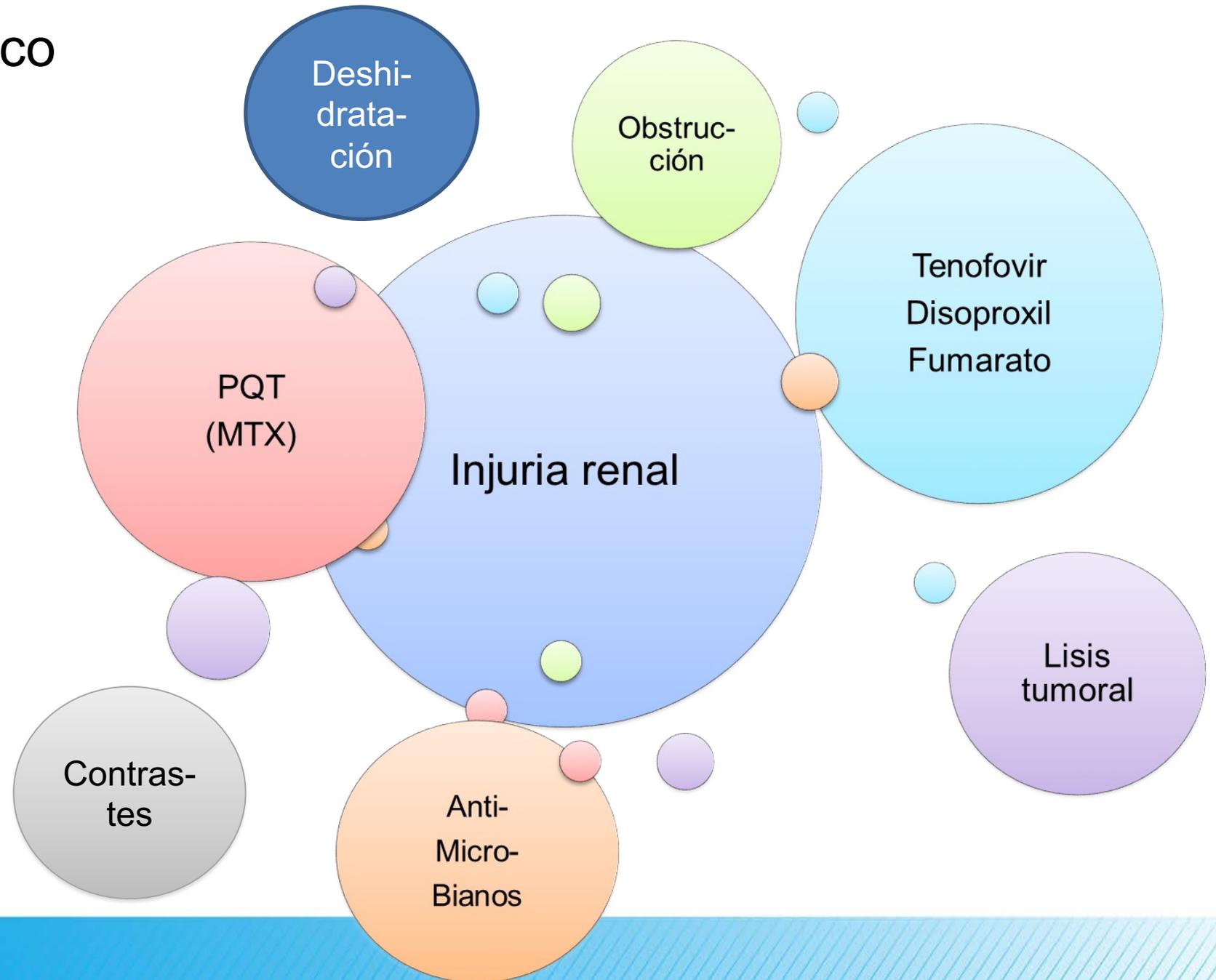


	STATUS VIH					ENF. HEMATO-ONCOL.		VALORACIÓN RENAL			TARV Post
	DG VIH	TARV	CV VIH (cop/ml)	CD4 (cel/ $\mu$ l)	VHB	Dg	PQT	Basal Crea (FG)	Pico Crea (FG)	Mecanismo IRA	
<b>SM, 45a</b>	4 a Sd Poli- adeno.	Inicio reciente Naive TDF-3TC-DTG	270	143	Susceptible	LNH Burkitt, IV-B, alto riesgo.	CHOP-M <sub>i/t</sub> (LDGCB)  CODOX-M IVAC	0,72 (115)	4,90 (13)	Tóxica ( <b>TDF</b> y MTX) Prerrenal (deshidr.)	3TC-DTG  (HLA B-5701 +)
<b>SM, 54a</b>	2 a Histo- plasmo- sis	Irregular adh. Multiexp. TDF-3TC-DTG	540	47	Patrón Resuelto	LNH burkitt, IV-B, alto riesgo.	CODOX-M IVAC	0,83 (105)	1,35 (62)	Tóxica ( <b>TDF</b> y AnfoB) Prerrenal (deshidr.)	EFV-3TC-DTG (Test de R-)
<b>SM 62a</b>	16 a	Re-inicio 2 meses Exp. TDF-3TC-DTG	<20	192	Patrón Resuelto	LNH Plasmablastico IV-A.	CHOP-M i/t CODOX-M-IVAC	0,86 (98)	1,60 (48)	Tóxica ( <b>TDF</b> y MTX) Prerrenal (deshidr.)	ABC/3TC/DTG + DTG (por antiTB)

	STATUS VIH					ENF. HEMATO-ONCOL.		VALORACIÓN RENAL			TARV Post
	DG VIH	TARV	CV VIH (cop/ml)	CD4 (cel/ $\mu$ l)	VHB	Dg	PQT	Basal Crea (FG)	Pico Crea (FG)	Mecanismo IRA	
<b>SF 58a</b>	21 a	Buena adh. TDF-3TC-RAL	<20	242	Patrón Resuelto	LH PLN Recaída/p rogre-sión	(R-ABVD)  DHAP + TAMO	0,71 (98)	1,04 (62)	Toxicidad (AINES y TDF)	3TC/DTG
<b>SM 61a DM2</b>	1 a Candidi asis. Diarrea cronica IRA-HD	Irregular adh. Naive TDF-3TC- DTG	<20	44	Suscepti ble	LNH DGCB, IV Recaída/R efrac- tario	RCHOP-M <sub>i/t</sub>  DHAP	0,85 (95)	0,97 (89)	-	TDF-3TC- DTG



# Problema terapéutico



# Linfoma y VIH

---



# Importancia

La infección por VIH se asocia a mayor incidencia de linfoma.

**Es una de las principales causas de muerte en personas con VIH.**

## No marcadores de estadio SIDA

- Linfoma de Hodgkin

## Marcadores de estadio SIDA

- **Linfoma No Hodgking:**
- **LDGCB, LB, LPB**
- **LPSNC, LPE**

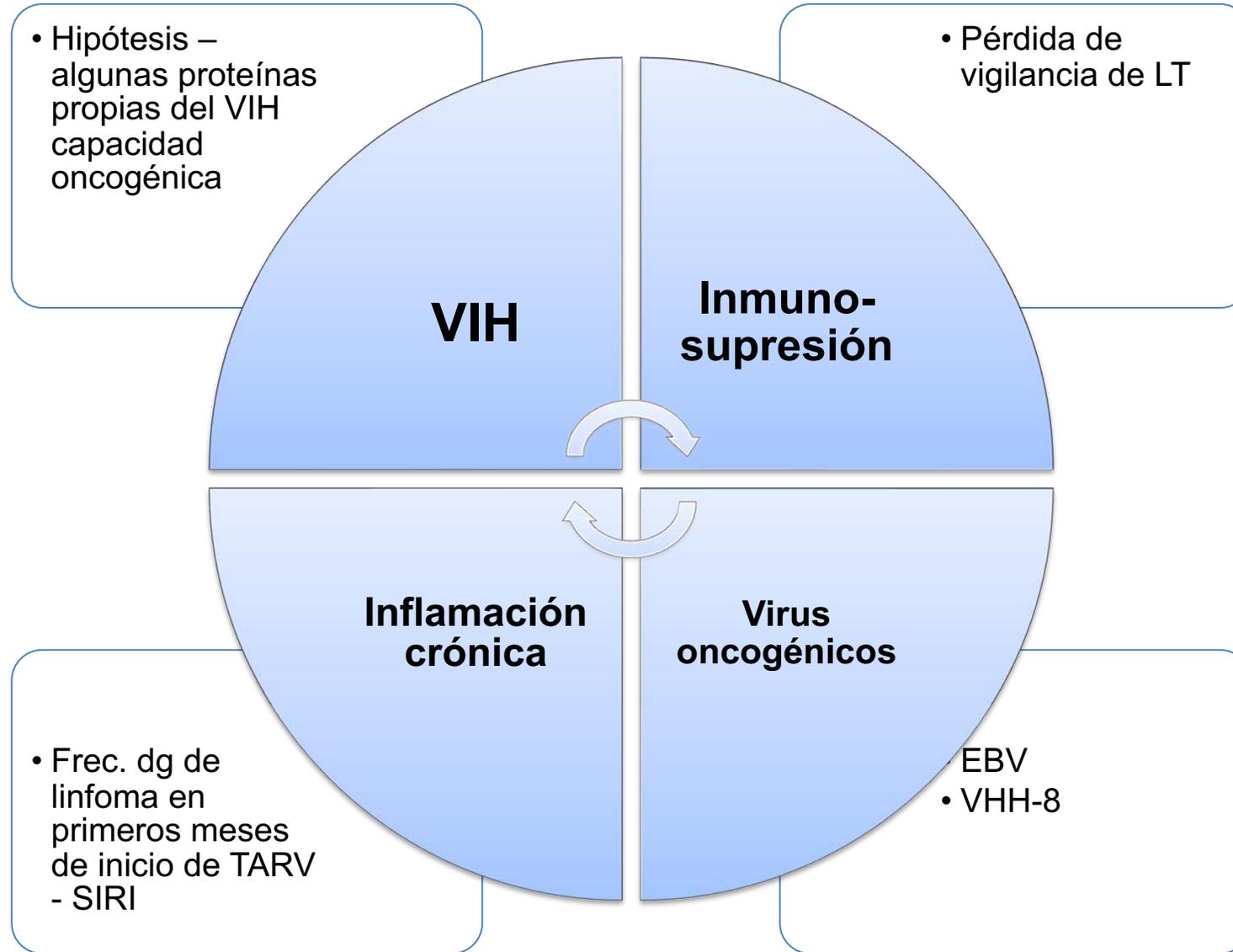
→ Se asocia a un peor estado inmunovirologico, CD4<100.

→ **TARV:** Disminución de incidencia de linfoma y su evolución. Continúa siendo más frecuente que en personas sin VIH (10-20 veces mayor)

→ Los LNH son mayoritariamente linfomas de células B de gran malignidad (73%), con frecuente afectación medular, extra nodal y masas bulky.



# Patogenia



# TARV $\rightleftharpoons$ QT

- **TARV  $\downarrow$  incidencia de linfomas, tipos menos agresivos y más quimiosensibles**
- **Problemas:**
  - interacciones farmacológicas entre TARV y QT
  - efectos adversos aditivos, sobre todo renal, hepático, mielosupresión, neuropatía

## TARV + QT:

- Se asoció a **mayor respuesta completa, sobrevida y respuesta libre de recaída.**
- Menor incidencia de infecciones asociadas a la QT y el VIH
- QT debería ser la misma que personas sin VIH

## Determinantes de mejor sobrevida:

- Buen estado inmunovirologico (CD4>100 y CV indetectable)
- Diagnostico reciente
- Estadio del linfoma
- Uso de ARVs con menores interacciones farmacológicas.

Wang C, et al. *Front Oncol* **2022**;11:798008. doi: 10.3389/fonc.2021.798008  
Barta SK, et al. *Blood* **2013**;122(19):3251-62. doi: 10.1182/blood-2013-04-498964

Focà E, et al. *HIV Med* **2018**;19:523-531 doi: 10.1111/hiv.12624

Khawaja J, et al. *Ann Lymphoma* **2021**;5:26. doi:10.21037/aol-21-16

Re A., et al. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **2019**;11(1): e2019004. doi: 10.4084/MJHID.2019.004



Lymphoma treatment agent	Nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs)						Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)				Integrase inhibitors					Protease inhibitors				Entry inhibitor		
Metabolism*	TDF	TAF	FTC	ABC <sup>1</sup>	3TC	AZT <sup>1</sup>	EFZ	NVP	RPV <sup>6</sup>	DOR	RAL	DTG	BIC	CAB	EVG/c	DRV/r	DRV/c	ATZ/r	ATZ/c	LPV/r	MVC	
CYP3A4 Inducer																						
CYP3A4 Inhibitor																						
CYP2B6 Inducer																						
CYP1A2 Inducer																						
Chemotherapy agents	TDF	TAF	FTC	ABC <sup>1</sup>	3TC	AZT <sup>1</sup>	EFZ	NVP	RPV <sup>6</sup>	DOR	RAL	DTG	BIC	CAB	EVG/c	DRV/r	DRV/c	ATZ/r	ATZ/c	LPV/r	MVC	
Bleomycin																						
Cytarabine																						
Rituximab																						
Methotrexate																						
Doxorubicin																						
Dacarbazine																						
Procarbazine																						
Cyclophosphamide																						
Etoposide																						
Other Vinca alkaloids																						
Vinblastine																						
Ifosfamide																						
Other agents	TDF	TAF	FTC	ABC <sup>1</sup>	3TC	AZT <sup>1</sup>	EFZ	NVP	RPV <sup>6</sup>	DOR	RAL	DTG	BIC	CAB	EVG/c	DRV/r	DRV/c	ATZ/r	ATZ/c	LPV/r	MVC	
Aciclovir																						
Valaciclovir																						
Fluconazole																						
Co-trimoxazole																						
Ranitidine																						
Proton pump inhibitors																						
Prednisolone																						
Methylprednisolone																						
Dexamethasone																						



# Consideraciones Elección del TARV

- Seguro y Eficaz INTR, INSTI. Evitar IP, en lo posible INNTR
- Historia de TARV y test de Resistencia
- Objetivo es lograr la indetectabilidad
- Status serológico VHB
  - Si patrón de infección crónica → Tenofovir más lamivudina
  - Si patrón resuelto:
    - Alto riesgo de reactivación si anti CD20 (Rituximab) → Tenofovir más lamivudina
    - Moderado riesgo de reactivación → Control estrecho VHB
- 2 INTR + INSTI / ¿Biterapia 3TC/DTG?
- Se debe **evitar el uso de TDF** en pacientes con insuficiencia renal, síndrome de lisis tumoral o que reciban fármacos antitumorales nefrotóxicos.



# ¿Por qué Tenofovir?

- Es un inhibidor nucleótido de la transcriptasa reversa (INTR)
- Actividad contra VIH 1 - 2 y VHB
- Utilizado en esquemas de primera línea para tratamiento de VIH
- Alta barrera genética
- Elevada eficacia demostrada: Superior a ABC/3TC
- Escasas interacciones, vida 1/2 larga.

	Plan de TARV	Combinación de:	
		2 INTR	3er ARV
Preferidos	TDF/XTC/EFV <sup>1</sup>	TDF/XTC <sup>2</sup>	EFV
	TDF/XTC + DTG o, ABC/3TC/DTG	TDF/XTC <sup>2</sup> o, ABC/3TC	DTG DTG
Alternativos	TDF/XTC + RAL*	TDF/XTC <sup>2</sup>	RAL*
	AZT/3TC + EFV o DTG o RAL*	AZT/3TC	EFV, DTG o RAL

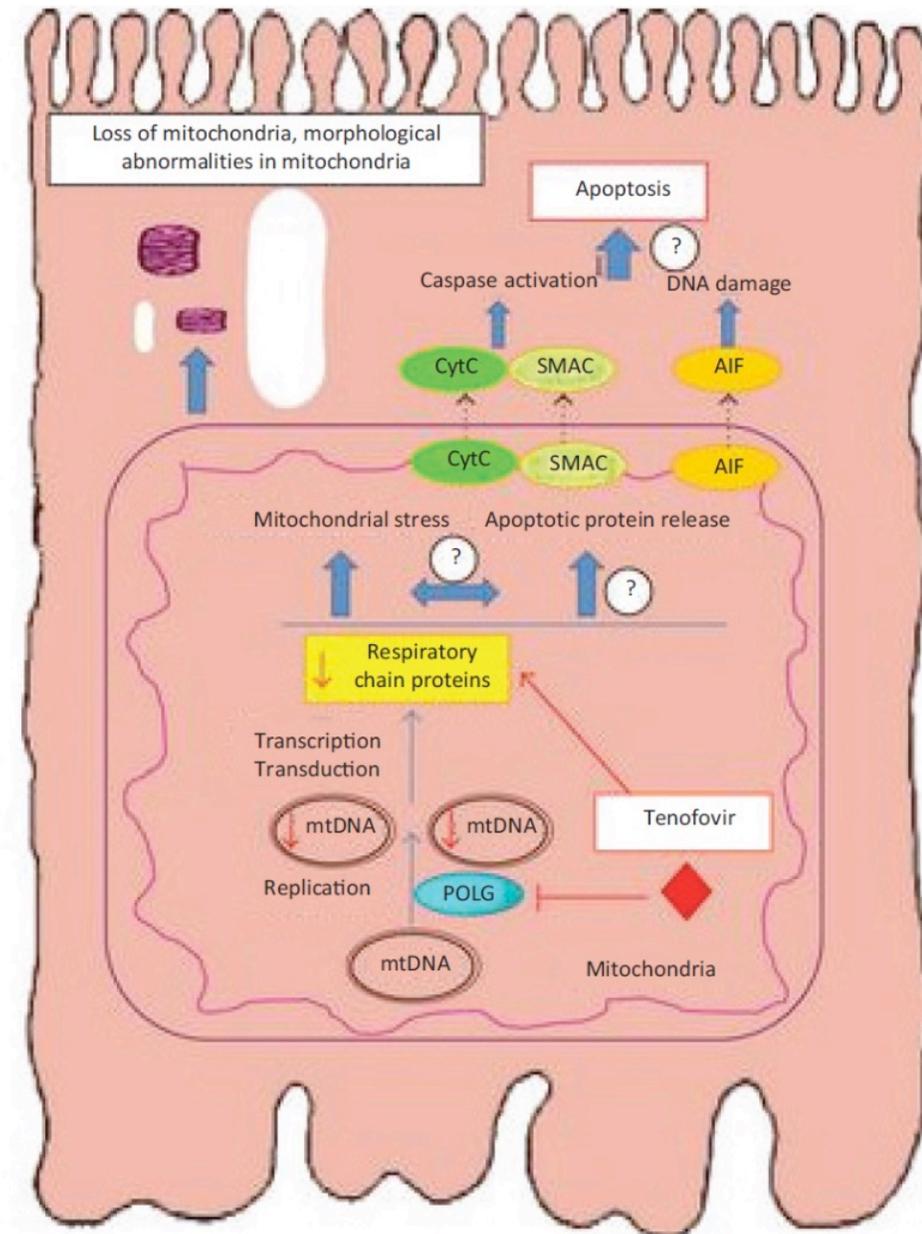
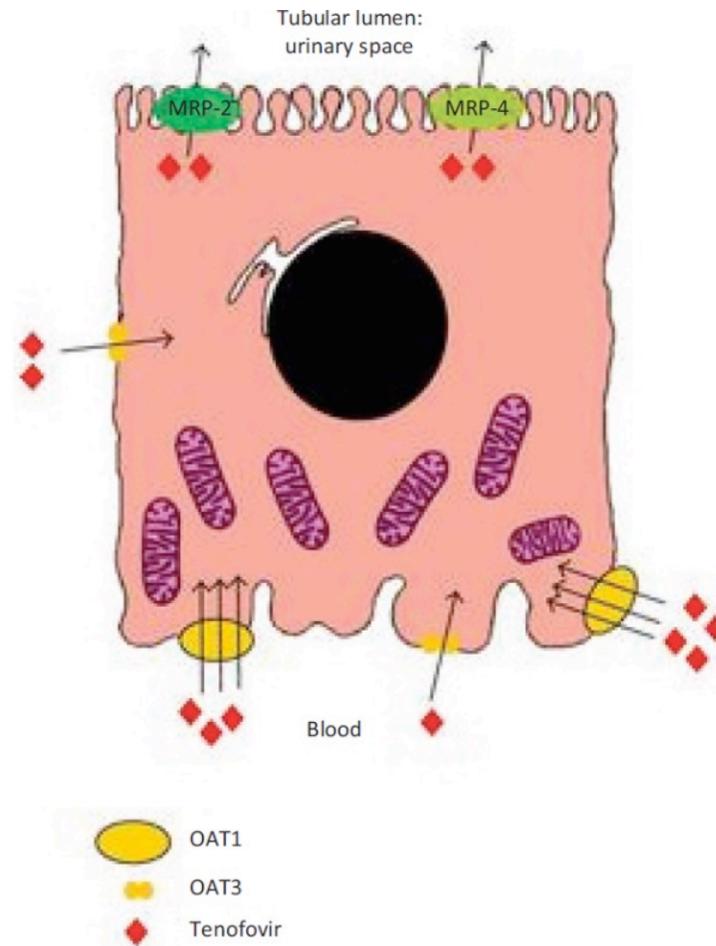
# Revisión de daño renal por TDF

- Es uno de los principales ARV implicados en daño renal
- Presenta impacto definitivo en la función renal, pero usualmente no clínicamente evidente, salvo presencia de otros factores.
- Disminución del FG adicional predecible asociado a uso prolongado de TDF.
- En metanálisis que involucró 10000 personas, se observó asociación estadísticamente significativa entre TDF y disminución del Clearance de Creatinina de 3,92 ml/nin y riesgo de IRA, pero sin evidencia de disfunción tubular.
- Se elimina casi enteramente por vía renal, por filtrado glomerular y en un 20 a 30% por secreción tubular activa



## Mecanismo de daño renal TDF

- Requiere la asociación de otros factores de riesgo para producir injuria renal, en ausencia de estos es un fármaco seguro.
- El riesgo de nefrotoxicidad aumenta cuando se usa en conjunto con otros fármacos nefrotóxicos (IP, AINES, MTX, Aciclovir, etc), presencia de comorbilidades, edad avanzada, VIH con mal control.



# TDF vs TAF

## Renal safety of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate: a pooled analysis of 26 clinical trials

Samir K. Gupta<sup>a</sup>, Frank A. Post<sup>b</sup>, José R. Arribas<sup>c</sup>, Joseph J. Eron Jr<sup>d</sup>,

- Ningún paciente bajo TAF presentó alteraciones túbulo-proximales vs 10 pacientes bajo TDF.
- Biomarcadores renales (SCr, CrCl, índice albúmina-creatininuria, RBP:Cr, B2M:Cr) presentaron mejores resultados en pacientes con TAF.

Haga clic para agregar texto

- Año 2019
- 26 ensayos clínicos de fases 2 y 3, multicéntricos, multinacionales de regímenes que contenían TAF en pacientes con VIH (adultos, adolescentes y niños), TARV-naive o CV indetectables con regímenes que contenían TDF.
- N: 9322. (6360 TAF, 2962 TDF)
- Entre el 28 de diciembre de 2011 y el 4 de diciembre de 2017

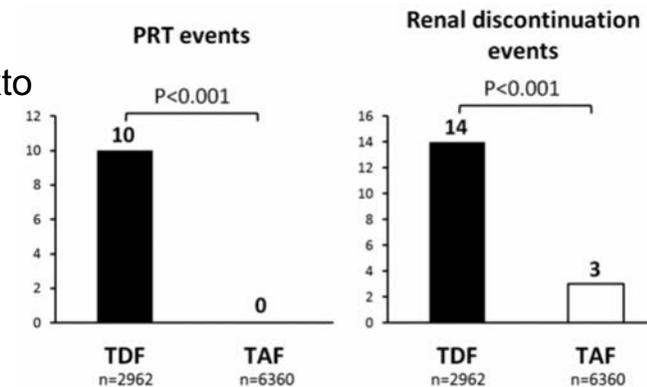


Fig. 2. Cases of proximal renal tubulopathy and renal adverse events leading to study drug discontinuation across 26 clinical studies. The incidence of proximal renal tubulopathy and renal discontinuation events were determined using pooled data from 26 studies as described in the Methods section. Differences between treatment groups compared using Fisher exact test.

**Conclusión:** TAF tiene mayor seguridad renal vs TDF sin evidencia daño tubular proximal.

# Elección del TARV

- TAF mayor seguridad renal – problemas en accesibilidad aún en Uruguay
- Abacavir:
  - Menor barrera genética
  - Problema en multiexperimentados
  - HLA B5701
  - Mayor riesgo CV
- Zidovudina no es recomendable por toxicidad
- Biterapia Lamivudina/Dolutegravir
  - No estudios en pacientes con QT
  - No en caso de test de resistencia que evidencie mutaciones.
  - No en caso de coinfección VHB
  - Requiere concentraciones plasmáticas estables
  - Se requiere de buena adherencia



# Recomendaciones GESIDA/PETHEMA sobre el diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por VIH

TARV en paralelo con quimioterapia (AII)

Inhibidores de la integrasa (DTG, RTG) + ABC/3TC o FTC/TAF (AII)

**Evitar** uso de IP y cobicistat por interacciones (BII)

Evitar TDF en pacientes con circunstancias que aumenten el riesgo de toxicidad renal (BII)

VIH/VHB: Incluir TAF/XTC (alternativa TDF/XTC) (AI)



# Aprendizajes

- Alta complejidad y necesidad de enfoque multidisciplinario
- Mejoría de sobrevida de personas con VIH y linfoma con uso de TARV con menos efectos adversos y PQT de primera línea
- La nefrotoxicidad es frecuente principalmente por superposición de efectos adversos entre QT, TARV y antimicrobianos
- La aparición de nefrotoxicidad determina alteraciones en el tratamiento de elección
- Elección del TARV es un desafío y debe ser individualizado
- TAF es de elección en pacientes con linfoma y VIH



# Muchas gracias



[www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)

 [@Infectologia\\_uy](https://twitter.com/Infectologia_uy)



[www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)