

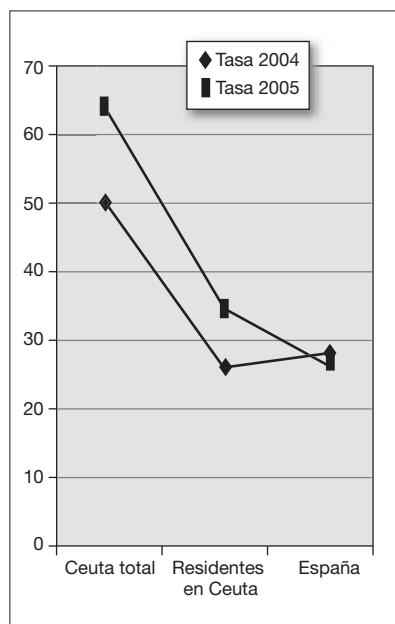


Figura 1. Incidencia de tuberculosis en Ceuta y España en los años 2004 y 2005.

dad Autónoma de Ceuta, ya que los valores de prevalencia e incidencia de la tuberculosis son mucho mayores.

Estos datos confirman Ceuta como una de las ciudades en la que la tuberculosis está más arraigada y donde se ha de intensificar la ya de por sí intensa labor que se realiza para luchar contra esta enfermedad. Un ejemplo de ello es la creación de un grupo de trabajo formado por profesionales de distintas especialidades por parte del Área Sanitaria del Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) de Ceuta, el cual ha emprendido serios planes de prevención y control de la enfermedad en el ámbito de su competencia.

José López-Barba^a,
Miguel Ángel Morales-Gordillo^b,
Leopoldo Domínguez^b
y Jacobo Díaz-Portillo^a

Servicios de ^aMicrobiología y Análisis Clínicos y ^bNeumología. Hospital Cruz Roja del INGESA. Ceuta. España.

Bibliografía

- Nota descriptiva de la Organización Mundial de la Salud, N° 104. Revisada en marzo de 2006.
- Joan-Artur Caylà. Europa Press 16 de marzo de 2006. Agencia de Salud Pública de Barcelona.
- Médicos Sin Fronteras: Frontera Marruecos-España: Informe de Médicos sin fronteras sobre inmigración y violencia. 2005.
- Médicos sin Fronteras: datos de atención al inmigrante. Disponible en: <http://www.msf.es/>

- Registro de Poblaciones del Partido Judicial de la Ciudad de Ceuta. Año 2004.
- Cifras de población referidas al 01/01/2005. Real Decreto 1358/2005, de 18 de noviembre. Instituto Nacional de Estadística (INE).
- Incendencia anual de sida en España corregida por retraso en la notificación registro Nacional de Sida. Instituto de Salud Carlos III, Servicio de Epidemiología. Actualización a 31 de diciembre de 2006.
- Fernández MT, Díaz J, Sánchez JM, Pérez A, Vadillo J. Prevalencia de la infección tuberculosa en la población inmigrantes en Ceuta (España). Rev Esp Salud Publica. 2001;75:551-8.

Insuficiencia renal aguda asociada al uso de tenofovir combinado con atazanavir en pacientes con infección por el VIH

Sr. Editor: Existe un interés creciente sobre la potencial toxicidad renal de tenofovir, inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleótido. En los ensayos clínicos realizados con tenofovir no se ha observado mayor toxicidad comparado con placebo^{1,2}, pero tras su comercialización han aparecido casos graves de insuficiencia renal acompañadas de disfunción tubular similares al síndrome de Fanconi, con necrosis del túbulo proximal y que se suelen resolver tras la retirada del fármaco³⁻⁵.

El empleo de tenofovir asociado a atazanavir ha sido poco evaluado en la práctica clínica. Los estudios farmacocinéticos realizados entre ambos fármacos indican que atazanavir origina un aumento del área bajo curva (AUC), C_{máx} y C_{mín} de tenofovir, que son mayores en el caso de utilizar atazanavir potenciado con ritonavir^{6,7}. Este aumento en la concentración de tenofovir podría originar un aumento de nefrotoxicidad asociada a este fármaco.

A continuación se presentan dos casos de insuficiencia renal asociados al uso de tenofovir combinado con atazanavir.

Caso 1. Varón de 56 años, con antecedentes de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y con volumen de aire espirado en el primer segundo (VEMS) del 57% en tratamiento con salbutamol 100 µg inhalado cada 8 h desde hace 2 años, obesidad con índice de masa corporal (IMC) de 32, dislipidemia en tratamiento dietético desde hace 2 años, hipertensión arterial en tratamiento con enalapril 5 mg/día oral desde hace 2 años e infección por el VIH estadio B, diagnosticada 12 años antes. Según el resultado del genotipado se inició tratamiento con atazanavir 300 mg/día, con ritonavir 100 mg/día, tenofovir 300 mg/día y lamivudina 300 mg/día

vía oral. La cifra de CD4 fue de 610 células/ml y la carga viral de 2.700 copias/ml. En el momento basal la creatinina era de 0,96 mg/dl y el aclaramiento de creatinina de 85 ml/min, y sin alteraciones en el urinoanálisis y sedimento urinario. A los 3 meses de iniciar el nuevo tratamiento antirretroviral la creatinina aumentó a 1,8 mg/dl y el aclaramiento disminuyó a 45 ml/min, pH 7,29 UpH, HCO₃ 18 mmol/l, BSE -6 mmol/l, ácido láctico 0,6 mmol/l (sangre venosa) y proteinuria/24 h de 377 mg/día. A pesar de la retirada de tenofovir, el aclaramiento se mantuvo en 45 ml/min durante 6 meses.

Caso 2. Varón de 48 años, con infección por el VIH estadio A diagnosticada 8 años antes. Hipertensión arterial desde hacía 15 meses en tratamiento con atenolol 100 mg/día oral. Se introdujo atazanavir 300 mg/día con ritonavir 100 mg/día junto a tenofovir 245 mg/día y emtricitabina 200 mg/día vía oral) para simplificar la pauta de inhibidores de proteasa previa (nel-finavir 1.250 mg/12 h, lamivudina 150 mg/12 h y zidovudina 250 mg/12 h vía oral). A nivel basal la creatinina era de 1,10 mg/ml y el aclaramiento de creatinina de 97,5 ml/min, junto a una cifra de CD4 de 520 células/ml y una carga viral por debajo del límite de detección. A los 2 meses de tratamiento, la creatinina aumentó a 1,56 mg/ml y el aclaramiento disminuyó a 67 ml/min, sin observarse otras alteraciones analíticas de la función renal, que se normalizó tras la retirada de tenofovir en 4 semanas.

En ambos pacientes se excluyeron otras causas de insuficiencia renal aguda, y se realizó un estudio con ecografía renal, ANA, ácido antineutrófilo, complemento, prueba de la reagin plasmática rápida (RPR), antistreptolisina, serología del virus de la hepatitis C y B (VHC, VHB), cistocinina (CK), calcio, ácido úrico, glucemia y proteinograma que no evidenciaron otra enfermedad subyacente. Además no existían situaciones médicas que condicionaran insuficiencia renal como la depleción de volumen o sepsis, ni se utilizaron fármacos de uso frecuente en la infección por el VIH con capacidad nefrotóxica (pentamidina, anfotericina B, sulfamidas, foscarnet, cidofovir, antiinflamatorios no esteroideos [AINE]). Por lo tanto, el hecho de no existir insuficiencia renal previa y su aparición precoz tras la introducción de tenofovir, relacionan al fármaco en la génesis de la insuficiencia renal.

Los fármacos son una causa frecuente de insuficiencia renal aguda en los pacientes con VIH⁸. En el caso de tenofovir, se han descrito como factores de riesgo asociados al desarrollo de

insuficiencia renal: recuento bajo de CD4, bajo peso, sexo femenino y uso de didanosina^{3,9}. El tenofovir se elimina por vía renal a través de la filtración glomerular y secreción tubular proximal. Un aumento de las concentraciones plasmáticas de tenofovir, por interacciones con otros fármacos, provocaría una acumulación de las concentraciones intracelulares en el epitelio tubular proximal hasta producir su necrosis.

En nuestro centro, sólo los dos casos descritos de 48 pacientes que recibieron tratamiento con atazanavir potenciado con ritonavir más tenofovir y otro nucleósido que no fuera didanosina, durante el período de marzo de 2005 hasta septiembre de 2006, presentaron deterioro de la función renal (prevalencia del 4,2%).

Otros factores también pueden facilitar el desarrollo de insuficiencia renal¹⁰. De esta manera, los pacientes descritos presentaban hipertensión arterial, la cual produce un engrosamiento hialino de la arteriola aferente con la consiguiente disminución de la función glomerular y tubular, sobre el que se añadiría el efecto de tenofovir causando disminución de la función renal. Por otra parte, en el primer caso, no hubo recuperación de la función renal, a pesar de que la insuficiencia renal era de grado II (aumento de 1,6-3 de creatinina respecto al basal según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la clasificación de efectos tóxicos agudos). Este paciente era de mayor edad y dislipémico, situaciones que empeoran y aceleran la nefroangioesclerosis asociada a la hipertensión arterial.

La conclusión práctica de los casos comunicados es que antes de la prescripción de tenofovir se debe realizar un examen clínico-analítico que excluya cualquier situación potencial que condicione un deterioro de la función renal, especialmente en casos que reciban de forma concomitante atazanavir.

Gabriel Vallecillo-Sánchez,
Ana Guelar-Grimberg,
Alicia González-Mena
y Hernando Knobel-Freud

Servicio de Medicina Interna
y Enfermedades Infecciosas.
Hospital del Mar. Barcelona. España.

Bibliografía

1. Izzedine H, Isnard-Bagnis C, Hulot JS, Vittecoq D, Cheng A, Jais CK, et al. Renal safety of tenofovir in HIV treatment-experienced patients. *AIDS*. 2004;18:1074-6.

2. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V, et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:743-6.
3. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis*. 2006;42:283-90.
4. Gallant JE, Parish Ma, Keruly JC, Moore RD. Changes in renal function associated with tenofovir disoproxil fumarate treatment, compared with nucleoside reverse-transcriptase inhibitor treatment. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1194-8.
5. Mauss S, Berger F, Schmutz G. Antiretroviral therapy with tenofovir is associated with mild renal dysfunction. *AIDS*. 2005;19:93-5.
6. Taburet AM, Piketty C, Chazallon C, Vincent I, Gerard L, Calvez V, et al. Interactions between atazanavir-ritonavir and tenofovir in heavily pretreated human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:2091-6.
7. Kaul S, Bassi K, Damle B, Xie J, Gale J, Kearney B, et al. Pharmacokinetic (PK) evaluation of the combination of atazanavir (ATV), enteric coated didanosine (ddI-EC), and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) for a once-daily antiretroviral regimen. *ICAAC*, sept 14-17, 2003, Chicago (abstract A-1616).
8. D'Agat V, Appel GB. HIV infection and the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:138-52.
9. M Harris, R Joy, N Zalunardo, Werb R, Yip B, Hogg R, et al. Predictors of creatinine (Cr) increase and drug discontinuation in patients receiving tenofovir DF (TDF). 8th Congress on Drug Therapy in HIV Infection (HIV8). Glasgow. November 12-16, 2006. Abstract PL13.2.
10. Jones R, Stebbing J, Nelson M, Moyle G, Bower M, Mandalia S, et al. Renal dysfunction with tenofovir disoproxil fumarate-containing highly active antiretroviral therapy regimens is not observed more frequently: a cohort and case-control study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37:1489-95.

Hipopotasemia grave y tenofovir

Sr. Editor: Tenofovir es un nucleótido análogo de la transcriptasa inversa aprobado en el año 2001 para el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En el año 2004 se aprobó también su combinación con entricitabina en un comprimido de administración única diaria, lo que ha hecho que sea un fármaco muy atractivo para el comienzo del tratamiento antirretroviral, generalmente combinado con un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa y con un inhibidor no nucleósido o con un inhibidor de la proteasa. Los efectos secundarios más comunes del tenofovir son las náuseas, los vómitos y la pérdida de apetito, aunque también se han descrito alteraciones hepáticas y enfermedades

renales, como insuficiencia renal, necrosis tubular aguda, tubulopatía proximal tipo Fanconi, proteinuria y diabetes insípida¹. Sin embargo, la hipopotasemia no asociada a disfunción renal significativa (aclaramiento de creatinina ≤ 60 ml/min) sólo ha sido comunicada en cinco casos, recogidos a través de las tarjetas de comunicación de acontecimientos adversos de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, en la única revisión que hemos encontrado tras una búsqueda en PubMed empleando los términos "tenofovir" and "hypokalemia"².

Presentamos el caso de un varón de 51 años, ex usuario de drogas por vía parenteral y diagnosticado en 1996 de infección por el VIH (estadio B3). Había seguido varios esquemas de tratamiento antirretroviral en los últimos años, pero desde junio de 2006 recibía ritonavir (100 mg dos veces al día [b.i.d.]), entricitabina + tenofovir (200/300 mg/día) y fosamprenavir (700 mg b.i.d). Ingresó por un cuadro de 2 meses de evolución de dolor abdominal y pérdida de unos 20 kg de peso junto con picos febriles de predominio vespertino en la última semana. Al ingresar, el paciente estaba caquéctico (índice de masa corporal de 16,7) y presentaba fiebre de 39 °C. Su presión arterial era de 90/50 mmHg y la exploración física puso de manifiesto la presencia de *roncus* en la auscultación de ambas bases pulmonares y dolor a la palpación en el hipocondrio derecho. En el hemograma destacó una discreta pancitopenia (2.300 leucocitos/ μ l; hemoglobina 11,4 g/dl; hematocrito 33% y 114.000 plaquetas/ μ l) y en el perfil bioquímico como datos relevantes se objetivaron un potasio de 3,6 mEq/l; sodio 139 mEq/l y creatinina 0,8 mg/dl (aclaramiento calculado por la fórmula de Cockcroft de 72 ml/min). No se evidenciaron alteraciones destacables en el elemental y sedimento de orina. El número de CD4 totales fue del 3% (cifra absoluta: 10/ μ l). La radiografía de tórax evidenció tractos fibrosos residuales sin claras condensaciones parenquimatosas y en un estudio mediante tomografía computarizada (TC) toracoabdominal se identificaron burbujas subpleurales y un patrón seudonodular en bases. Los estudios microbiológicos fueron negativos a excepción de un antígeno de neumococo positivo en orina y un cultivo de heces que demostró crecimiento de *Candida albicans*. Con la sospecha de sepsis de origen respiratorio, se decidió iniciar tratamiento intravenoso con piperacilina-tazobactam (4 g tres veces al día [t.i.d.]) y fluconazol (100 mg b.i.d.) con buena respuesta clínica. En un control analítico 48 h después de la retirada del antibiótico se objetivó un potasio