

# Tratamiento de la toxicidad renal en el paciente positivo al virus de la inmunodeficiencia humana. Qué medir, cómo medirlo y con qué frecuencia

Guillermín Barril Cuadrado<sup>a</sup> e Ignacio de los Santos Gil<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna-Infecciosas. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

**La enfermedad renal crónica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana se está poniendo de manifiesto como una de las comorbilidades más frecuentes, por lo que, actualmente, su estudio es un campo abierto. Las manifestaciones que pueden aparecer son muy variadas, por lo que se debe tener alto índice de vigilancia y ya desde la primera visita del paciente realizar los estudios adecuados para descartarla y evitar el empeoramiento con las medidas diagnósticas o terapéuticas que posteriormente se deban aplicar. Uno de los problemas más habituales es la nefrotoxicidad de algunos fármacos y cada vez son más frecuentes los casos descritos asociados a tenofovir. Sin embargo, la experiencia clínica con este fármaco es muy extensa y su toxicidad renal es poco habitual, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica. Lo importante es conocer bien qué es lo que puede ocurrir, los factores colaboradores y controlar de manera adecuada a los pacientes.**

**Palabras clave:** Tenofovir. Hipofosfatemia. Síndrome de Fanconi. Proteinuria. VIH.

Management of renal toxicity in HIV-positive patients. What to measure, how to measure it and frequency

**Chronic kidney disease in patients with HIV is being recognized as one of the most frequent comorbidities of this disease and consequently much research is currently being performed in this area. The possible manifestations are highly varied and consequently a high index of suspicion is required. Appropriate investigations should be performed from the moment patients first seek care to rule out renal disease and to prevent worsening, with the diagnostic or therapeutic measures that may subsequently be required. One of the most common problems is nephrotoxicity caused by some drugs and cases associated with tenofovir are becoming more frequently described.**

**However, there is wide clinical experience with this drug and renal toxicity associated with its use is uncommon both in clinical trials and in clinical practice. Familiarity with what may happen, the associated factors and appropriate patient management are essential.**

**Key words:** Tenofovir. Hypophosphatemia. Fanconi syndrome. Proteinuria. HIV.

## Introducción

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) van a constituir un grupo de riesgo para desarrollar enfermedad renal (ER) a lo largo de su vida. La terapia antirretroviral (TAR) ha motivado cambios en la evolución de los pacientes VIH+, entre los que están, junto con la mejoría de parámetros virales y disminución de la morbilidad, el desarrollo de complicaciones que requieren un seguimiento y monitorización a lo largo de la evolución, y una de ellas es la ER: más del 30% de pacientes VIH+ tiene alteración de la función renal<sup>1</sup> y hay evidencia de que el número de muertes secundarias a ER en esta población está aumentando<sup>2</sup>. Asimismo, la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en los pacientes VIH+ oscila entre el 12 y el 34%, y es un factor predictor de mortalidad que también puede influir en la ER.

Se consideran factores favorecedores de desarrollo de enfermedad renal: edad avanzada, diabetes mellitus, sida, coinfección por virus de la hepatitis C (VHC), bajo recuento de CD4, resistencia a la insulina y tratamiento con inhibidores de proteasa (IP)<sup>3</sup> y HTA: historia familiar, resistencia a la insulina, lipoadmisis y uso de IP<sup>3-5</sup>.

La primera consideración que debe hacerse es establecer si la ER ha aparecido de nuevo en un paciente VIH+ o si bien es un paciente con ER previa que es infectado por VIH. Por ello, antes de definir las posibilidades de afectación renal, es necesario valorar la función renal y los factores de riesgo de progresión en estos pacientes desde la primera visita.

Las diferentes posibilidades de afectación renal son:

- Desarrollo de fracaso renal agudo (FRA): puede aumentar la mortalidad en pacientes VIH con riesgo relativo de 2,96<sup>6</sup>. En los últimos años ha cambiado el pronóstico y el espectro de esta forma de presentación.

Correspondencia: Dra. G. Barril Cuadrado.  
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de la Princesa.  
Diego de León, 62. 28006 Madrid. España.  
Correo electrónico: gbarril43@gmail.com

– ER crónica (ERC), desde la nefropatía asociada al VIH hasta las diferentes afectaciones glomerulares y tubulares, así como las derivadas de HTA y/o diabetes mellitus, que son comorbilidades frecuentes en este tipo de pacientes.

– Toxicidad renal por fármacos antirretrovirales y/u otros fármacos que es necesario administrar en combinaciones que muestren nefrotoxicidad.

Por todo ello es importante conocer en qué momento, con qué periodicidad y cuáles son los pacientes con más riesgo, para que se prevenga la nefrotoxicidad, se trate de modo lo más precoz posible el FRA si aparece y se monitorice la progresión de la ERC, si aparece, para enlentecerla. Si progresa a estadios finales se deberá plantear la indicación de terapia renal sustitutiva (TRS) y, por último, si el paciente ha entrado en TRS establecer si cumple los criterios de trasplante renal<sup>7</sup> para plantearle la inclusión en lista de espera.

Si se piensa introducir algún fármaco nefrotóxico hay que adecuarlo al grado de ERC que presenta y establecer:

- Si está contraindicado o no según estadio de ER.
- Si no lo está, revisar el esquema dosis/frecuencia según el grado de ER.
- Posibilidad en la monitorización de suspender o cambiar el tratamiento en el momento oportuno.

## Clasificación de enfermedad renal crónica (guías DOQI)

En la tabla 1 se muestran los estadios de ERC que se consideran hoy día. Cabe destacar que ya con filtrado glomerular (FG) normal o alto hay un grupo de pacientes en riesgo de desarrollar ERC (p. ej., diabetes mellitus, HTA) que requieren monitorización periódica además de trata-

**TABLA 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC)**

Estadios	Descripción	FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Acción
1	Daño renal con FG normal o alto	> 90	Diagnóstico y tratamiento de ERC
2	Disminución leve FG	60-89	Tratamiento de comorbilidades para enlentecer progresión Reducción riesgo CV Estimación progresión Reducción riesgo CV
3	Disminución moderada FG	30-60	Evaluación y tratar complicaciones
4	Severa disminución de FG	15-29	Evaluación y tratar complicaciones de ERC y daño CV
5	Fallo renal	< 15 o diálisis	TRS si está presente la uremia

CV: cardiovascular; FG: filtrado glomerular; TRS: terapia renal sustitutiva.

miento de su enfermedad de base. Se considera daño renal a la alteración de la función renal durante más de 3 meses, pudiendo manifestarse por proteinuria, alteración del sedimento<sup>8</sup>, o FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En un estudio publicado recientemente<sup>9</sup> hay datos de prevalencia de ER en pacientes VIH, y se encuentra en el 24% de los pacientes estudiados dividido de la siguiente forma: 10% (40 pacientes) en estadio 1; 4% (19) en estadio 2; 7% (29) en estadio 3; 1% (4) en estadio 4, y 2% (8) en estadio 5, encontrando mayor porcentaje de diabetes e HTA.

## Parámetros que se deben considerar para valorar la función renal en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana

Durante mucho tiempo se ha utilizado la creatinina sérica (Cr) como marcador de función renal, pero muchos estudios han probado que no es un buen marcador ya que factores como nutrición, masa muscular, edad, raza y algunos fármacos pueden modificarla, dando una falsa normalidad de función renal por creatinina en rango normal, y si se mide el FG se puede corregir el error. Se ha denominado ER oculta a una ERC de la que el paciente no conoce su existencia, bien porque no se haya realizado análisis o bien porque al tener Cr normal no se ha determinado FG y no se ha detectado.

Hay 2 fórmulas que, si bien no están validadas directamente para pacientes VIH, se están utilizando en el momento actual en todos los trabajos y se recomienda su uso para medir FG como parte de la evaluación inicial y antes de iniciar medicaciones con eliminación renal, incluidos antirretrovirales<sup>10</sup>. En ninguna de ellas hay que guardar la orina de 24 h, lo que facilita la determinación.

La ecuación de Cockcroft-Gault está basada en un estudio de 249 varones hospitalizados y se encontró muy buena correlación con el aclaramiento de Cr en ml/min, aunque puede sobreestimar el FG en pacientes en rango normal. La fórmula es:

$$\text{FG} = (140 - \text{edad [años]} \times \text{peso [kg]} \times 0,85 \text{ si es mujer}) / (72 \times \text{Cr [mg/dl]})$$

La ecuación MDRD (*modification on diet in renal disease*) estima el FG corregido para la superficie corporal y es recomendado por la National Kidney Foundation como herramienta de elección para la medida de FG<sup>11</sup>. Se deriva de 1.628 pacientes con nefropatía crónica (FG, 20-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y se han hecho fórmulas abreviadas que son las que más se utilizan (fundamentalmente las fórmulas 7 y 8). Puede infraestimar FG en pacientes con FG normal. La fórmula es:

$$\text{FG (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Cr [mg/dl]})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si es mujer}) \times (1,21 \text{ si es afrocaribeño})$$

Hay que tener en cuenta que además de los factores incluidos en las fórmulas, las 2 medidas se afectan por los cambios en la masa celular<sup>12-14</sup>.

El estudio NHANES III puso de manifiesto las diferencias en la estimación del FG en varones y mujeres según se utilizara Cr solo o las ecuaciones de FG, compro-



**Figura 1.** Esquema representativo de la enfermedad renal crónica (ERC) oculta en España.  
HTA: hipertensión arterial.

bándose que un porcentaje considerable de pacientes con Cr normal mostraba algún estadio de ERC en grado variable<sup>15</sup>.

La importancia de la detección de la ER oculta es elevada, ya que a medida que se disminuye el grado de enfermedad renal en la nueva clasificación aumentan considerablemente los casos no detectados (fig. 1).

En pacientes VIH en los que hay que utilizar fármacos que deben ajustarse según función renal, se podrían utilizar equivocadamente dosis más altas de las necesarias aumentando su toxicidad.

Otros parámetros que hay que valorar en la evaluación renal de un paciente VIH son:

### Proteinuria

Su presencia es un factor de progresión de ERC y es importante delimitar si existe o no, y si está presente valorar si es glomerular o tubular. Si es glomerular, será fundamentalmente albúmina, y si es tubular, pueden ser otras proteínas. Habitualmente, se utiliza la medida en orina de 24 h, pero es difícil la recogida y no está justificada como método de cribado. En la actualidad, la tira reactiva metida en una muestra de orina permite diagnosticar si hay o no proteinuria y aproximadamente en qué rango puede estar según la cantidad de cruces: trazas 150-300 mg/l; (+) 300-1.000 mg/l; (++) 1,0-3,0 g/l; (+++) 3-10 g/l, y (++++) > 10 g/l. Si es positiva habrá que descartar procesos que puedan dar falsos positivos, como infecciones de orina. Si es positiva una muestra de orina de la mañana, midiendo el cociente albúmina/Cr y/o proteínas/Cr nos dará una idea más exacta de si es glomerular o tubular.

Según haya o no proteinuria y el rango, y considerando si hay alguna comorbilidad facilitadora como HTA y/o diabetes mellitus, hay que plantearse el diagnóstico más exacto con métodos que van de la ecografía a la biopsia renal, y valorar la influencia de fármacos y el tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina 2 para disminuir la proteinuria.

### Beta2-microglobulina urinaria

Hay artículos que hacen referencia a las variaciones de este parámetro en el daño tubular o a la recuperación de éste, sobre todo en los casos asociado a fármacos, como tenofovir (TDF)<sup>16</sup>.

### Urea

Algunos autores plantean el valor de la urea como parámetro de afectación renal, si bien hay muchos factores que pueden modificarla.

## Recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

Al diagnosticarse el VIH, debería evaluarse en todos los pacientes la presencia de nefropatía mediante un análisis de orina para detectar proteinuria, y con una estimación de la función renal. En caso de que no hayan signos de proteinuria durante la evaluación clínica, los pacientes con un alto riesgo de desarrollar una nefropatía (diabetes, hipertensión, raza negra, coinfección por el VHC, CD4 < 200/ $\mu$ l, carga viral VIH > 4.000 copias/ml) deberán someterse a una revisión renal anual. Se recomienda remitir al nefrólogo a todos los pacientes con proteinuria y/o una tasa de filtración glomerular < 60 ml/min<sup>12</sup> (tabla 2).

Otras alteraciones que se pueden encontrar, como sucede con TDF, son las alteraciones óseas asociadas a ERC<sup>17</sup>, con afectación tubular. Hay que considerar que, en estos pacientes, en muchos casos los problemas que se encuentran pueden ser de etiología multifactorial, por lo que antes de suspender un fármaco que pueda originar la alteración tubular se deben considerar qué papel desempeña el resto de factores en la alteración que presenta.

El fósforo (P) es uno de los componentes que se eliminan por el riñón a través de balance glomerulotubular (al igual que el TDF), por lo que su homeostasis se altera si hay patología tubular, y fundamentalmente tubular proximal. El balance glomerulotubular se da cuando la sustancia se filtra a nivel glomerular y los ajustes de excreción se hacen a través de mecanismos de reabsorción-secreción, principalmente, en el túbulo proximal y, en menor grado, en el túbulo distal.

La hipofosforemia es uno de los trastornos electrolíticos más habitualmente asociados al VIH. En la era del TAR de gran actividad se ha llegado a describir hasta en un 30% de pacientes, posiblemente por la implicación que tienen algunos antirretrovirales. Dentro de las causas de hipofosforemia están: desnutrición, alcoholismo, pérdidas gastrointestinales, osteomalacia, hiperparatiroidismo y síndrome de Fanconi, poco habitual pero que aparece por alteración tubular proximal y debe considerarse su exclusión en el caso que aparezca hipofosforemia<sup>18,19</sup>. La presentación de los síntomas de hipofosforemia puede darse de forma insidiosa, según se van agotando las reservas, sin apenas síntomas, salvo algunos inespecíficos como astenia, dolores musculares y óseos, o bien de forma aguda que puede llevar a rabdomiolisis, hipotensión y hemólisis.

Para determinar el P se debe hacer en ayunas, mejor en plasma y sin hemólisis. El valor de P se considerará: normal 0,81-1,45 mmol/l; disminución leve 0,65-0,80 mmol/l; disminución moderada 0,32-0,64 mmol/l, y disminución severa < 0,32 mmol/l. En los casos en que haya disminu-

**TABLA 2. Algoritmo de cribado para pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en relación con enfermedad renal (ER) (esquema modificado de Gupta et al<sup>1</sup>)**

<b>Valoración cualitativa de riesgo de ER</b>	
Raza	
Historia familiar de ER	
Recuento de CD4	
Carga viral VIH	
Historia de uso de medicaciones nefrotóxicas	
Comorbilidades	
Diabetes melitus	
HTA	
Coinfección por el VHC	
<b>Estudio de valoración renal inicial</b>	
Determinación de proteinuria en muestra de orina	
Determinación de Cr sérica y FG estimado por MDRD y Crockoft-Gault	
Valores anormales	
Proteinuria $\geq 1+$ en tira reactiva	
FG estimado $< 60 \text{ ml/min}/1,73\text{m}^2$	
Considerar en estos casos	
Valoración de cociente proteína/Cr en muestra de orina o cociente albúmina/Cr	
Realización ecografía renal	
Derivar al nefrólogo para mayor evaluación y valoración de indicación de biopsia renal	
<b>Valores normales en la evaluación inicial</b>	
Grupos de riesgo para desarrollar ER (diabéticos, HTA, raza afroamericana, coinfección VHC, CD4 $< 200$ , carga viral VIH $> 4.000 \text{ copias/mm}^3$ ) se deben seguir anualmente realizando las mismas determinaciones que en la valoración inicial	
Grupos sin factores de riesgo se deben seguir clínicamente y reevaluar si aparecen signos, síntomas o circunstancias en su evolución que lo aconsejen	

Cr: creatinina; FG: filtrado glomerular; HTA: hipertensión arterial; MDRD: modification on diet in renal disease; VHC: virus de la hepatitis C.

ción se deberá investigar la causa y si es severa actuar rápidamente.

Ante una hipofosforemia se debe descartar la presencia de síndrome de Fanconi, aunque muchas veces puede ser multifactorial. Como trastorno tubular proximal, el síndrome de Fanconi cursa con hipofosforemia, hipouricemia, acidosis metabólica, hipopotasemia, glucosuria, hiperaminoaciduria y proteinuria  $< 2 \text{ g/l}$ . Esto, junto con una glucemia normal, nos daría el diagnóstico, ya que la glucosuria aparece sólo por alteración tubular proximal.

No obstante, conviene recordar que hay una serie de etiologías de hipofosforemia que pueden darse en pacientes VIH solas o junto al síndrome de Fanconi, lo que a veces hace que la disminución del P sea multifactorial:

- Trastornos del aparato digestivo: anorexia, náuseas, vómitos, diarrea crónica, alcoholismo, antiácidos.

– Cambios intracelulares: síndrome de realimentación, alcalosis metabólica.

– Aumento de la excreción urinaria: síndrome de Fanconi, diuréticos.

– Alteraciones óseas: síndrome del hueso hambriento.

## Incidencia de la nefotoxicidad de tenofovir

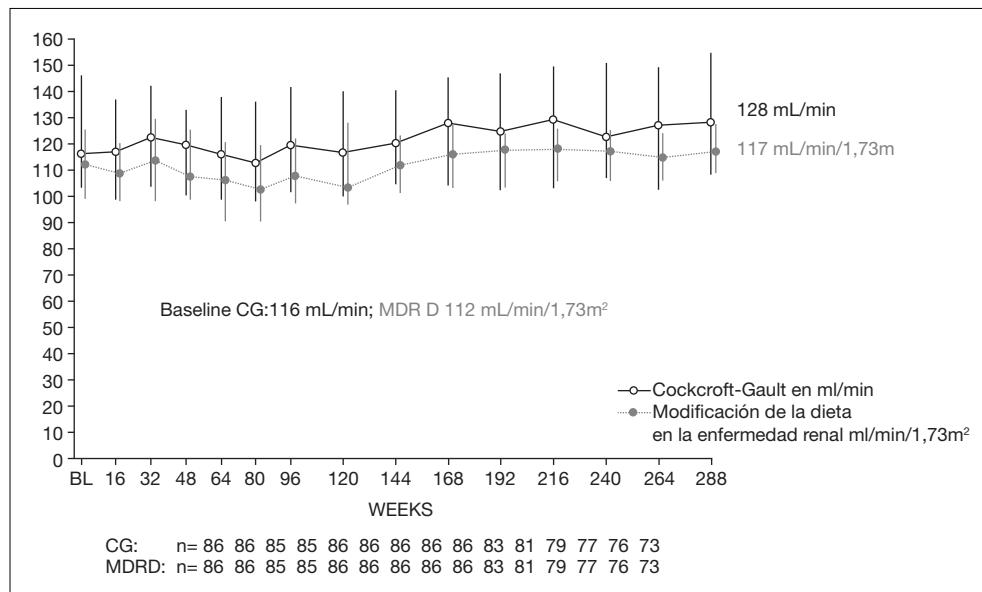
### Ensayos clínicos

Más de 12.000 pacientes se han tratado con TDF, solo o en combinación con otros antirretrovirales, durante períodos de 28 días a 215 semanas en ensayos clínicos en fase I-III y en programas de acceso expandido. Un total de 1.544 pacientes ha recibido el fármaco en los ensayos clínicos y cerca de 11.000 en los programas de acceso expandido. Estas cifras dan idea de la cantidad de años de tratamiento que se han podido evaluar para verificar la presencia de reacciones adversas de cualquier tipo, y entre ellas la afectación renal.

En el estudio pivotal 903 en pacientes naïve, que comparaba la administración de TDF con lamivudina (3TC) y efavirenz (EFV) frente a estavudina (d4T), 3TC y EFV en 600 pacientes el perfil global de acontecimientos adversos de TDF durante la fase abierta (288 semanas, estudio 903E) fue similar al de la fase doble ciego (144 semanas): no aparecieron más o diferentes efectos adversos con mayor tiempo de tratamiento. No hubo indicios de ninguna toxicidad clínicamente importante relacionada con el uso de TDF<sup>20-22</sup>. Ningún paciente suspendió TDF por alteraciones de laboratorio renales o por un acontecimiento adverso renal. Igualmente, ningún paciente presentó síndrome de Fanconi o tubulopatía renal durante la fase doble ciego o la fase abierta. En total, 2 pacientes tuvieron un aumento confirmado de la Cr sérica de grado 1 (incremento  $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$  con respecto al valor basal), al menos con dos valores consecutivos, durante las 288 semanas. Ningún paciente presentó elevaciones confirmadas de grado 2 o superior de la creatinina sérica ( $\geq 2,1 \text{ mg/dl}$ ). No hubo casos de alteraciones del P sérico de ningún grado. Un paciente sin antecedentes de diabetes (1%) experimentó un episodio único de glucosuria de grado 3 ( $\geq 500 \text{ mg/dl}$ ) que no se constató en visitas posteriores. Ningún paciente experimentó proteinuria de grado 3 o superior ( $\geq 3+$ ). La media de la FG, calculada mediante la ecuación de Cockcroft-Gault, aumentó en 12 ml/min entre el período basal y la semana 288. Asimismo, se detectó una mediana de incremento de 6 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$  de la FG mediante la fórmula MDRD entre el período basal y la semana 288 (fig. 2).

En el estudio 934, que comparaba en pacientes naïve la combinación de TDF más emtricitabina y EFV frente a zidovudina más 3TC y EFV, durante 48 semanas, tampoco se observaron casos de toxicidad renal que obligaran a abandonar el tratamiento. En el seguimiento a los 3 años del mismo estudio tampoco hubo abandonos por toxicidad renal, sólo un pequeño número de pacientes presentó una discreta elevación de la Cr o presencia de proteinuria, y además las curvas de la medida del FG por cualquiera de las 2 técnicas tampoco mostraron diferencias significativas<sup>23</sup>.

En el estudio 907, que comparaba la eficacia de añadir TDF al tratamiento optimizado de base frente a placebo en pacientes en que había fracasado su tratamiento, con



un seguimiento de 24 semanas, se observó un 3% de pacientes con glucosuria  $\geq 3+$ , similar a la rama de placebo, que no obligó a suspender el tratamiento.

El acceso expandido de TDF incluyó a 10.343 pacientes y se comunicaron efectos adversos serios en 631 casos (6%), de los que el 0,5% del total eran de tipo renal, con aumento de Cr en el 2,2% de los pacientes evaluados. Tras el análisis multivariante se encontraron diversos factores que podrían predisponer para el desarrollo de aumento de Cr durante el tratamiento y fueron: elevación de Cr basal, uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, bajo peso corporal, edad avanzada y CD4 bajos antes de comenzar el tratamiento<sup>24</sup>.

Hay pocos estudios realizados en niños pero parece que la seguridad en ellos es también la norma. En un estudio realizado durante 96 semanas en 27 niños de edades comprendidas entre 4,9 y 18 años, no se evidenció alteración ni del filtrado glomerular ni de la función tubular renal, medidas por la fórmula de Cockcroft-Gault y la determinación de P plasmático<sup>25</sup>.

### Práctica clínica

Aunque, como hemos visto, se ha demostrado la tolerabilidad de TDF, algunos casos clínicos han suscitado cierta preocupación por el posible riesgo de nefrotoxicidad relacionado con este fármaco. Tras la aprobación de TDF se han descrito diversos cuadros de diferentes características y, debido a que se desconoce el número total de pacientes tratados, no es posible calcular su incidencia. Estas alteraciones han sido: insuficiencia renal aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatía proximal, proteinuria, aumento de Cr, necrosis tubular aguda, diabetes insípida nefrogénica, poliuria y nefritis intersticial.

En varios estudios de cohortes y de casos y controles, la insuficiencia renal no fue más frecuente con TDF que con otras pautas antirretrovirales. Los datos de la cohorte de Chelsea and Westminster<sup>26</sup> demuestran que la probabilidad de presentar elevaciones de la Cr sérica fue similar en los pacientes tratados con TDF y en los tratados con otros antirretrovirales, además la presencia de insuficiencia re-

nal solía ser atribuible a otras causas (en el caso de TDF, 1.058 pacientes tomaron el fármaco, el 8% presentó Cr por encima de los valores normales, pero en el 90% de ellos se encontró causa alternativa para la insuficiencia renal).

En el estudio clínico de cohortes observacional del Johns Hopkins<sup>27</sup>, los pacientes tratados con TDF experimentaron aumentos de la Cr sérica y disminuciones de la FG significativamente mayores, en términos estadísticos, que un grupo de pacientes tratados con otros inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos. Aunque estadísticamente significativas, estas alteraciones no fueron progresivas, no se asociaron a una tasa mayor de suspensiones del tratamiento y carecieron de importancia clínica. Una actualización reciente de este análisis de cohortes indica que el uso a largo plazo de TDF causó una reducción moderada de la FG en los 6 primeros meses en pacientes pretratados, que no se advirtió en los pacientes no tratados previamente. Además, rara vez se observa una insuficiencia renal grave en la práctica clínica (fig. 3).

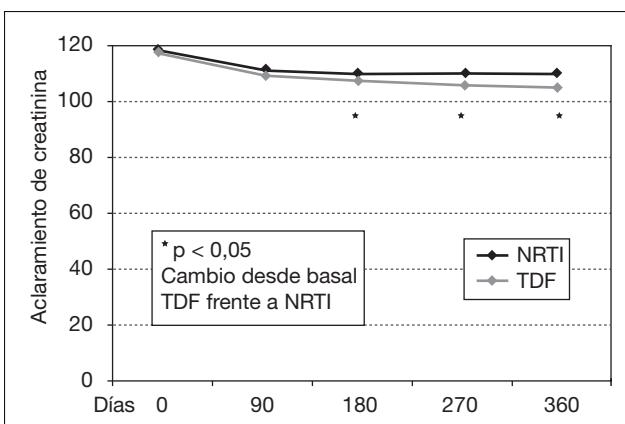


Figura 3. Cambios en el aclaramiento de creatinina en la cohorte del Johns Hopkins.

NRTI: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos; TDF: tenofovir.

También se ha descrito la presencia de hipofosfatemia como un efecto secundario de la administración de TDF, pero en la mayoría de los pacientes las causas de hipofosfatemia son múltiples (en algunos estudios se asocian más con la administración de lopinavir [LPV] o sólo por el tiempo de tratamiento antirretroviral)<sup>18</sup>, por lo que se cuestiona la utilidad de la determinación de P como seguimiento de la toxicidad de TDF.

El síndrome de Fanconi se ha descrito de manera excepcional asociado al tratamiento con TDF. Se caracteriza por una serie de parámetros clínicos y/o analíticos, aunque no es necesario que estén todos presentes. Los datos de los que se dispone son escasos porque también lo son los casos descritos. Recientemente se ha publicado un artículo donde se recogen los casos comunicados a la Food and Drug Administration relacionados con TDF desde 2001 a 2006, que suman un total de 164 pacientes que cumplían la definición de caso<sup>28</sup>. El 83% de los pacientes recibía TDF junto con IP y el 74% recibía también ritonavir como potenciador. El 43% tomaba también didanosina, 34% didanosina e IP y 22% didanosina (ddI) y LPV (ambos fármacos relacionados en algunos casos descritos de síndrome de Fanconi). Casi la mitad de los pacientes necesitó hospitalización, el 2% requirió diálisis y el 2% falleció. Las conclusiones de esta revisión es que los pacientes que toman TDF junto con didanosina o IP necesitan un control más estrecho de la aparición de nefrotoxicidad y, además, un dato tranquilizador, las complicaciones graves del síndrome de Fanconi asociado a TDF fueron muy raras y mejoran tras la suspensión del fármaco.

En otra publicación se han comunicado 5 casos de insuficiencia renal aguda asociados a TDF y se revisan además otros 22 casos comunicados previamente. Todos los pacientes estaban recibiendo TDF, en combinación con ritonavir (21 pacientes), ddI (9 pacientes) y atazanavir (ATV) (5 pacientes), y tenían una cifra de Cr basal normal. El tiempo de tratamiento fue variable, de 1 a 29 meses, con mediana de 11 meses. La insuficiencia renal se presentó junto con síndrome de Fanconi en 16 pacientes, con proteinuria en 6, y con datos en sedimento urinario de necrosis tubular aguda en 8. Tras la suspensión de TDF, se resolvieron todas las alteraciones urinarias en todos los pacientes, aunque tras 7,5 meses de seguimiento, en 5 pacientes persiste algún grado de disfunción renal<sup>29</sup>. Los autores discuten acerca de las posibles interacciones con otros antirretrovirales como causa de la disfunción renal: ritonavir inhibe la secreción de TDF en la orina y puede elevar las concentraciones de TDF, ddI compite con TDF para la secreción urinaria, con lo que se aumentan las concentraciones de ddI y, por tanto, más posibilidad de toxicidad. Con respecto a ATV también se ha comunicado que aumenta las concentraciones de TDF.

Debido a estos estudios y a los casos individuales comunicados, se ha llegado a la conclusión de que el uso de TDF puede llevar a la aparición de trastornos renales y tubulares en el 1-2% de los pacientes (aunque la disfunción tubular severa es muy rara y las alteraciones del FG no son clínicamente significativas), por lo que antes de iniciar un tratamiento con TDF se debe valorar la función renal y el fosfato sérico. Estas cuantificaciones deben repetirse periódicamente y siempre que se asocien factores que puedan aumentar la toxicidad renal, como infección concomitante, empleo de otros fármacos nefrotóxicos o depleción de volumen. Se deben realizar controles más estrechos en

caso de elevación de Cr basal, bajo peso corporal, edad avanzada y CD4 bajos antes de empezar el tratamiento, factores todos ellos que se asociaron a aumento de Cr en el análisis multivariante del acceso expandido de TDF.

Hay que tener en cuenta también que en la mayoría de los casos comunicados de afectación renal, había otros fármacos añadidos que podrían contribuir a la toxicidad. Es el caso de: ddI (relacionado también con el síndrome de Fanconi), ATV, ritonavir, LPV (produce también hipofosfatemia y síndrome de Fanconi), por lo que en pacientes que empiecen tratamiento con TDF asociado a cualquiera de estos fármacos, el control ha de ser más cercano para hacer un diagnóstico precoz de las alteraciones que pueden aparecer<sup>30</sup>.

## Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de interés.

## Bibliografía

- Gupta SK, Manlin BW, Jonson CS, Dollins MD, Topf JM, Dube MP. Prevalence of proteinuria and the development of chronic kidney disease in HIV-infected patients. *Clin Nephrol*. 2004;61:1-6.
- Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: Changing causes of death and disease in the HIV Outpatient Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43:27-34.
- Crane HM, Van Rompaey SE, Kitahata MM. Antiretroviral medications associated with elevated blood pressure among patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2006;20:1019-26.
- Gazzarusi C, Bruno R, Garzaniti A, Giordanetti S, Fratino P, Sacchi P, et al. Hypertension among HIV patients: prevalence and relationships to insulin resistance and metabolic syndrome. *J Hypertension*. 2003;21:1377-82.
- Knobel H, Jerico C, Montero M, Sorli ML, Velat M, Guelar A, et al. Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Frammingham, SCORE, and PROCAM) AIDS patient Care STDS. 2007;21:452-7.
- Wyatt CM, Arons RR, Klotman PE, Klotman ME. Acute renal failure in hospitalized patients with HIV: risk factors and impact on in-hospital mortality. *AIDS*. 2006;20:561-5.
- Miró JM, Torre-Cisnero J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain (March, 2005). *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2005;23:353-62.
- Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-47.
- Fernando SK, Finkelstein FO, Moore BA, Weissman S. Prevalence of Chronic Kidney disease in an urban HIV infected population. *Am J Med Sci*. 2008;335:89-94.
- Winston J, Shepp DH. Estimating renal function in patients on tenofovir disoproxil fumarate: suggestion for safer use. *HIV Med*. 2006;7:484-5.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. A more accurate method for estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new predictor equation. *Ann Intern Med*. 1999;130:461-70.
- Gupta SK, Eustace JA, Winston JA. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV infected patients. Recommendations of the HIV Medicine Association of infectious diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1559-85.
- K/DOQI clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39:51-266.
- Crockford DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
- Selvin E, Manzi J, Stevens LA, Van Lente F, Lacher DA, Levey AS, et al. Calibration of serum creatinine in the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 1988-1994, 1999-2004. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:918-26.
- Gatanaga H, Tachikawa N, Kikichi Y, Teruya K, Genka I, Honda M, et al. Urinary beta2-microglobulin as a possible sensitive marker for renal injury caused by tenofovir disoproxil fumarate. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2006;22:744-8.
- Brim NM, Cu-Uvia S, Hu SL, O'Bell JW. Bone disease and pathologic fractures in a patient with tenofovir-induced Fanconi syndrome. *AIDS Read*. 2007;17:326-7.

18. Day SL, Leake Date HA, Bannister A, Hankins M, Fisher M. Serum hypophosphatemia in Tenofovir Disoproxil fumarate recipients is multifactorial in origin, questioning the utility of its monitoring in clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;38:301-4.
19. Fux CA, Christen A, Zgraggen S, Mohaupt MG, Furrer H. Effect of tenofovir on renal glomerular and tubular function. *AIDS.* 2007;11:1483-5.
20. Cassetti I, Madruga R, Suleiman JM, Etzel A, Zhong L, Cheng AK, et al. Seguridad y eficacia de tenofovir DF en combinación con lamivudina y efavirenz durante 6 años en pacientes naïve infectados por el VIH-1. *HIV Clinical Trials.* 2007;8:164-72.
21. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewsky 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.
22. 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.
23. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, DeJesús E, Gazzard B, Campo RE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:74-8.
24. Gallant JE, Staszewsky S, Pozniak AL, DeJesús E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA.* 2004;192:191-201.
25. Viganò A, Zuccoti GV, Martelli L, Giacomet V, Cafarelli L, Borgonovo S, et al. Renal safety of tenofovir in HIV-infected children: a prospective, 96-week longitudinal study. *Clin Drug Invest.* 2007;27:573-81.
26. Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, Clotet B, et al. The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults: the first 4 years. *AIDS.* 2007;21:1273-81.
27. 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.
28. Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *AIDS Patient care STDS.* 2008;22:99-103.
29. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: A case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis.* 2006;42:283-90.
30. Roling J, Schmid H, Fischereder M, Draenert R, Goebel FD. HIV-associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1488-95.