

Toxicidad Renal Por Tenofovir: A Propósito De Un Caso

Tenofovir Renal Toxicity: A Case Study

Fecha de recepción: May 26, 2021, Fecha de aceptación: July 09, 2021, Fecha de publicación: July 16, 2021

Javier Enrique Rodríguez Murgas¹, Camilo Andrés Pimienta Redondo¹, Mario Enrique Montoya Jaramillo², Iván Ramiro Tenorio Barragán³, Felipe Herrera Ruiz⁴, Orlando Parra Castro⁵, Elkin Arrieta Mercado⁶ and Ana Arias Caseres⁷

- 1 Residentes, Departamento de Medicina Interna. Universidad del Sinú, Cartagena, Bolívar. Colombia
- 2 Médico Internista, jefe del Departamento De Medicina Interna. Universidad del Sinú, Cartagena, Bolívar, Colombia
- 3 Médico internista, Infectólogo, Departamento de Medicina Interna, Universidad del Cartagena-Colombia
- 4 Médico Internista, Intensivista, Departamento de Medicina Interna. Universidad del Sinú, Cartagena, Bolívar. Colombia
- 5 Médico, Clínica Santa María, Sincelejo, Sucre, Colombia
- 6 Médico, Clínica la Concepción, Sincelejo, Sucre, Colombia
- 7 Médico, Clínica Blas de Lezo, Cartagena, Bolivar, Colombia

*Correspondencia:
Javier Rodríguez Murgas

✉ jermu1708@hotmail.com

Resumen

El tenofovir es un medicamento antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa, que cuenta con gran efectividad, lo que se traduce en un aumento en las cifras de uso para pacientes con VIH (Virus de inmunodeficiencia humana) [1]. Pero, a pesar de tener un historial de seguridad bastante amplio y de ser un medicamento relativamente seguro y libre de eventos adversos, se han descrito en la literatura casos de falla renal aguda y tubulopatías secundarias al uso de este antirretroviral (ARV); siendo de mayor riesgo si existe un antecedente de insuficiencia renal previa en los pacientes seropositivos o cuando se emplea concomitantemente con inhibidores de la proteasa [2]. Por ello, se describe el siguiente caso clínico de un paciente de sexo masculino de 27 años de edad con diagnóstico final de nefropatía secundaria a la ingesta de tenofovir y atazanavir, de forma concomitante.

Palabras clave: Tenofovir; Vih; Toxicidad

Abstract

Tenofovir is a highly effective reverse transcriptase inhibitor antiretroviral drug, resulting in increased usage rates for patients with HIV (Human Immunodeficiency Virus) [1]. However, despite having a fairly broad safety record and being a relatively safe drug free of adverse events, cases of acute renal failure and tubulopathies secondary to the use of this antiretroviral (ARV) have been described in the literature; being of greater risk if there is a history of previous renal failure in seropositive patients or when it is used concomitantly with protease inhibitors, for example [2]. Therefore, the following clinical case of a 27-year-old male patient with a final diagnosis of nephropathy secondary to the concomitant ingestion of tenofovir and atazanavir is described.

Keywords: HIV; Tenofovir; Toxicity

Introducción

Desde su descubrimiento el VIH y así mismo la evolución clínica a SIDA (Síndrome de inmunodeficiencia humana) se ha convertido en la pandemia más grande y con mayores costos a nivel mundial, llegando a ser uno de los epítopes de la investigación mundial actual, y así mismo uno de los problemas más grandes de salud pública en el mundo, ya que ha afectado a una gran población en riesgo, con alrededor de 35 millones de muertes causadas por

VIH desde el 5 de junio de 1981, cuando fue descrito por primera vez; contando según cifras del 2018 de la OMS, con 36.9 millones de personas conocedoras de su diagnóstico y otras 17.1 millones que no saben [3].

Sólo en Colombia 150.000 personas viven con VIH, de las cuales 64.000 conocen su diagnóstico, con una prevalencia del 0.9% en adultos entre los 15 y los 49 años [4,5], siendo mayor del 5% en poblaciones de riesgo, hombres que tiene sexo con hombres,

trabajadoras sexuales, clientes de trabajadoras sexuales, transgéneros y personas usuarias de drogas inyectables, convirtiéndose en la tercera causa de muerte en el país, precedida únicamente por las muertes violentas; teniendo una relación hombre: mujer de 5 a 1, con aumento progresivo de la infección en el sexo femenino, y un número creciente en las amas de casa [6].

Siendo una enfermedad letal antes del descubrimiento de los antirretrovirales, y a pesar de los mismos, el VIH/SIDA sigue teniendo cifras altas de morbimortalidad asociada a dicha enfermedad, por el compromiso inmunológico secundario a la infección y así mismo por el contagio por múltiples enfermedades oportunistas, lo que conlleva a hospitalizaciones prolongadas, uso de medicamentos de alto costo y el desenlace esperado, la muerte [7-9].

Con la llegada de los antirretrovirales (ARV) se marcó un antes y un después en el comportamiento clínico y el desenlace de la enfermedad, aumentando la sobrevivencia de los pacientes, al igual que la calidad de vida de los mismos [10]. Con los primeros medicamentos inició una ola de eventos secundarios que ha venido en disminución, pero persistentes en menor grado, logrando como objetivo un mayor número de personas tratadas, con resultados positivos, disminución de carga viral y aumento del conteo de linfocitos T CD4+ [11]. Pero a su vez la persistencia de efectos secundarios, la infección en personas cada vez más jóvenes, la percepción de sanidad con el uso de los medicamentos, las características virológicas de VIH y la falta de conciencia respecto a la magnitud de la infección y la necesidad de adherencia al tratamiento, ha traído tasas cada vez mayores de resistencia antirretroviral, lo que ha hecho cada vez más difícil el tratamiento y así mismo el comportamiento incierto de la infección [12,13].

La nefropatía en el contexto de la infección por VIH y el tratamiento antirretroviral es un episodio que ha venido en aumento y que tiene un impacto importante sobre el tratamiento del paciente con VIH, ya que en la gran mayoría de los casos se debe suspender el manejo antirretroviral y hacer cambios que incluso podrían llevar a futuro a aumento en las tasas de resistencia a ARV [14,15].

La insuficiencia renal es relativamente frecuente en la historia de la enfermedad en el VIH, no obstante, la variabilidad en su prevalencia es de gran importancia, porque la misma varía según la zona geográfica, la edad, el sexo, las conductas de riesgo, factores sociales e incluso la etnia [15]. En poblaciones negras, la nefropatía asociada al VIH (HIVAN) se ha convertido en una causa habitual de insuficiencia renal aguda (IRA), enfermedad renal crónica (ERC) y nefropatía terminal con requerimientos de diálisis, convirtiéndose en un factor acelerador para la progresión a SIDA y con ello a la muerte de los pacientes [16].

La causa de la nefropatía en los pacientes seropositivos es muy diversa. Puede estar estrechamente relacionada con la propia enfermedad, como la HIVAN, las glomerulonefritis asociadas a inmunocomplejos o la microangiopatía trombótica; puede estar provocada por infecciones oportunistas o por el tratamiento de éstas, o puede estar provocada por el propio tratamiento ARV [17,18].

En los ensayos clínicos realizados con tenofovir y placebo, no se ha observado mayor toxicidad comparado con el mismo, pero en estudios fase IV (post- comercialización) se han evidenciado casos graves de insuficiencia renal, asociadas a disfunción tubular, similares incluso al Síndrome de Fanconi, que generalmente son autolimitadas y su tratamiento se basa simplemente en la retirada del fármaco [19].

Estudios farmacocinéticos realizados entre tenofovir y atazanavir indican, que este último medicamento origina un aumento del área bajo curva (AUC), $C_{máx}$ y $C_{mín}$ de tenofovir, lo que podría originar un incremento en la nefrotoxicidad asociada a este fármaco [19].

A continuación, se presenta un caso de insuficiencia renal asociado al uso de tenofovir en combinación con atazanavir.

Descripcion Del Caso

Paciente masculino de 27 años de edad, con antecedentes de VIH positivo, diagnosticado en el 2015, en tratamiento farmacológico con tenofovir, ritonavir, atazanavir y emtricitabina, desde hace 5 meses, previamente con tenofovir fumarato, efavirenz y emtricitabina, sin controles adecuados por su patología de base, último 5 meses antes de su ingreso hospitalario. Es remitido de otra institución por cuadro clínico de 2 semanas de evolución consistente en astenia, adinamia, disnea de medianos esfuerzos, sensación de palpitations, edema en miembros inferiores grado 2 y palidez generalizada. En la institución de origen realizan paraclínicos en donde se evidencia una anemia microcítica hipocrómica grado IV (Hemoglobina 3.5 mg/dL - Hematocrito 10.7) y una nefropatía posiblemente secundaria a su enfermedad de base (BUN 98 Creatinina 7.65 mg/dl).

Se ingresa paciente con diagnósticos entonces de:

1. Virus de inmunodeficiencia humana diagnosticada en 2015 – Sin conocimiento de estado virológico o inmunológico.
2. Anemia microcítica hipocrómica grado IV en estudio de etiología.
3. Nefropatía asociada a VIH (HIVAN) – Lesión renal aguda AKIN III
4. Trastorno hidroelectrolítico dado por hiperkalemia leve (K 5.5 mmol/L)

Se realizan posteriores estudios para corroborar etiología de anemia y de insuficiencia renal aguda, iniciando terapia de reemplazo renal por hemodiálisis, indicada por el servicio de Nefrología y transfusión sanguínea, además de suspensión de ARV por sugerencia de Infectología.

Posterior a manejos ya mencionados, inicia descenso azoados con creatinina sérica en 2.53 mg/dl y BUN 24.2 mg/dl, depuración de creatinina 22.9 ml/min y proteínas urinarias 81.8 mg/24 horas.

Posterior a ello paciente continúa con requerimientos de nueva transfusión sanguínea, realizada sin complicaciones y hemodiálisis durante 4 horas cada día.

En nueva valoración por el servicio de Infectología, se indica nueva terapia ARV con dolutegravir, tenofovir alafenamida, emtricitabina, además de profilaxis con trimetoprim

sulfametoxazol y fluconazol, por resultados de carga viral de 17962 copias y conteo de CD4+ en 96 mm³.

El paciente continúa hospitalizado durante dos días adicionales con adecuada respuesta a tratamiento, niveles de creatinina sérica en 1.75 mg/dl y BUN 23.8 mg/dl, hemoglobina en 7.9 mg/dl y hematocrito en 24%, se considera entonces por servicios de medicina interna, infectología y nefrología, dar egreso hospitalario considerando el riesgo de infecciones nosocomiales por estado inmunológico del paciente y por adecuada evolución clínica y continuar manejo por consulta externa con todos los servicios.

En el paciente se excluyeron otras causas de insuficiencia renal aguda, y se realizó un estudio con ecografía renal, TAC de vías urinarias, ANA, ácido antineutrófilo, complemento, prueba de la reagina plasmática rápida (RPR), antiestreptolisina, 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.

Discusión

La nefrotoxicidad por ARV es poco frecuente, aunque sí se ha descrito con numerosos tratamientos farmacológicos. El cuadro clínico puede llegar a ser variable e incluye manifestaciones con presentación aguda y/o crónica asintomática. Los cuadros mejor caracterizados son los asociados con algunos inhibidores de la proteasa, como el indinavir o el atazanavir, y los ITIAN/Nt, especialmente con tenofovir. El primero y, con mucha menor frecuencia, el atazanavir pueden producir nefrolitiasis y nefropatías por depósito intratubular de cristales [20,21], mientras que la toxicidad de ITIAN/Nt se produce por disfunción tubular debida, por una acumulación intracelular del fármaco y puede manifestarse hasta conformar un síndrome de Fanconi, con o sin insuficiencia renal aguda [22].

En la literatura se evidencian numerosos casos de síndrome de Fanconi, la mayoría asociados al tratamiento con tenofovir, pero también casos asociados con otros ITIAN/Nt, como didanosina y estavudina (23). En estos casos, el daño tubular suele ser reversible tras la retirada del fármaco causante.

La incidencia de nefrotoxicidad asociada con el uso de tenofovir en los ensayos clínicos ha sido muy baja, comparable a la observada en el grupo control [24–26]. En un estudio clínico de más de 10.000 pacientes que participaron en el programa de acceso expandido de tenofovir, sólo el 0,5% de los casos presentó reacciones adversas renales graves y el 2,2%, una elevación de la creatinina de más de 0,5mg/dl [27]. Los factores favorecedores de la nefrotoxicidad por tenofovir fueron la presencia de insuficiencia renal crónica previa, el uso de otros fármacos nefrotóxicos de forma conjunta, un peso corporal bajo, edad avanzada y un recuento bajo de linfocitos CD4 [27,28], como se pudo evidenciar con nuestro caso clínico, en donde asociado a la ingesta del ARV también se encontraba un pobre control inmunológico, con conteo de CD4 menor a 100 células por mm³.

Haber presentado de infecciones oportunistas, además de comorbilidades asociadas como HTA, dolor crónico (como un posible factor de riesgo para el uso de antiinflamatorios

no esteroideos), el uso concomitante de didanosina y la coadministración de inhibidores de la proteasa potenciados, se han asociado también con un mayor riesgo de nefrotoxicidad con tenofovir [29]. Estos últimos pueden disminuir el aclaramiento renal de tenofovir y favorecer su acumulación en las células del epitelio tubular [29].

La excreción de TDF se produce casi en su totalidad por el riñón, a través de la filtración glomerular y un mecanismo de excreción de túbulos activos, y se excreta en la orina sin cambios y sin interacción con la vía CYP450 [30]. La secreción tubular se estima en 20%-30% de la excreción total de tenofovir e implica la entrada inicial mediada por transportador de aniones orgánicos (mediada por OAT) en el túbulo proximal, utilizando de manera prominente OAT1 y OAT3 asistida [31]. La extrusión es luego mediada por proteínas de resistencia a múltiples fármacos (MRP), MRP-4 y MRP 2, en la luz tubular, y un polimorfismo en los genes que codifican MRP se ha relacionado con la toxicidad del tenofovir [31,32].

Se ha demostrado que una tasa de filtración glomerular (TFG) disminuida se asocia con un aumento de las concentraciones intracelulares de TDF, a través del aumento de la actividad de OAT1. Medicamentos, incluidos probenicida, didanosina, ritonavir y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y análogos de nucleósidos sintéticos, antivirales herpéticos como aciclovir que alteran los efectos de OAT y MRP pueden influir en la concentración intracelular y la toxicidad de estos compuestos [31].

Los estudios en animales demostraron toxicidad tubular, que se manifiesta como pérdida de electrolitos, proteínas y glucosa, así como aumentos de urea y creatinina, a dosis muy altas. Sin embargo, los estudios previos en humanos de TDF no mostraron ningún signo de Síndrome de Fanconi, posiblemente debido a los muchos criterios de exclusión que caracterizan los estudios de registro farmacéutico. Los estudios de casos de toxicidad temprana tendieron a involucrar a pacientes con baja masa muscular, pacientes con disfunción renal preexistente y aquellos que recibieron un tratamiento previo intenso con antirretrovirales, con resolución de la toxicidad al retirar el tenofovir [33].

La identificación precoz de los pacientes que desarrollan disfunción renal durante el tratamiento ARV es importante para establecer medidas de protección y gestión del riesgo orientadas a reducir el mismo, así como la progresión de la enfermedad renal. Para esto debe evaluarse de forma habitual la función renal en los pacientes que reciben tratamiento ARV. La European AIDS Clinical Society recomienda una evaluación antes del inicio del tratamiento, a las 4 semanas y a los 6 meses, y después cada año. Si se mantiene dentro de la normalidad, haciendo énfasis adicional en la necesidad de cumplir a cabalidad con la adherencia al tratamiento y al seguimiento por especialistas y al programa de VIH de cada institución [34]. En el caso de los pacientes que empiezan tratamiento con tenofovir, según la Agencia Europea del Medicamento, por estar descrito incluso en la ficha técnica del fármaco, es una evaluación de la función renal con periodicidad mensual durante el primer año de tratamiento y posteriormente cada 3 meses [35]. La solicitud de la creatinina

sérica no es apropiada para la determinación de la función renal y debe utilizarse alguna de las 2 fórmulas de estimación del FG (ecuaciones de MDRD o de CG). Puesto que el FG puede ser normal en algunos pacientes con ERC, debe medirse también la excreción de proteínas en orina en 24 horas [36].

Conclusión

se debe considerar siempre antes de la prescripción de tenofovir la realización de examen clínico y analítico que excluya cualquier situación de riesgo que puede llegar a condicionar un deterioro de la función renal, especialmente en casos que reciban de forma concomitante atazanavir por lo anteriormente mencionado, además de la consideración de nuevas drogas adicionales que permitan disminuir el riesgo de padecer insuficiencia renal por ARV [37].

Referencias

- Ibarra O (2002) Farmacología de los Antirretrovirales. 2° Semin Atención Farm 1: 31–55.
- Alessia Uglietti, Domenico Zanaboni MG, Maserati R (2012) Emtricitabine / tenofovir in the treatment of HIV infection : Current PK / PD evaluation. Expert Opin Drug Metab Toxicol 8: 1305–14.
- Onusida (2019) Monitoreo Global del Sida 2020. Programa Conjunto las Nac Unidas sobre el VIH/Sida 1:1–65.
- Instituto Nacional de Salud (2019) Boletín Epidemiológico Semanal. Minist salud 1-30.
- Pérez PA (2019) La realidad del VIH-SIDA en Colombia. Una reflexión sobre el marco jurídico existente para la protección de los derechos de los pacientes, las políticas de prevención y la atención para esta enfermedad en el actual Sistema de Seguridad Social 1-38.
- Género EL, Infección YLA, El POR, Sida VIH (2004) El género y la infección por el vih/sida.
- Guillén A, Siso R, Comegna M (2019) Causas de muerte en pacientes infectados con VIH en el año 2017. Hospital Vargas de Caracas. Bol venez infectol 30: 24-8.
- Montalvo A (2009) Sida: sufrimiento de las personas con la enfermedad, cartagena. Av en Enfermería 33: 85-93.
- Jorge Mario Estrada-Álvarez , Juan Pablo Orozco-Hernández , Yeny Aneider Ríos-Alzate Olga Helena Trujillo-Flórez LMC-LR (2020) Mortality trends from HIV/AIDS in the city of Pereira, Colombia: Integrated Search System. Iatreia 33: 1-23.
- Álvarez C, Martínez E (2014) Guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/Sida en adole. Ministerio de Salud y Protección Social 2: 46-47.
- InfoSIDA (2021) Medicamentos contra el VIH autorizados por la FDA 1: 1-5.
- Carr A, Cooper DA (2000) Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 356: 1423-30.
- Wei-Ti Chen (2013) Side Effects of Antiretroviral Therapy (ART) Are Associated with Depression in Chinese Individuals with HIV: A mixed methods study. J Midwifery Womens Health 58: 583-583.
- Toledo-rojas R, Cobelo-casas C, García-gonzález I, Rueda ÁT, López-jiménez V, et al. (2012) Deterioro agudo de función renal por tenofovir 12: 7-5.
- Wearne N, Davidson B, Blockman M, Swart A, Jones ESW (2020) HIV, drugs and the kidney. Drugs Context 9: 1-17.
- Cooper RD, Tonelli M (2011) Renal disease associated with antiretroviral therapy in the treatment of HIV. Nephron-Clin Pract 118: 3.
- Kaboré NF, Poda A, Zoungrana J, Da O, Ciaffi L, Semdé A, et al. (2019) Chronic kidney disease and HIV in the era of antiretroviral treatment: Findings from a 10-year cohort study in a west African setting. BMC Nephrol 20: 1-10.
- Heron JE, Bagnis CI, Gracey DM (2020) Contemporary issues and new challenges in chronic kidney disease amongst people living with HIV. AIDS Res Ther 17: 1-13.
- Ceballos ME (2013) Consideraciones en la elección de terapia antiretroviral de primera línea en adultos. Rev Chilena Infectol 30: 522-37.
- Kopp JB, Miller KD, Mican JAM, Feuerstein IM, Vaughan E, et al. (1997) Crystalluria and Urinary Tract Abnormalities Associated with Indinavir 127: 2.
- Kirk M. Chan-Tack, Melissa M, Truffa KAS, Birnkrant DB (2007) Atazanavir-associated nephrolithiasis: cases from the US Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System. AIDS 21: 1207-20.
- Malik A, Abraham P, Malik N (2005) Acute renal failure and Fanconi syndrome in an AIDS patient on tenofovir treatment: Case report and review of literature. J Infect 51: 10-4.
- McLaughlin MM, Guerrero AJ, Merker A (2018) Renal effects of non-tenofovir antiretroviral therapy in patients living with HIV. Drugs Context 7: 212519.
- Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, et al. (2005) 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 20: 743-6.
- Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, Mccoll D, et al. (2006) Tenofovir DF, Emtricitabine, and Efavirenz vs. Zidovudine, Lamivudine, and Efavirenz for HIV. Randomized Controlled Trial 354: 251-60.
- Kumarasamy N, Sundaram S, Poongulali S, Ezhilarasi C, Pradeep A (2018) Prevalence and factors associated with renal dysfunction in patients on tenofovir disoproxil fumarate-based antiretroviral regimens for HIV infection in Southern India. J Virus Eradication 4: 37-40.
- Nelson MR, Katlama C, Montaner JS, Cooper DA, Gazzard B, et al. (2007) The safety of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HIV infection in adults : the first 4 years. AIDS 21: 1273-81.
- Barreiro P, Soriano V (2006) Suboptimal CD4 gains in HIV-infected patients receiving didanosine plus tenofovir. J Antimicrobial Chemo 57: 806-9.
- Pere Domingo, Hernando Knobel, Félix Gutiérrez, Guillermina Barril y XF (2010) Evaluación y tratamiento de la nefropatía en el paciente con infección por VIH-1. Una revisión práctica 28: 185–98.
- Grayson ML, Cosgrove SE, Crowe SM, Hope W, McCarthy JS, et al. (2017) Kucers' the use of antibiotics: A clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic, and antiviral drugs, seventh edn. 1–4841.
- Venter WDF, Fabian J, Feldman C (2018) An overview of tenofovir and renal disease for the HIV-treating clinician. South Afr J HIV Med 19: 1-8.

32. Mulenga L, Musonda P, Mwangi A, Vinikoor MJ, Davies MA, et al. (2014) Effect of baseline renal function on tenofovir-containing antiretroviral therapy outcomes in Zambia. *Clin Infect Dis* 58: 1473-80.
33. David Gracey, Jeffrey Post, Colin MacLeod and McKenzie P (2011) IMPROVEMENT IN CHRONIC RENAL IMPAIRMENT FOLLOWING THE DISCONTINUATION OF TENOFOVIR IN TWO HIV-INFECTED PATIENTS. *Nephrology* 16: 453.
34. 2019 GCE. Guía Clínica EACS 2019.
35. CIMA. Efavirez: Ficha técnica.
36. Filler G, Yasin A, Medeiros M (2013) Methods of assessing renal function.
37. Cattaneo D, Gervasoni C (2017) Novel Antiretroviral Drugs in Patients with Renal Impairment: Clinical and Pharmacokinetic Considerations. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 42: 559-72.