



Insuficiencia renal aguda y disfunción tubular proximal en paciente diagnosticado de infección VIH tratado con tenofovir

F. J. de la Prada, A. M. Prados**, A. Tugores, M. Uriol, C. Saus* y A. Morey

Servicio de Nefrología. *Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

**Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN

Tenofovir es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa con buena actividad frente a cepas resistentes del virus de inmunodeficiencia humana (HIV), de estructura similar a adefovir y cidofovir. Con éstos se ha descrito la aparición de un defecto en el transporte de sustancias en el túbulo proximal. Los estudios in vitro y las primeras referencias clínicas sobre tenofovir indicaban que presentaba poca toxicidad a nivel renal, y que su toxicidad a nivel mitocondrial era escasa. No obstante se han descrito recientemente casos de disfunción tubular proximal e insuficiencia renal relacionados con el uso de este fármaco. Además tenofovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de didanosina, aumentando la toxicidad mitocondrial de ésta, y los inhibidores de la proteasa pueden provocar una acumulación de tenofovir en las células tubulares renales, pudiendo desarrollarse una tubulopatía proximal. Presentamos una paciente HIV positiva que había presentado complicaciones con el tratamiento con didanosina, que desarrolla un cuadro de insuficiencia renal aguda y tubulopatía proximal (glucosuria normoglucémica, acidosis metabólica hiperclorémica) tras el tratamiento con tenofovir. Aunque la nefrotoxicidad de este fármaco parece ser menos frecuente que con otros análogos de nucleósidos, la utilización de tenofovir en pacientes con disfunción renal subyacente, durante largos períodos de tiempo, o asociados a didanosina y/o inhibidores de la proteasa, podría asociarse a ésta toxicidad. Si se utiliza tenofovir en estos pacientes deben monitorizarse la aparición de signos de tubulopatía, además de vigilar la función renal y la aparición de signos de toxicidad mitocondrial, suspendiendo su utilización para evitar la progresión a insuficiencia renal avanzada.

Palabras clave: **Síndrome de Fanconi. Tenofovir. Toxicidad mitocondrial.**

ACUTE RENAL FAILURE AND PROXIMAL RENAL TUBULAR DYSFUNCTION IN A PATIENT WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME TREATED WITH TENOFOVIR

SUMMARY

Tenofovir, a new nucleotide reverse transcriptase inhibitor that has good antiviral activity against drug-resistant strains of HIV, is structurally similar to cidofovir and adefovir and seems to be less nephrotoxic. Nephrotoxicity of cidofovir and adefovir is well established and they have been associated with increase for acute renal insufficiency due to tubular toxicity, pos-

Correspondencia: Francisco José de la Prada Álvarez
Servicio de Nefrología
Edificio A. 4ª Planta. Ala E
Hospital Universitario Son Dureta
Andrea Doria, 55
07014. Palma de Mallorca
E-mail: fdelaprada@senefro.org

sibly induced via mitochondrial depletion. Tenofovir has little mitochondrial toxicity in in vitro assays and early clinical studies. However some cases of renal tubular dysfunction and renal failure related to tenofovir treatment have been published recently. Increased plasma concentrations of didanosine were observed after the addition of tenofovir and protease inhibitors can interact with the renal transport of organic anions leading to proximal tubular intracellular accumulation of tenofovir, yield Fanconi syndrome-type tubulopathy. We present a case in which acute renal failure and proximal tubular dysfunction developed after therapy with tenofovir in a patient with HIV who had suffered from complications of didanosine treatment. Although nephrotoxicity certainly occurs much less frequently with tenofovir than it does with other nucleotide analogues, use of tenofovir by patients with underlying renal dysfunction, for longer durations and/or associated with didanosine or lopinavir-ritonavir, might be associated with renal toxicity. Patients receiving tenofovir must be monitored for signs of tubulopathy with simple tests such as glycosuria, phosphaturia, proteinuria, phosphoremia and renal function, as well as assessment for signs of mitochondrial toxicity when a nucleoside analogue is being administered, and therapy should be stopped to avoid the risk of definitive renal failure.

Key words: **Fanconi syndrome. Tenofovir. Mitochondrial toxicity.**

INTRODUCCIÓN

Tenofovir es un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa con buena actividad frente a cepas resistentes del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Los estudios in vitro y las primeras referencias clínicas sobre éste fármaco indicaban que presentaba poca toxicidad a nivel renal, y que su toxicidad a nivel mitocondrial era escasa. No obstante se han descrito recientemente casos de disfunción tubular proximal e insuficiencia renal relacionados con su uso. Además tenofovir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de didanosina, aumentando la toxicidad mitocondrial de ésta, y se ha descrito que los inhibidores de la proteasa pueden provocar una acumulación de tenofovir en las células tubulares renales, pudiendo desarrollarse una tubulopatía proximal.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 65 años de edad diagnosticada de infección por VIH en 1991, de Lúes latente hace 10 años que se trató adecuadamente y de hipertensión arterial de 10 años de evolución en tratamiento con dosis bajas de IECA.

En marzo/03 inicia tratamiento con tenofovir, abacavir, lopinavir y ritonavir presentando reacción alérgica a abacavir que obliga a su retirada. En junio/03 continúa con tenofovir, didanosina, lopinavir, ritonavir presentando hiperlactacidemia sintomática que requiere nueva interrupción del tratamiento. En diciembre/03 presenta creatinina plasmática de 1,07 mg/dl (aclaramiento de creatinina (CICr) calculado de 65 ml/min). En febrero/04 se reinició tratamiento con tenofovir, lopinavir y T20 con buena tolerancia, cumplimentación y respuesta virológica e inmunológica, con CD4 141 y carga viral indetectable; en estos momentos la creatinina era de 1,24 mg/dl (CICr calculado de 56 ml/min). En el control de junio/04 se objetiva una creatinina de 1,75 mg/dl (CICr 40 ml/min), por lo que se solicita un CICr en orina de 24 horas que es de 17 ml/min, con creatinina plasmática de 2,57 mg/dl y proteinuria de 1,53 g/24 h. A principios de julio/04 se remite a nuestro Servicio por cuadro de astenia, malestar general, náuseas sin vó-

mitos, sin disminución del peso ni del volumen de diuresis. La paciente no había tomado otras medicaciones nefrotóxicas, no había evidencia de hipotensión, ni de depleción de volumen, ni de infección, y se descartó uropatía obstructiva mediante ecografía renal.

En la exploración se objetiva una paciente consciente, orientada y colaboradora, bien hidratada y perfundida, con TA 115/70 mmHg y T^a axilar 36,5°. No adenopatías. No signos de deshidratación. Corazón rítmico a 80 lpm sin soplos ni extratonos. Respiratorio eupneico con buen murmullo vesicular y sin ruidos patológicos. Abdomen blando, depresible, sin masas ni megalias. No edemas en zonas declives.

En la bioquímica plasmática se objetiva creatinina 7,74 mg/dl, urea 261 mg/dl, glucosa 94 mg/dl, proteínas totales 75,4 g/l, albúmina 43 g/l, potasio 6,5 mEq/l, sodio 138 mEq/l, cloro 113 mEq/l, fósforo 6,3 mg/dl, ácido úrico 6 mg/dl y en la gasometría pH 7,22, pCO₂ 18 mmHg, HCO₃ 7,5 mmol/l, EB -17,2. En la bioquímica urinaria: glucosuria 12,5 g/24 horas, cloro 47 mEq/l (EFCl = 8,38%), sodio 59 mEq/l (EFNa 8,61%), potasio 22 mEq/l (EFK = 68,2%), fósforo 20,7 mg/dl (EFPi = 84,77%; TMPi/GFR = 0,96 mg/dl), ácido úrico 11,4 mg/dl, creatinina 33 mg/dl y proteinuria 0,77 g/l (2,23 g/24 h). Los estudios inmunológicos fueron negativos (ANA, ANCA, Crioglobulinas, Factor Reumatoide y complemento).

La paciente a su ingreso presentaba una acidosis metabólica con adecuada compensación respiratoria (pCO₂ esperada 20+/-2 mmHg), con GAP aniónico elevado. El ácido láctico fue normal (11.8 mg/dl), las cetonas fueron negativas, y no existía GAP-osmolar. Al estudiar la relación $\Delta\text{GAP}/\Delta\text{HCO}_3$ se observó un valor inferior a 1 (8/17), por lo que se sospechó una acidosis metabólica hiperclorémica asociada. En el estudio de ésta, la carga neta urinaria fue positiva, y el GAP-osmolar en orina < 100 mOsm/l, por lo que se orientó como una acidosis tubular renal. La presencia de glucosuria con normoglucemia ya orientaba hacia una posible tubulopatía proximal con acidosis tubular renal proximal asociada, que se confirmó con la detección de una excreción fraccional de bicarbonato > 10-15% en el test de sobrecarga de bicarbonato,

con capacidad de excreción de H⁺ normal (test de sobrecarga oral de bicarbonato: HCO₃ en plasma = 18,7 mmol/l; creatinina en plasma = 4,29 mg/dl; pH urinario = 7,5; HCO₃ en orina = 27,7 mmol/l; creatinina en orina = 27,7 mg/dl; EFHCO₃C = 22,94 mg/dl. PCO₂orina – PCO₂ plasma = 70,4 – 25,6 = 44,8).

A principios de agosto/04 y ante la lenta mejoría de la función renal al retirar los antirretrovirales se decidió realizar biopsia renal. En ella destaca la presencia de túbulos proximales con pérdida del borde en cepillo y cambios reparativos del epitelio con mitosis en numerosas secciones tubulares (fig. 1), y además se observa algún foco de esclerosis mesangial (fig. 2). En la inmunofluorescencia directa se detectan intensos depósitos de C3 a nivel mesangial, a nivel de las paredes vasculares y focalmente en la membrana basal periférica. En la microscopía electrónica se confirman estos últimos hallazgos, y se observa además que las mitocondrias de las células tubulares presentan gránulos electrodenso y crestas escasas e irregulares (fig. 3).

Durante su ingreso se retiró el tratamiento antirretroviral. La función renal mejoró lentamente, presentando al alta, en agosto/04, una creatinina plasmática de 2,8 mg/dl con ClCr de 20 ml/min. La proteinuria había disminuido hasta 0,86 g/24 h y había desaparecido la glucosuria. La paciente continuó seguimiento en consultas externas manteniendo estos valores de función renal hasta marzo de 2005. En estas fechas se objetiva una mejoría de la función renal con creatinina plasmática de 1,63 mg/dl y ClCr de 34 ml/min, cifras confirmadas en controles posteriores.

DISCUSIÓN

El Síndrome de Fanconi fue inicialmente descrito por Lignac en 1924, y definido por Fanconi en 1936. Es un defecto generalizado de la reabsorción proximal que se cree secundario a un daño en el transporte activo de sodio en la membrana basolateral, por alteración en el propio transportador o en las vías respiratorias intracelulares que conducen a la generación de ATP^{1,2}.

Tenofovir es un análogo de nucleósido inhibidor de la transcriptasa inversa (NRTIs) utilizado en el tratamiento de la infección por HIV. Tiene una buena actividad frente a cepas de HIV-1 resistentes a otros antirretrovirales. Perteneció al mismo grupo que cidofovir y adefovir en los cuales se ha descrito que producen daño a nivel del túbulo proximal renal, causando defectos tubulares aislados, síndrome de Fanconi o Insuficiencia Renal por necrosis tubular aguda. Estos fármacos son captados activamente desde la sangre por el transportador de aniones orgánicos 1 (hOAT1) presente en la membrana de la cara basolateral de las células tubulares proximales renales³, introducidos dentro de las células y, posteriormente, secretados a la luz tubular por otro transportador, el MRP2 (multidrug resistance protein), localizado en la cara apical de las células del túbulo proximal⁴. Las interacciones con los transportadores pueden provocar una entrada excesiva o una salida reducida, con acumulación intracelular y aumento de la toxicidad. El flujo hacia la luz tubular posiblemente sea el paso limitante en este mecanismo de secreción tubular pudiéndose alcanzar grandes concentraciones in-

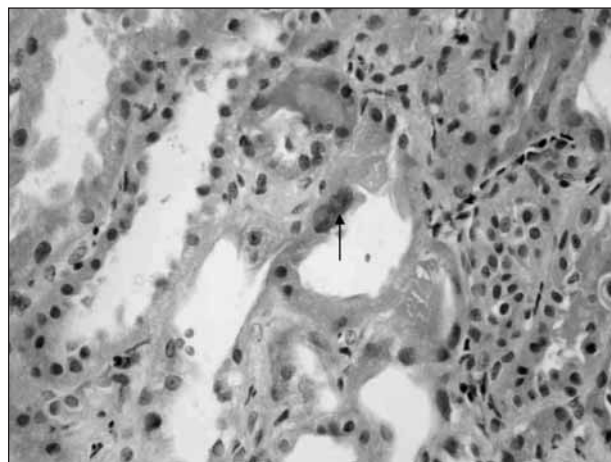


Fig. 1.—Biopsia renal. Microscopía óptica (x200). Tinción Hematoxilina-Eosina. Pérdida del epitelio tubular con fenómenos reparativos (flecha).

tracelulares de los fármacos^{5,6}. Además, cidofovir y adefovir se han asociado a un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda debida a daño tubular posiblemente inducida por depleción del DNA mitocondrial⁷⁻⁹.

En estudios *in vitro* se describió que, comparado con otros NRTIs, tenofovir presentaba menos efectos citotóxicos¹⁰ y poca toxicidad a nivel mitocondrial¹¹. En estudios realizados en animales de experimentación se describió que tenofovir podía inducir a dosis elevadas insuficiencia renal aguda, disfunción tubular proximal (síndrome de Fanconi con acidosis tubular proximal, glucosuria, aminoaciduria, hipofosfatemia) y la aparición de retraso de crecimiento, osteomalacia e hipofosfatemia, todos ellos reversibles al disminuir las dosis^{12,13}. En los estudios iniciales en humanos los datos sugerían que tenofovir pre-

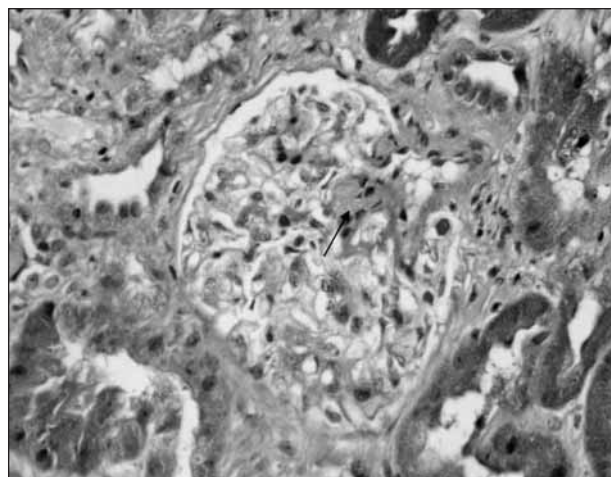


Fig. 2.—Biopsia renal. Microscopía óptica (x200). Tinción Tricrómico de Masson. Foco de esclerosis mesangial (flecha).

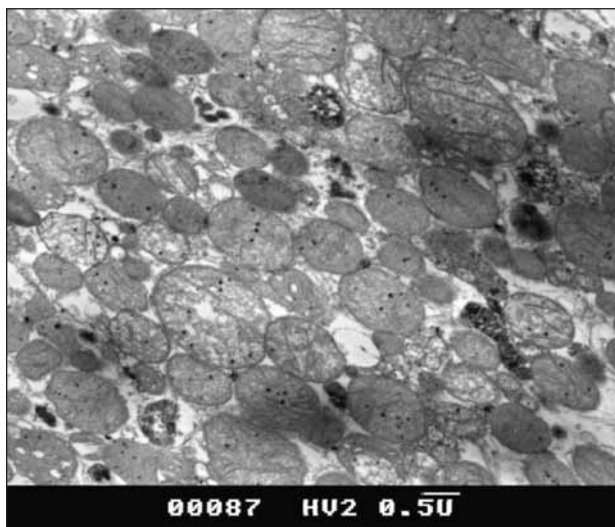


Fig. 3.—Biopsia renal. Microscopía electrónica (x5000). Mitocondrias en células tubulares renales con crestas escasas e irregulares, e inclusiones electrondensas.

sentaba muy poca toxicidad a nivel renal, en pacientes con función renal previa normal tratados a dosis de 300 mg/12 horas durante varios meses¹⁴⁻¹⁶.

Los estudios de farmacocinética revelan que tenofovir es eliminado por filtración glomerular, y que su aclaramiento renal excede el aclaramiento de creatinina, indicando secreción tubular activa del mismo^{14,16}. Tenofovir también es transportado eficientemente por el transportador de aniones orgánicos 1 (hOAT1) hacia el interior de la célula tubular, y es excretado hacia la luz tubular por el MRP2¹⁷.

El uso de tenofovir en combinación con otros fármacos parece que aumenta su baja citotoxicidad¹⁸. Así se ha postulado que un daño mitocondrial previo, provocado por el uso de inhibidores de la transcriptasa inversa o cualquier otra condición, podría ser un paso previo que permitiera el daño tubular por tenofovir. Tenofovir aumenta el área bajo la curva de didanosine en casi un 40%, aumentando sus concentraciones plasmáticas entre un 30-60%¹⁴. Didanosine es captado eficientemente por hOAT1 en el túbulo proximal^{19,20}, y la competencia por el transportador parece ser la explicación para el aumento de la exposición sistémica a didanosine²¹. Este aumento de su concentración provocaría una depleción del DNA mitocondrial celular suficiente para inducir un daño mitocondrial, y haciendo quizás a las células tubulares más sensibles a los efectos tóxicos de tenofovir incluso a dosis normales²². De hecho se ha comunicado la aparición de tubulopatía proximal y distal en un paciente tomando didanosine y aciclovir, siendo éste último también sustrato de hOAT1¹⁹.

Lopinavir-ritonavir pueden incrementar las concentraciones plasmáticas y el área bajo la curva de tiempo-concentración de tenofovir en un 30%²³⁻²⁵. Los inhibidores de la proteasa inhiben de forma muy potente el transporte mediado por MRP2, sin inhibir la hOAT1, aumentando las concentraciones de tenofovir en las células del

epitelio tubular proximal, favoreciendo su toxicidad por disminución del flujo hacia la luz tubular^{26,7}.

En nuestra paciente interpretamos que se favoreció la toxicidad a nivel del túbulo proximal renal de tenofovir por los antecedentes previos de toxicidad por didanosina y los hallazgos histológicos a nivel mitocondria. No podemos descartar que la interacción de los inhibidores de la proteasa sobre el MRP2 aumentaran los niveles de tenofovir en las células del epitelio del túbulo proximal renal. Los hallazgos de focos aislados de esclerosis glomerular no tendrían una implicación patogénica.

En resumen, tenofovir parece que induce menos nefrotoxicidad que otros NRTIs, pero en pacientes con deterioro de la función renal previa, con larga duración del tratamiento, o asociado con otros fármacos como didanosina o inhibidores de la proteasa el riesgo de nefrotoxicidad es mucho mayor. En estos pacientes deben vigilarse estrechamente la aparición de signos de tubulopatía tales como glucosuria normoglucémica, acidosis metabólica gap normal, proteinuria, y elevaciones de la creatinina plasmática o, más sensiblemente, deterioro del aclaramiento de creatinina, y debería suspenderse el fármaco para evitar el riesgo de insuficiencia renal crónica avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roth KS, Foreman JW, Segal S: The Fanconi syndrome and mechanism of tubular transport dysfunction. *Kidney Int* 20: 705-16, 1981.
2. Thirumurugan A, Thewles A, Gilbert R, Hulton SA, Milford DV, Lote CJ, Taylor M: Urinary L-Lactate excretion is increased in renal Fanconi syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1767-73, 2004.
3. Ho ES, Lin DC, Mendel DB, Cihlar T: Cytotoxicity of antiviral nucleotides adefovir and didanosine is induced by the expression of human renal organic anion transporter 1. *J Am Soc Nephrol* 11: 383-93, 2000.
4. Miller DS: Nucleoside phosphonate interactions with multiple organic anion transporters in renal proximal tubule. *J Pharmacol Exp Ther* 299: 567-74, 2001.
5. Roch-Ramel F: renal transport of organic anions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7: 517-24, 1998.
6. Sweete D, Wolff N, Pritchard J: Expresión cloning and characterization of ROAT1. *J Biol Chem* 272: 30088-95, 1997.
7. Tanji N, Tanji K, Kambham N, Markowitz GS, Bell A, Dágti VD: Adefovir nephrotoxicity: possible role of mitochondrial DNA depletion. *Hum Pathol* 32: 734-40, 2001.
8. Meier P, Dautheville-Guibal S, Ronco PM, Rossert J: Cidofovir-induced end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 17: 148-9, 2002.
9. Fisher EJ, Chaloner K, Cohn DL y cols.: The safety and efficacy of adefovir dipivoxil in patients with advanced HIV disease: a randomized, placebo-controlled trial. *AIDS* 15: 1695-700, 2001.
10. Chilar T, Birkus G, Greenwalt DE, Hitchcock MJ: Tenofovir exhibits low cytotoxicity in various human cell types: comparación with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Res* 54: 37-45, 2002.
11. Birkus G, Hitchcock MJ, Chilar T: Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparación with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 716-23, 2002.
12. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B, Mougout B, Girard PM, Ronco P, Rossert J: Fanconi syndrome and renal

- failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis* Dec; 40 (6): 1331-3, 2002.
13. Van Rompay KK, Brignolo LL, Meyer DJ, Jerome C, Tarara R, Spinner A, Hamilton M, Hirst LL, Bennett DR, Canfield DR, Dearman TG, Von Morgenland W, Allen PC, Valverde C, Castillo AB, Martin RB, Samii VF, Bendele R, Desjardins J, Mart-has ML, Pedersen NC, Bischofberger N: Biological effects of short-term or prolonged administration of 9-[2-(phosphono-methoxy)propyl]adenine (tenofovir) to newborn and infant rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother* 48: 1469-87, 2004.
 14. Schooley RT, Ruane P, Myers RA y cols.: Tenofovir DF in antiretroviral-experienced patients: results from a 48-week, randomised, double-blind study. *AIDS* 16: 1257-63, 2002.
 15. Deeks SG, Barditch-Crovo P, Lietman PS y cols.: Safety, pharmacokinetics and antiretroviral activity of intravenous 9-[2-(R)-(phosphomethoxy)propyl]adenina, a novel anti-human immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 42: 2380-4, 1998.
 16. Barditch-Crovo P, Deeks SG, Collier A y cols.: Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* 45: 2733-9, 2001.
 17. Cihlar T, Ho ES, Lin DC, Mulato AS: Human renal organic anion transporter 1 (hOAT1) and its role in the nephrotoxicity of antiviral nucleotide analogs. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 20: 641-8, 2001.
 18. Rollot F, Nazal EM, Chauvelot-Moachon L, Kelaidi C, Daniel N, Saba M, Abad S, Blanche P: Tenofovir-related Fanconi syndrome with nephrogenic diabetes insipidus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome: the role of lopinavir-ritonavir-didanosine. *Clin Infect Dis* 37: 174-6, 2003.
 19. Wada S, Tsuda M, Sekine T y cols.: Rat multispecific organic anion transporter 1 (rOAT1) transports zidovudine, acyclovir, and other antiviral nucleoside analogs. *J Pharmacol Exp Ther* 294: 844-9, 2000.
 20. Kearney BP, Damle B, Plummer A y cols.: Pharmacokinetics evaluation of tenofovir DF and enteric-coated didanosine [abstract 932]. En: Program and abstracts of the 6th International Congress on Drug Therapy in HIV infection (Glasgow, UK). 2002: 72).
 21. Murphy MD, O'Hearn M, Chou S: Fatal lactic acidosis and acute renal failure after addition of tenofovir to an antiretroviral regimen containing didanosine. *Clin Infect Dis* 36: 1082-5, 2003.
 22. Saumoy M, Vidal F, Peraire J, Saulea S, Veia AM, Vilades C, Ribera E, Richart C: Proximal tubular kidney damage and tenofovir: a role for mitochondrial toxicity? *AIDS* 18: 1741-2, 2004.
 23. US Food and Drug Administration. FDA report: background package for NDA 21-356: VIREAD (tenofovir disoproxil fumarate). 2001.
 24. Karras A, Lafaurie M, Furco A, Bourgarit A, Droz D, Sereni D, Legendre C, Martínez F, Molina JM: Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis* 36: 1070-3, 2003.
 25. Schaaf B, Aries SP, Kramme E, Steinhoff J, Dalhoff K: Acute renal failure associated with tenofovir treatment in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 37: e41-e43, 2003.
 26. Miller DS: Nucleoside phosphonate interactions with multiple organic anion transporters in renal proximal tubule. *J Pharmacol Exp Ther* 299: 567-74, 2001.
 27. Gutmann H, Fricker G, Drewe J, Toeroek M, Miller DS: Interactions of HIV protease inhibitors with ATP-dependent drug export proteins. *Mol Pharmacol* 56: 383-9, 1999.