

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 entritabina 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.]), entritabina + 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

de 2 mEq/l, con cifras séricas de fósforo, calcio, magnesio y sodio dentro de los límites normales. Se solicitó una gasometría venosa: pH 7,45; pCO₂ 41 mmHg; HCO₃ 28 mmol/l. Las concentraciones urinarias de sodio y potasio fueron de 63 mEq/l y 15 mEq/l, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de aldosterona fueron inferiores a 25 pg/ml (valores normales de referencia en nuestro laboratorio, entre 10 y 310 pg/ml). No hubo alteraciones en el análisis elemental ni en el sedimento de orina. El electrocardiograma (ECG) mostró un ritmo sinusal a 64 lat./min, con un alargamiento del intervalo QT (QTc 466 ms), aplanamiento de la onda T y ondas U prominentes. Se retiró el tratamiento con tenofovir y se inició la reposición de potasio inicialmente por vía parenteral (20 mEq de cloruro potásico [ClK] cada 8 h durante 48 h) y posteriormente por vía oral (25 mEq de ascorbato potásico cada 8 h), para recuperar el paciente concentraciones normales en 72 h.

Tenofovir es un antirretroviral que muestra un buen perfil de seguridad. Sin embargo, la incidencia de acontecimientos adversos renales aumenta cuando el fármaco se asocia con ritonavir (solo o combinado con lopinavir), didanosina o atazanavir y, especialmente, cuando el paciente presenta un bajo peso o una alteración renal previa^{2,3}. Aunque la incidencia de hipopotasemia en pacientes en tratamiento con tenofovir no se conoce con exactitud, se ha publicado recientemente un análisis de 40 casos recogidos a través de las notificaciones personales de los clínicos a la FDA. La mayoría de estos casos presentaba un deterioro de la función renal previo o concomitante (medido por un aclaramiento de creatinina < 60 ml/min) en el momento del diagnóstico de la hipopotasemia. Además, sólo en siete de los casos, las concentraciones de potasio fueron de 2 mEq/l o inferiores y en todos ellos el tratamiento incluía la combinación de tenofovir con ritonavir, como en nuestro paciente². La media de tratamiento con tenofovir hasta el diagnóstico de la hipopotasemia, en esta serie, fue de 49 semanas (rango, 1,7-137). Nuestro paciente recibió tratamiento con tenofovir durante 40 semanas.

En nuestro caso no se puede descartar que el tratamiento con piperacilina-tazobactam y fluconazol haya podido agravar la hipopotasemia. Sin embargo, la incidencia de dicha alteración electrolítica con ambos fármacos es muy baja (< 0,1% con fluconazol) y ha sido comunicada en contadas ocasiones, especialmente en pacientes neutropénicos y con neoplasias hematológicas^{4,5}. Sin embargo, es de notar que las concentraciones de potasio del

paciente ya estaban en el límite bajo a su ingreso, lo que va a favor de la implicación del tenofovir en la génesis de la hipopotasemia. Además, no se evidenciaron pérdidas digestivas ni cutáneas (estaba ya afebril cuando se verificó la hipopotasemia), no se constató hipertensión arterial y las concentraciones de aldosterona plasmática fueron normales, lo que ayuda a descartar otras causas más frecuentes de hipopotasemia.

En resumen, los clínicos deben conocer que el tratamiento con tenofovir se puede asociar con el desarrollo de hipopotasemia, la cual puede ser de mayor gravedad en el caso de aquellos pacientes con infección por el VIH con bajo peso, tratados con combinaciones que incluyan además didanosina o ritonavir o que presenten basalmente alteraciones de la función renal o precisen otros fármacos para el control de procesos intercurrentes que puedan ser capaces *per se* de inducir hipopotasemia.

Cristina Castrillo-Bustamante,

Elena Vejo-Puente,

Javier Velasco-Montes

y José Luis Hernández-Hernández

Servicio de Medicina Interna. Hospital Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander, España.

Bibliografía

1. Fung HB, Stone EA, Piacenti FJ. Tenofovir disoproxil fumarate: a nucleotide reverse transcriptase inhibitor for the treatment of HIV infection. Clin Ther. 2002;24:1515-48.
2. Cirino CM, Kan VL. Hypokalemia in HIV patients on tenofovir. AIDS. 2006;20:1671-3.
3. Sax PE, Gallant JE, Klotman PE. Renal safety of tenofovir disoproxil fumarate. AIDS Read. 2007;17:99-104.
4. Sanz MA, López J, Lahuerta JJ, Rovira M, Batlle M, Pérez C, et al. Cefepime plus amikacin versus piperacillin-tazobactam plus amikacin for initial antibiotic therapy in haematology patients with febrile neutropenia: results of an open, randomized, multicentre trial. J Antimicrob Chemother. 2002;50:79-88.
5. Kidd D, Ranaghan EA, Morris TC. Hypokalaemia in patients with acute myeloid leukaemia after treatment with fluconazole. Lancet. 1989;1:1017.

Bacteriemia, absceso cerebral y meningitis por *Listeria monocytogenes*

Sr. Editor: *Listeria monocytogenes* es una importante bacteria patógena en pacientes inmunodeprimidos, ancianos, mujeres embarazadas y ocasionalmente en individuos sanos¹. Es la causa más frecuente de meningitis en pacien-

tes con alguna enfermedad subyacente, especialmente linfomas, trasplantados o en tratamiento con corticoides.

La meningitis es la infección más frecuente del sistema nervioso central (SNC) causada por *L. monocytogenes*, el absceso cerebral es raro y aparece en pacientes inmunodeprimidos asociado a una bacteriemia concomitante¹. En nuestro hospital diagnosticamos a una paciente con lupus eritematoso sistémico (LES) en tratamiento inmunosupresor que desarrolló absceso cerebral y meningitis por *L. monocytogenes*.

Presentamos el caso de una paciente de 60 años con el diagnóstico de LES desde hace 20 años y con afectación renal, articular, hematológica y ocular. Durante estos años ha presentado tres brotes de actividad de la enfermedad y seguía tratamiento con corticoides en dosis de 30 mg/día y bolos de 150 mg de ciclofosfamida mensuales.

Recientemente, la paciente fue ingresada por anemia hemolítica y leucocitopenia, sustituyó el inmunosupresor pautado por micofenolato en dosis de 750 mg/día.

A las 2 semanas del alta acude al hospital por pico febril, náuseas, vómitos, cefalea, confusión, letargia y falta de focalidad neurológica motora. La punción lumbar reveló la presencia de un líquido de aspecto claro y transparente, con 196 leucocitos/μl (polimorfonucleares [PMN] 5%, morfonucleares [MN] 95%), 125 hematíes/μl, glucosa 30 mg/dl y proteínas 116 mg/dl. La tomografía computarizada (TC) reveló la existencia de una lesión hipodensa en el área temporal derecha que se confirmó con la resonancia magnética (RM) al encontrar un área de cerebritis a ese nivel (fig. 1). Ante la clínica descrita se solicitaron estudios microbiológicos.

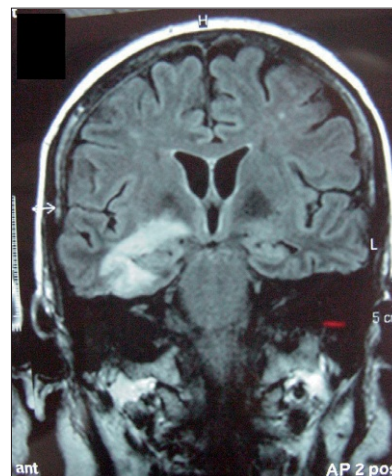


Figura 1. RM cerebral: área de cerebritis en el temporal central y medial derecho.