

## Bibliografía

1. Thompson CD, Jellard CH, Brockley JJ. Human infection with a tapeworm, *Bertiella* sp, probably of African origin. Br Med J. 1967;3:659-60.
2. Galán-Puchades MT, Fuentes MV, Mas-Coma S. Human *Bertiella studeri* in Spain, probably of African origin. Am J Trop Med Hyg. 1997;56:610-2.
3. Blanchard R. *Bertiella satyri* de l'orang-outang est aussi parasite de l'homme. Bull Acad Med (Paris). 1913;89:186-296.
4. Sun X, Fang Q, Chen XZ, Hu SF, Xia H, Wang XM. *Bertiella studeri* infection, China. Emerg Infect Dis. 2006;12:176-7.
5. Bhagwant S. Human *Bertiella studeri* (family Anoplocephalidae) infection of probable Southeast Asian origin in Mauritian children and an adult. Am J Trop Med Hyg. 2004;70:225-8.
6. Denegri GM, Pérez-Serrano J. Bertielliosis in man: A review of cases. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1997;39:123-7.
7. Feldman R, Denegri G, Avolio J, Cantu N. Nuevo caso humano de teniasis por *Bertiella mucronata* Meyner, 1985 (*Cestoda-Anoplocephalidae*) en la Argentina. I. Diagnóstico y tratamiento. Acta Bioquím Clín Latinoam. 1983;17:571-8.
8. Xuan Le T, Anantaphruti MT, Tuan PA, Tu Le X, Hien TV. The first human infection with *Bertiella studeri* in Vietnam. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2003;34:298-300.
9. Galán-Puchades MT, Fuentes MV, Mas-Coma S. Morphology of *Bertiella studeri* (Blanchard, 1891) sensu Stunkard (1940) (*Cestoda: Anoplocephalidae*) of human origin and a proposal of criteria for the specific diagnosis of bertielliosis. Folia Parasitol. 2000;47:23-8.
10. Santa Cruz A, Gómez L, Rott M. El parasitismo de *Alouatta carayá* y *Saimiri boliviensis* ingresados al "Centro Argentino de Primates". Rev Med Vet (Buenos Aires). 1995;76:150-2.

María del Carmen Lozano, Pedro García-Martos \*,  
Ana García-Tapia y Clotilde Fernández

Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar,  
Cádiz, España

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedromartos@hotmail.com  
(P. García-Martos).

doi:10.1016/j.eimc.2009.11.011

## Síndrome de fanconi asociado a tratamiento con tenofovir: a propósito de dos casos

### Fanconi syndrome associated with tenofovir treatment: a presentation of two cases

Sr. Director

Tenofovir (TDF) es un análogo nucleótido en forma de éster disopropil que se administra una vez al día, solo, o en combinación con otros antirretrovirales. La mayoría de las guías clínicas lo incluyen como uno de los fármacos de elección en las pautas de inicio de tratamiento antirretroviral (TAR). Aunque los ensayos clínicos han demostrado su seguridad y tolerabilidad, algunos estudios de casos clínicos han suscitado cierta preocupación por el posible riesgo de nefrotoxicidad. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, tubulopatía proximal, síndrome de Fanconi, proteinuria, necrosis tubular aguda, diabetes insípida nefrogénica y nefritis intersticial relacionados con este fármaco<sup>1</sup>.

A continuación se exponen dos casos clínicos de síndrome de Fanconi en pacientes que recibían tratamiento con TDF.

#### Caso 1

Varón de 45 años con antecedentes personales de: tabaquismo, ex usuario de drogas por vía parenteral e infección por VIH estadio B3. Inició TAR con zidovudina, lamivudina (3TC) e indinavir potenciado con ritonavir, con el que alcanzó una carga viral (CV) menor de 50 copias/ml y mejoría inmunológica. Posteriormente, se continúa con zidovudina, 3TC y abacavir. Tras fracaso virológico debido a mala adherencia del paciente, se modifica el tratamiento a: TDF, 3TC y lopinavir potenciado con ritonavir. Desde entonces, se mantiene con una CV menor de 50 copias/ml y CD4 superiores a 300 cel/mm<sup>3</sup>. Por otra parte, el paciente presentaba una hepatitis crónica por VHC genotipo 3a, por lo que se inició tratamiento con interferón (IFN) y ribavirina.

La enfermedad actual comienza con astenia, anorexia, pérdida de peso y dolor y debilidad en miembros inferiores. En un EMG presenta polineuropatía sensitiva axonal. El cuadro se atribuye al IFN, por lo que se suspende (la PCR del VHC estaba indetectable). Ante la persistencia de los síntomas, el paciente ingresa en el

Servicio de Infecciosas, realizándose una serie de pruebas complementarias: bioquímica sérica con fósforo 2,4 mg/dl, úrico 7,5 mg/dl, FA 214 U/l. El resto de los parámetros bioquímicos está dentro de la normalidad. CD4: 409 cel/mm<sup>3</sup>. CV menor de 50 copias/ml. La serie ósea muestra datos de osteopenia difusa. La gammagrafía ósea: captaciones múltiples en costillas, húmero, cadera, rama isquiopubiana y en ambos cóndilos femorales. RM de columna dorsal y lumbosacra: dentro de la normalidad.

El paciente mejora con tratamiento analgésico y es dado de alta. Posteriormente se realiza una RM de rodillas en la que se aprecian pequeñas líneas de fracturas en las epífisis de ambos cóndilos femorales internos, con edema a su alrededor y una densitometría ósea en la que se objetiva osteoporosis.

4 meses más tarde ingresa de nuevo, ya que la sintomatología ha empeorado con dolores musculares de características mecánicas y debilidad proximal en miembros superiores e inferiores que le impide realizar su vida habitual. A la exploración se objetiva pérdida de fuerza proximal con reflejos y sensibilidad conservada. En las nuevas pruebas destacan: FA 320 U/l, potasio 2,9 mEq/l, PTH intacta 79,7 pg/ml (10-55 pg/ml) Vitamina D 17,4 ng/ml (30,0-74,0 ng/ml). Reactantes de fase aguda normales. Gases venosos: pH 7,3, pCO<sub>2</sub> 45 mmHg, pO<sub>2</sub> 50 mmHg, CO<sub>2</sub>H 23,6 mmol/l. Lactato sérico normal. Sistemático de orina: densidad 1.020, pH 6, glucosuria 50 mg/dl (con glucemia normal), proteinuria 75 mg. Rx de ambas rodillas y caderas: osteopenia difusa. EMG: normal. Balance metabólico: aclaramiento de creatinina 44 ml/min, calcio sérico total 9,4 mg/dl, índice de excreción de calcio 0,5 (0,07-0,18 mg/dl), fósforo sérico 1,7 mg/dl (2,7-5,2 mg/dl) confirmado en varias determinaciones, reabsorción tubular de fosfatos 29% (79-89%), úrico sérico 1,7 mg/dl, aclaramiento de ácido úrico 18 ml/min (3,2-12,5 ml/min).

Ante estos hallazgos, el enfermo es diagnosticado de síndrome de Fanconi con osteomalacia y debilidad muscular secundaria a TDF. Se suspende el TDF y el 3TC, manteniendo monoterapia con lopinavir potenciado con ritonavir. Se inicia tratamiento con suplementos de calcio, fosfato monosódico, potasio y vitamina D, con buena evolución clínica y analítica.

#### Caso 2

Varón de 27 años con antecedentes de infección por VIH estadio A2. Inicia TAR (en ese momento CD4 237/mm<sup>3</sup> y CV

179.700 copias/ml) con zidovudina, 3TC y abacavir, con buena respuesta virológica e inmunológica. El paciente abandona temporalmente el TAR y tras fracaso virológico y realización de virograma, se cambia a abacavir/3TC, TDF, atazanavir y R.

El paciente comienza con dolores osteomusculares de características mecánicas en diferentes localizaciones, sin desencadenante traumático, junto a debilidad que le dificulta la deambulación y le impide subir escaleras. El cuadro empeora progresivamente en los siguientes meses. La exploración física mostraba debilidad de las cinturas escapular y pélvica. No se objetivaban datos de artritis a ningún nivel. En las pruebas complementarias destacan: urea 60 mg/dl, creatinina 1,96 mg/dl, potasio 3,41 mEq/l, calcio total 9,2 mg/dl, índice de excreción de calcio 0,71 mg/dl, fósforo 1,8 mg/dl, reabsorción tubular de fosfatos 29%, PTH intacta 40,13 pg/ml, vitamina D 41,18 ng/ml, fosfatasa alcalina 412 U/l, gammagutamil-transpeptidasa 16 U/l, lácticodehidrogenasa 214 U/l, CK 71 U/l. Gases venosos: ph 7,34, pCO<sub>2</sub> 42 mmHg, pO<sub>2</sub> 49, CO<sub>3</sub>H 20,5 mmol/l. Lactato sérico 0,5 mmol/l. El paciente es diagnosticado de síndrome de Fanconi en relación a TDF, suspendiendo dicho fármaco, con una evolución favorable.

El síndrome de Fanconi fue inicialmente descrito por Lignac en 1924 y definido por Fanconi en 1936. Es una disfunción del túbulo proximal renal que cursa con: fosfatúria y uricosuria desproporcionadas, con hipofosfatemia e hipouricemia, aminoaciduria, glucosuria a pesar de normoglucemia y acidosis tubular renal tipo II, así como proteinuria de tipo tubular e hipopotasemia<sup>2</sup>. Como hemos podido observar en la descripción de nuestros casos, ambos presentan un defecto parcial en la reabsorción tubular, que cursa principalmente con fosfatúria (como se deduce del bajísimo nivel en la reabsorción tubular de fosfatos) e hipofosfatemia y uricosuria e hipouricemia.

Las causas de síndrome de Fanconi, completo o parcial, son múltiples, con 2 causas principales: las congénitas, de presentación en la infancia, y las adquiridas, de predominio en la edad adulta, relacionadas con paraproteinemias, enfermedades tubulointersticiales y fármacos o tóxicos<sup>2</sup>. En los pacientes con infección por el VIH la causa más frecuente de síndrome de Fanconi es el uso de fármacos, principalmente el TDF y con menor frecuencia otros análogos de nucleósidos, como didanosina y estavudina<sup>1,3,4</sup>.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de Fanconi varían en función del tiempo de evolución y del grado y tipo de alteración hidroelectrolítica o metabólica predominante. Habitualmente aparecen astenia y debilidad muscular, poliuria y polidipsia y, debido a la hipofosfatemia, aunque sea leve o moderada, puede desarrollarse osteomalacia con dolores óseos y pseudofracturas. En nuestros pacientes, como en la mayoría de los casos reportados en la literatura<sup>2,4–6</sup>, el cortejo sindrómico se presenta de forma incompleta.

El tratamiento es el de la causa que lo ha producido además de la administración de suplementos de sales de fosfato, vitamina D en dosis altas, y de potasio y bicarbonato si existen déficits<sup>2</sup>.

El síndrome de Fanconi se ha descrito de manera excepcional asociado al tratamiento con TDF<sup>1</sup>. Los datos de que se dispone son escasos porque hay pocos casos descritos<sup>1,3,7</sup>. Con el uso de TDF se han identificado diversos factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad: insuficiencia renal crónica, administración conjunta con otros fármacos nefrotóxicos, bajo peso corporal, una mayor edad, un recuento bajo de linfocitos CD4, antecedente de infecciones oportunistas, comorbilidad, presencia de HTA, y como

en nuestros pacientes el uso simultáneo de didanosina y/o inhibidores de la proteasa potenciados<sup>3,8,9</sup>.

Por todo ello, se ha concluido que el uso de TDF puede abocar a trastornos renales y tubulares en el 1–2% de los pacientes. Puede producir una tubulopatía proximal y como consecuencia una alteración del metabolismo óseo, por lo que a todos los pacientes VIH con TAR, debería realizarse en su primera visita un estudio renal básico (aclaramiento de creatinina e iones incluido calcio y fósforo) y posteriormente en todas las revisiones. Si éste estudio está alterado, también debería realizarse otro más ampliado (sedimento urinario, cuantificación de la proteinuria, cociente proteínas/creatinina en orina, cociente albúmina/creatinina en orina, o cuantificación de proteínas en orina de 24 h, estudio del equilibrio ácido base). Todo ello, para poder hacer un diagnóstico precoz de las alteraciones que puedan aparecer, ya que como hemos observado, sobre todo en el caso del primer paciente, el diagnóstico puede ser relativamente tardío<sup>1</sup>.

## Agradecimientos

Agradecimientos al Dr. M. García de la Torre por su ayuda

## Bibliografía

1. Barril G, De los Santos I. Tratamiento de la toxicidad renal en el paciente positivo al virus de la inmunodeficiencia humana. Qué medir, cómo medirlo y con qué frecuencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2008; 26:55–61.
2. Rodríguez J. Tubulopatías. En: Hernando L, Aljama P, Arias M, Caramelo C, Egido J, Lamas S. *Nefrología Clínica* (2ª ed). Editorial Médica Panamericana. 2003; capítulo 13.
3. Samir Gupta K. Tenofovir-Associated Fanconi Syndrome: Review of the FDA Adverse Event Reporting System. *AIDS Patient Care and STDs*. 2008;22:99–103.
4. James CW, Steinhaus MC, Szabo S, Dressier RM: Tenofovir-related nephrotoxicity: case report and review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2004;24: 415–8.
5. De la Prada FJ, Prados AM, Tugores A, Uriol M. Insuficiencia renal aguda y disfunción tubular proximal en paciente diagnosticado de infección VIH tratado con tenofovir. *Nefrología*. 2006;26:626–30.
6. Brian S, Rifkin MD, Mark A, Perazella MD. Tenofovir-associated nephrotoxicity: Fanconi syndrome and renal failure. *Am J Med*. 2004;117:282–4.
7. Verhelst D, Monge M, Meynard JL, Fouqueray B. Fanconi syndrome and renal failure induced by tenofovir: a first case report. *Am J Kidney Dis*. 2002;40: 1331–3.
8. Risk Factors for Tenofovir-associated Nephrotoxicity Identified in an HIV Clinic Cohort. 14 Th Conference On Retroviruses and Opportunistic Infections. 2008.
9. Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S, Kemper C, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J InfectDis*. 2008;197:102–8.

Virginia Vilchez-Aparicio \*, María Mir, Beatriz Rodríguez y Jesús Sanz

*Servicio de Medicina Interna-Infecciosas, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España*

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: virginiavilchez@gmail.com  
(V. Vilchez-Aparicio).