

Arnaiz de las Revillas F¹, Marcote Ibáñez C¹, González-Lamuño D², García Unzueta M³, Lino Montenegro E⁴, Riancho JA¹

1 Servicio Medicina Interna - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - IDIVAL - Santander (España)

2 Servicio de Pediatría - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - IDIVAL - Santander (España)

3 Servicio de Análisis Clínicos - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Universidad de Cantabria - IDIVAL - Santander (España)

4 Gerencia de Atención Primaria - Servicio Cántabro de Salud - Santander (España)

Síndrome general y dolores óseos en un paciente tratado con tenofovir

Correspondencia: Francisco Arnaiz de las Revillas - Hospital Universitario Marqués de Valdecilla - Servicio de Medicina Interna - Avda. Valdecilla, s/n - 39008 Santander (España)

Correo electrónico: farnaiz@humv.es

Fecha de recepción: 03/09/2015

Fecha de aceptación: 07/10/2015

Resumen

El tenofovir (TDF), es el único inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleótido para el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Ocasionalmente, puede producir insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi.

Presentamos el caso de un varón de 64 años con infección por VIH conocida desde hace 22 años, en tratamiento con tenofovir. En las revisiones ambulatorias refería un cuadro progresivo de astenia y dolores óseos difusos. En varias determinaciones se había observado una elevación de la fosfatasa alcalina y la paratohormona (PTH). Durante el último mes empeoró su estado, por lo que fue ingresado en el hospital. Entre los datos analíticos destacaban: glucosuria marcada, hipofosfatemia, hiperfosfaturia e hipouricemia. Todas las alteraciones se resolvieron tras suspender el TDF, lo que ilustra la importancia de que los clínicos incluyan la posibilidad de tubulopatía proximal por TDF en pacientes con dolores óseos, síndrome general o alteraciones del metabolismo mineral.

Palabras clave: *síndrome general, tenofovir, osteomalacia, síndrome de Fanconi.*

General and bone pain syndrome in a patient treated with tenofovir

Summary

Tenofovir (TDF), is the only nucleotide analogue reverse transcriptase inhibitor for treating human immunodeficiency virus (HIV). Occasionally, it may cause acute renal failure and Fanconi syndrome.

We report the case of a 64-year-old male diagnosed with HIV infection 22 years previous and treated with tenofovir. In outpatient follow-up, the patient complained of progressive fatigue and diffuse aching bones. In several check-ups, increased alkaline phosphatase and parathyroid hormone (PTH) were observed. Over the past month, his condition worsened and he was admitted to hospital. Analytical data included marked glycosuria, hypophosphatemia, hyperphosphaturia and hypouricemia. All changes were resolved when TDF was discontinued. This illustrates the importance of clinical evaluations that include possible TDF-induced proximal tubulopathy in patients with general bone pain syndrome or mineral metabolism disturbances.

Key words: *general syndrome, tenofovir, osteomalacia, Fanconi syndrome.*

Introducción

El tenofovir (TDF), es el único inhibidor de la transcriptasa inversa análogo nucleótido para el tratamiento de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Ocasionalmente, puede asociarse a alteraciones renales, incluyendo daño tubular y síndrome de Fanconi^{1,2}. Este síndrome consiste en un defecto en el transporte de aminoácidos, glucosa, fosfato, ácido úrico, potasio, bicarbonato y proteínas a nivel del túbulo proximal³.

Caso Clínico

Presentamos el caso de un varón de 64 años con infección por VIH conocida desde hace 22 años, en tratamiento con didanosina, tenofovir y lopinavir/ritonavir. Durante los dos últimos años, en revisiones ambulatorias refería un cuadro de astenia y dolores óseos difusos. En varias determinaciones se había observado una elevación de la fosfatasa alcalina (FA) total y ósea, así como de la parathormona (PTH). La 25-hidroxivitamina D (25-HCC), el calcio total e iónico y otros parámetros bioquímicos rutinarios en suero, y el elemental y sedimento de orina eran normales (Tabla 1). Se realizó una radiografía simple de columna que mostró signos degenerativos, y una gammagrafía con Tc99, que resultó normal.

Durante el último mes empeoró su estado, con mayor astenia, disminución de fuerza, dificultad para caminar y pérdida de 7 kg de peso, por lo que ingresó en el hospital. La exploración física era anodina, salvo por debilidad muscular de predominio proximal. Entre los datos analíticos destacaban hiperglucemia leve (154 mg/dl), glucosuria marcada (4+), hipofosfatemia, fosfaturia inapropiadamente alta, hipouricemia (2 mg/dl), ligera acidosis metabólica (bicarbonato 19 mmol/l) y proteinuria (945 mg/24h). Además, aminoaciduria moderada, con valores aumentados de glicina

(x2), valina (x2), serina (x4) y treonina (x4). El FGF23 sérico fue de 6 pg/ml. Otros parámetros se muestran en la tabla 1.

A partir de esos resultados se estableció el diagnóstico de síndrome de Fanconi incompleto con hipofosfatemia grave y probable osteomalacia, en relación con TDF. Se retiró dicho fármaco y se inició tratamiento con raltegravir y darunavir potenciado con ritonavir. Además se administraron suplementos de fósforo, 25-HCC y 1,25-dihidroxivitamina D (1,25 DHCC). Con ello su estado fue mejorando progresivamente. Seis meses tras la retirada de TDF habían desaparecido los dolores óseos y la debilidad muscular, el paciente había recuperado el peso basal y se habían normalizado las alteraciones analíticas séricas, aunque la reabsorción de fosfato seguía siendo discretamente baja.

Discusión

El TDF se excreta por filtración glomerular y es transportado activamente por las células del túbulo proximal renal¹. Aunque las alteraciones tubulares, incluyendo el síndrome de Fanconi, son una complicación conocida del tratamiento con TDF, reconocida en su ficha técnica y objeto de diferentes publicaciones^{4,5}, no es frecuente que se acompañe de manifestaciones clínicas^{1,2}. De hecho, en un estudio de 422 pacientes con infección por VIH, de los cuales 381 recibían TDF, no se encontró que este fármaco se asociara globalmente a alteraciones de los niveles de calcio, fósforo, vitamina D o marcadores de remodelado óseo, ni tampoco en la densidad mineral ósea (DMO)⁶. Por otro lado, en un ensayo clínico que incluyó 299 pacientes tratados con TDF y seguidos durante 144 semanas, se encontraron 10 casos de hipofosfatemia (una frecuencia similar a la encontrada entre los tratados con estavudina), si bien en ninguno fue necesario retirar el fármaco, ni se observó el desarrollo de un

Tabla 1. Parámetros analíticos que presentó el paciente 2 años y 6 meses antes del ingreso, durante el ingreso y 6 meses después

	Valores normales	24 meses antes	6 meses antes	Al ingreso	6 meses después
Cr, mg/dl	0,7-1,2	1,2	1,0	0,8	0,9
FA, U/l	40-129	231	200	180	132
PTH, pg/ml	10-45	56	51	25	-
P, mg/dl	2,5-4,5	1,9	-	1,1	2,6
Mg, mg/dl	1,6-2,5			2,4	2,3
Reabsorción tubular de fosfato, %	80-90			40	60

Cr: creatinina; FA: fosfatasa alcalina; PTH: paratohormona.

síndrome de Fanconi⁷. En ese mismo estudio, se encontró una ligera disminución de la DMO de columna, pero no de cadera, entre los tratados con TDF. Se ha señalado que la administración concomitante de otros fármacos, como la didanosina y el lopinavir potenciado con ritonavir, puede aumentar el riesgo de tubulopatía^{8,9}.

La excreción aumentada de fosfato con la consiguiente hipofosfatemia fueron las consecuencias más relevantes en este paciente. El papel del FGF23 en la hipofosfatemia asociada a TDF es debatido^{10,11}. En nuestro paciente, los niveles de FGF23 estaban disminuidos, lo que va en contra de la implicación de este factor fosfatúrico y es consistente con un efecto directo del fármaco sobre los túbulos renales. Aunque no se dispuso de una biopsia ósea que confirmara la acumulación de osteoide, las manifestaciones clínicas y analíticas, incluyendo el aumento de FA y PTH son consistentes con la existencia de una osteomalacia hipofosfatémica^{12,13}. La resolución tras la suspensión del TDF confirma la implicación causal de este fármaco. No obstante, esta es una complicación poco frecuente.

En una revisión reciente de la literatura, se encontraron 53 casos de tubulopatía inducida por TDF, de los cuales 27 presentaron alteraciones óseas consistentes con osteomalacia. El tiempo medio desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de alteraciones renales era de 2,5 años¹⁴. El hecho de que esas alteraciones tubulares no se asocian necesariamente con una disminución del filtrado glomerular, junto al de que la fosfatemia no suele estar incluida en los parámetros bioquímicos analizados rutinariamente, pueden llevar a retrasos en el diagnóstico.

Este caso ilustra la importancia de que los clínicos incluyan la posibilidad de hipofosfatemia secundaria a una tubulopatía proximal en el diagnóstico de los pacientes tratados con TDF que presentan síntomas vagos, como debilidad o dolores, que podrían por otra parte atribuirse a la enfermedad de base u otros procesos concomitantes.

Conflicto de Intereses: Todos los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2010;51:496-505.
- O'Donnell EP, Scarsi KK, Darin KM, Gerzenshtein L, Postelnick MJ. Low incidence of renal impairment observed in tenofovir-treated patients. *J Antimicrob Chemother* 2012;66:1120-6.
- Asplin JR, Coe FL. Tubular disorders. In: Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw Hill; 2005. p. 1701.
- Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis* 2011;57:773-80.
- Woodward CLN, Hall M, Williams IG, Madge S, Copas A, Nair D, et al. Tenofovir-associated renal and bone toxicity. *HIV Med* 2009;10:482-7.
- Samarawickrama A, Jose S, Sabin C, Walker-Bone K, Fisher M, Gilleece Y. No association between vitamin D deficiency and parathyroid hormone, bone density and bone turnover in a large cohort of HIV-infected men on tenofovir. *J Int AIDS Soc* 2014;17(4 Suppl 3):19568.
- Gallant JE, Staszewski S, Pzaniak AL, De Jesus E, Suleiman JM, Miller MD, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA* 2004;292:191-201.
- Gupta SK. Tenofovir-associated Fanconi syndrome: review of the FDA adverse event reporting system. *Aids Patient Care STDS* 2008;22:99-103.
- Goicoechea M, Liu S, Best B, Sun S, Jain S. Greater Tenofovir-Associated Renal Function Decline with Protease Inhibitor-Based versus Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor-Based Therapy. *J Infect Dis* 2008;197:102-8.
- Haverkort ME, Van der Spek BW, Lips P, Sliker WA, ter Heine R, Huitema AD, Bronsveld W. Tenofovir-induced Fanconi syndrome and osteomalacia in two HIV-infected patients: role of intracellular tenofovir diphosphate levels and review of the literature. *Scand J Infect Dis* 2011;43:821-6.
- Saeedi R, Jiang SY, Holmes DT, Kendler DL. Fibroblast growth factor 23 is elevated in tenofovir-related hypophosphatemia. *Calcif Tissue Int* 2014;94:665-8.
- Riancho JA. Osteomalacia y raquitismo. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 2004;13:77-9.
- Francis RM, Selby PL. Osteomalacia. *Balliere's Clin Endocrinol Metab* 1997;11:145-63.
- Mateo L, Holgado S, Mariñoso ML, Perez-Andres R, Bonjoch A, Romeu J, Olive A. Hipophosphatemic osteomalacia induced by tenofovir in HIV infected patients. *Clin Rheumatol* 2014 May 3. [Epub ahead of print].