

6. Port F, Young E. Fluid, electrolyte disorders in dialysis. En: Kokko J, Tannen R, editores. Fluids and electrolytes. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. p. 533-60.
7. Gómez AM, Pérez M, Rodríguez A, Sastre A, Díaz E, López A, et al. Categorization of sodium sieving by 2.27% and 3.86% peritoneal equilibration test. A comparative analysis in the clinical setting. *Nephrol Dial Transpl.* 2009;24:3513-20.

José Juan Ribés Cruz*, Jose Graña Fandos,
Belen Alemany Sánchez, María Aparicio Aliaga,
Yaiza Aznar Artilles, Esther Bea Reyes,
Yolanda Blanco Mateos, Martina Mravcova,
Diego Rodríguez Ortega
y Miguel Ángel Candel Rosell

Servicio de Nefrología, Hospital de la Ribera, Departamento de Salud 11, Alzira (Valencia), España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: joseribescruz@gmail.com (J.J. Ribés Cruz).

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.007>

Insuficiencia renal por nefropatía tubulointersticial con tubulopatía proximal tipo Fanconi tras tratamiento con ácido zoledrónico

Kidney failure caused by tubular interstitial nephropathy with Fanconi syndrome after treatment with zoledronic acid

Sr. Director:

La relación entre nefropatía y bifosfonatos se encuentra sobradamente ilustrada en la literatura médica¹: la gran mayoría de los casos corresponden a glomerulonefritis y necrosis tubular aguda. Exponemos un caso de tubulopatía en relación con la administración de ácido zoledrónico. Asociación ya descrita, pero infrecuente.

Varón de 80 años con EPOC y dislipidemia en tratamiento con acildinino e indacaterol inhalados, omeprazol y atorvastatina orales que presentó en octubre de 2013 fracaso renal agudo por uropatía obstructiva. Se diagnosticó cáncer de próstata Gleason 10 y, tras sondaje vesical, recuperó su filtrado glomerular basal (Cr: 1,1 mg/dL). Se realizó estudio de extensión con metástasis osteoblásticas en pala ilíaca. Se trató mediante resección transuretral de próstata y hormonoterapia (bicalutamida y leuprorelina), a la que se añadió ácido zoledrónico intravenoso a dosis de 4 mg al mes desde noviembre de 2013. Progresivamente se deterioró su filtrado glomerular y desarrolló hipofosfatemia, hiperfosfatemia, hipouricemia, hiperuricosuria, proteinuria mixta en rango no nefrótico, acidosis metabólica con anion gap normal y glucosuria con aminoaciduria, por lo que consultó. La dosis acumulada de zoledrónico fue de 116 mg en 29 meses. Con estos hallazgos se diagnosticó de insuficiencia renal por nefropatía intersticial con síndrome de Fanconi. Se suspendió el ácido zoledrónico, que se sustituyó por denosumab y, tras 6 meses de seguimiento, se negativizó la aminoaciduria y glucosuria,

disminuyó la uricosuria y se normalizó la fosfatemia. No obstante, la proteinuria se mantuvo en descenso y se recuperó solo parcialmente el filtrado glomerular (fig. 1).

Los bifosfonatos son agentes antirreabsortivos a nivel óseo con indicación para tratar osteoporosis posmenopáusica inducida por corticoides y para prevenir fracturas patológicas en enfermedad de Paget, cáncer pulmonar o prostático y mieloma múltiple. Los más potentes son los que disponen en su estructura de una cadena nitrogenada. Pueden administrarse por vía oral e intravenosa. En el primer caso, no suelen inducir nefrototoxicidad. La administración intravenosa implica eludir el metabolismo hepático, la interacción con el sistema enzimático P450 y su excreción inalterada en el riñón, por filtración glomerular y por secreción tubular activa lo que justificaría el daño tubular. Los más potentes son pamidronato y zoledrónico. Ambos se han asociado a glomerulonefritis focal y segmentaria y a cambios mínimos, además de a severos cambios tubulares degenerativos. El zoledrónico produce típicamente necrosis tubular aguda tóxica, mediatizada por su elevada semivida en plasma (150-200 días) y baja unión a proteínas plasmáticas (56%). En ratas², una única dosis de 1 mg/kg induce tubulopatía proximal, mientras que dosis de 10 mg/kg provocan además daño en el túbulo distal. El ratio entre la menor dosis letal y la dosis mínima nefrotóxica es 3,3.

En humanos pueden provocar daño directo a nivel mitocondrial y podocitario, secundario a la inhibición del farnesil difosfato, con descenso de proteínas preniladas en el túbulo proximal y toxicidad directa sobre el epitelio parietal.

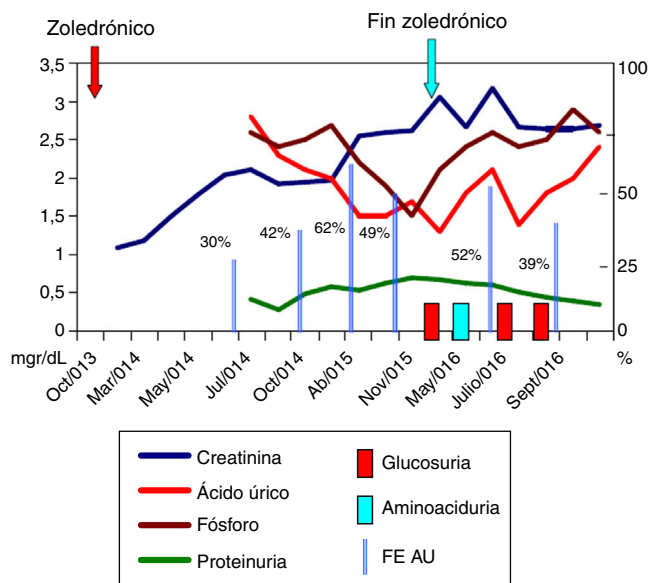


Figura 1 - Evolución analítica.

FE AU: fracción de excreción de ácido úrico (en %).

Creatinina, ácido úrico, fosforemia y proteinuria en mgr/dl.

Solo hemos encontrado 3 casos de síndrome de Fanconi descritos en la literatura médica (PubMed a fecha 23 de noviembre de 2016 con palabras clave: Fanconi y zoledrónico) atribuidos a la administración de zoledrónico.

El primer caso³ es una mujer de 54 años con cáncer de mama que 12 años después del diagnóstico presentó metástasis hepáticas y óseas que se trataron con docetaxel, trastuzumab y zoledrónico a dosis de 4 mg/mes iv. Tras un año de tratamiento desarrolló una tubulopatía proximal con deterioro del filtrado glomerular. En la biopsia renal se identificaron datos de nefritis intersticial y tubulopatía. Tras suspender el zoledrónico, recuperó el filtrado glomerular.

El segundo caso⁴ es el de una mujer de 61 años con cáncer de mama y metástasis hepáticas y óseas, lo que obligó a añadir zoledrónico a su tratamiento de base a dosis de 4 mg/semana. A la novena semana (36 mg acumulados) desarrolló tubulopatía proximal con deterioro del filtrado glomerular, que también recuperó al suspender el zoledrónico.

El tercer caso⁵ es el de una mujer de 60 años con cáncer de colon con metástasis y tratamiento con FOLFOX 6 y bevacic-

zumab junto con zoledrónico, que desarrolló hipopotasemia, hipocalcemia, hipofosforemia y tubulopatía proximal, de lo que se recuperó al suspender el zoledrónico y sustituirlo por denosumab.

En nuestro conocimiento, este es el cuarto caso descrito de síndrome de Fanconi en relación con la administración de zoledrónico. Nos parece importante tener en cuenta la nefropatía intersticial con presentación de síndrome de Fanconi como efecto indeseable del ácido zoledrónico, lo que obligaría a monitorizar la función tubular de forma estrecha en los pacientes con este tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2008;74:1385-93.
2. Pfister T, Atzpodien E, Bohrmann B, Bauss F. Acute renal effects of intravenous bisphosphonates in the rat. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005;97:374-81.
3. Torimoto K, Okada Y, Arai T, Mori H, Tanaka Y. A case of zoledronate-induced tubulointerstitial nephritis with Fanconi syndrome. *Endocr J.* 2012;59:1051-6. Epub 2012 Jul 13.
4. Yoshinami T, Yagi T, Sakai D, Sugimoto N, Imamura F. A case of acquired Fanconi syndrome induced by zoledronic acid. *Intern Med.* 2011;50:1075-9.
5. Okagawa Y, Sato Y, Onuma H, Osuga T, Hayashi T, Sato T, et al. A case of Fanconi syndrome induced by zoledronic acid in a metastatic colorectal cancer patient. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2015;42:867-70.

M. José Gutiérrez Sánchez^a, Vladimir Petkov Stoyanov^a, Luis Pedraza Cezón^b y Juan A. Martín Navarro^{a,*}

^a Unidad de Nefrología, Hospital del Tajo, Aranjuez (Madrid), España

^b Servicio de Farmacia, Hospital del Tajo, Aranjuez (Madrid), España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanmartinnav@hotmail.com

(J.A. Martín Navarro).

0211-6995/© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.006>