

108 ± 20, frente a 12 meses 104 ± 14 mg/dl, ni de HbA<sub>1c</sub>: basal 5,5 ± 0,5 frente a 1 mes 5,5 ± 0,5, frente a 3 meses 5,4 ± 0,6, frente a 6 meses 5,7 ± 0,8, frente a 12 meses 5,4 ± 0,6 %. Glucemia y HbA<sub>1c</sub> no parecen modificarse según la carga de glucosa. Existe buena correlación entre glucemia y HbA<sub>1c</sub>. Los altos transportadores presentan valores más elevados de glucemia al mes en DP (p = 0,039), pero no de HbA<sub>1c</sub>.

Durante los primeros años desde la descripción de la DP, y con base en la carga de glucosa que se aportaba para obtener una ultrafiltración adecuada, se la consideró como una técnica dialítica con un posible efecto diabético. Es posible que en esos primeros años, por el desconocimiento del efecto deletéreo que el aporte de la glucosa podía ocasionar sobre el peritoneo con el desarrollo de PDG<sup>2</sup>, el uso relativamente frecuente de soluciones muy hipertónicas, que además no empleaban bicarbonato como *buffer*, haya podido ocasionar algún caso de diabetes. En la última década, desde la aparición de las soluciones en doble cámara con mezcla de lactato y bicarbonato o de solo bicarbonato, con las que es mínima la formación de PDG, y el prácticamente nulo empleo de líquidos de DP al 3,86-4,25 % de glucosa, hace que la inducción de diabetes e incluso de desarrollo de hiperglucemia moderada, como muestra nuestro estudio, pase a ser anecdótica. El incremento de lípidos descrito en algún artículo<sup>6</sup> es en nuestro estudio poco relevante, en cuanto a su mantenimiento en el tiempo, y no ha sido confirmado por otros autores<sup>7</sup>.

Como conclusión, nuestros pacientes no diabéticos en DP tratados con soluciones glucosadas no presentan alteraciones de los niveles de glucosa a lo largo de 36 meses de permanencia en diálisis. El estudio de la HbA<sub>1c</sub> no se modifica tras un año de permanencia en la técnica. El posible desarrollo de diabetes invocado para la DP no se confirma en nuestros resultados.

### Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

1. Szeto CC, Chow KM, Kwan BCH, Chung KY, Leung CB, Li PKT. New-onset hyperglycemia in nondiabetic Chinese patients started on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:524-32.
2. Kim YL, Cho JH, Choi JY, Kim CD, Park SH. Systemic and local impact of glucose and glucose degradation products in peritoneal dialysis solution. *J Ren Nutr* 2013;23(3):218-22.
3. Fortes PC, de Moraes TP, Mendes JG, Stinghen AE, Ribeiro SC, Pecoits-Filho R. Insulin resistance and glucose homeostasis in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2009;29:S145-8.
4. Cho KH, Do JY, Park JW, Yoon KW. Effect of icodextrin dialysis solution on body weight and fat accumulation over time in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:593-9.
5. Furuya R, Odamaki M, Kumagai H, Hishida A. Beneficial effects of icodextrin on plasma level of adipocytokines in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:494-8.
6. Johansson AC, Samuelsson O, Attman PO, Haraldsson B, Moberly J, Knight-Gibson C, et al. Dyslipidemia in peritoneal dialysis-relation to dialytic variables. *Perit Dial Int* 2000;20:306-14.
7. Sánchez-Villanueva R, Estrada P, del Peso G, Grande C, Díez JJ, Iglesias P, et al. Análisis repetido de la resistencia insulínica estimada mediante índice HOMAIR en pacientes no diabéticos en diálisis peritoneal y su relación con la enfermedad cardiovascular y mortalidad. *Nefrología* 2013;33(1):85-92.

**Margarita Delgado-Córdova<sup>1</sup>,  
Francisco Coronel<sup>2</sup>, Fernando Hadah<sup>2</sup>,  
Secundino Cigarrán<sup>3</sup>,  
J. Antonio Herrero-Calvo<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Universidad Autónoma de Chile. Santiago de Chile; <sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid (España); <sup>3</sup> Sección de Nefrología. Hospital da Costa. Burela, Lugo (España).

**Correspondencia:** Francisco Coronel

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico de San Carlos. C/ Comunidad de Baleares, 1. 28231 Madrid. franciscoronel@yahoo.es

## Resultados a 5 años de trasplante renal de donante vivo sin inhibidores de calcineurina

*Nefrología* 2014;34(4):xx

doi:10.3265/Nefrología.pre2014.May.11810

### Sr. Director:

Los esquemas de inmunosupresión basados en los inhibidores de calcineurina (ICN) han mejorado los resultados del trasplante renal. Desafortunadamente, el uso de ICN ha sido asociado a fibrosis intersticial y atrofia tubular, que impactan la función y supervivencia del injerto<sup>1</sup>. A fin de evitar la exposición a ICN, agentes como el sirolimus (SRL) han surgido como nuevas opciones terapéuticas. Las estrategias terapéuticas con SRL incluyen minimización, suspensión, eliminación y ausencia total de ICN<sup>2</sup>.

Las experiencias con inmunosupresión SRL/micofenolato mofetil (MMF)/ST libre de ICN obtenían insuficiente profilaxis de rechazo agudo (RA)<sup>3</sup>. La introducción de terapia de inducción mejoró las tasas de RA y la eficacia a corto plazo (1-3 años) con resultados contradictorios<sup>4-7</sup>. Nosotros previamente hemos reportado excelentes y satisfactorios resultados a 1 y 3 años sin ICN<sup>8,9</sup> y ahora presentamos de forma observacional y retrospectiva la efectividad y seguridad a 5 años del régimen SRL/MMF/ST comparado con el de ciclosporina (CSA)/MMF/ST e inducción selectiva con basiliximab en 41 pacientes enrolados entre mayo de 2004 y enero de 2005.

El diseño del estudio ha sido previamente descrito en su totalidad<sup>8</sup>. Para este reporte, los resultados fueron analizados en dos poblaciones: la de intención a tratar (ITT, *intent to treat*), que incluía a todos los pacientes con injerto funcional, y la población en tratamiento (OT, *on treatment*), que incluía a pacientes que se mantenían

en el mismo régimen de inmunosupresión original de estudio.

Los datos demográficos de los pacientes se encuentran incluidos en la tabla 1. La supervivencia de los pacientes a 5 años fue del 90 % para el grupo SRL y del 80,9 % para el grupo CSA ( $p = ns$ ). Las causas de muerte en el grupo SRL fueron cardiovasculares ( $n = 1$ ) e infecciosas ( $n = 1$ ), de forma similar en el grupo CSA: cardiovasculares ( $n = 2$ ), infecciosas ( $n = 2$ ) y sangrado gastrointestinal ( $n = 1$ ). La supervivencia del injerto a 5 años fue del 80 % para SRL y del 76,1 % para CSA ( $p = ns$ ). Las causas de pérdida del injerto en el grupo SRL fueron: trombosis del injerto ( $n = 1$ ), glomerulonefritis *de novo* ( $n = 1$ ), complicaciones urológicas ( $n = 1$ ) y falta de adherencia al tratamiento ( $n = 1$ ). En el grupo CSA fueron: trombosis del injerto ( $n = 1$ ), glomerulonefritis *de novo* ( $n = 1$ ), lupus ( $n = 1$ ), nefropatía crónica ( $n = 1$ ) y muerte con injerto funcional ( $n = 1$ ).

Ocho pacientes (40 %) del grupo SRL y 3 (14 %) del grupo CSA recibieron inducción con basiliximab. A los 5 años hubo disminución de la dosis de CSA ( $133 \pm 29,9$  mg/día, rango 120-200) y de SRL ( $1,75 \pm 0,66$  mg/día, rango 1-3) comparado a 12 meses

( $205,7 \pm 66$  mg/día y  $3,2 \pm 1,7$  mg/día CSA y SRL, respectivamente). La dosis media de MMF fue más alta en el grupo CSA ( $1218,75 \pm 363$  g/día, rango 500-2000), comparada con el grupo SRL ( $1093,9 \pm 417$  g/día, rango 500-2000) ( $p = 0,3$ ). Todos los pacientes en el estudio continuaban tomando 5 mg/día de prednisona oral. Cuatro pacientes (25 %) en el grupo CSA ( $p = 0,039$ ) con injerto funcional cambiaron su régimen a SRL por fibrosis intersticial y atrofia tubular comprobada por biopsia. Todos los pacientes en el grupo SRL con injerto funcional se mantuvieron con el régimen SRL/MMF/ST. Durante el seguimiento posterior a un año, 2 pacientes del grupo SRL (11,1 %) y 3 del grupo CSA (17,7 %) desarrollaron episodios de RA ( $p = ns$ ).

La función del injerto calculada mediante tasa de filtrado glomerular estimado mediante la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)<sup>10</sup> y creatinina sérica se describe en la tabla 2. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos independientemente de ser población ITT u OT. Los pacientes del grupo SRL tuvieron mayor excreción de proteínas en orina de 24 h ( $p = 0,039$ ), comparados con los pacientes del grupo CSA en la pobla-

ción ITT. La hemoglobina sérica fue similar en ambos. El colesterol y los triglicéridos fueron significativamente más altos en el grupo SRL (tabla 2).

Se dio un total de 81 eventos de efectos adversos, infecciosos en su mayoría (14 en el grupo SRL y 16 en el grupo CSA). Hubo incidencia similar en el inicio de diabetes mellitus después del trasplante (NODAT) (10 % grupo SRL frente a 9,5 % grupo CSA). Ningún paciente desarrolló malignidad durante el seguimiento. Seis pacientes (37,5 %) en el grupo SRL y 31,3 % ( $n = 5$ ) en el grupo CSA tomaban medicamentos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y/o bloqueadores de los receptores de angiotensina a 5 años ( $p = 0,7$ ). De forma similar, más pacientes del grupo SRL estuvieron con medicamentos antilipemiantes, en comparación con el grupo CSA ( $n = 7$ , 43,8 %, frente a  $n = 6$ , 37,5 %) ( $p = 0,2$ ).

En resumen, a pesar de que nuestros resultados tienen que ser revisados en forma cuidadosa debido a ciertas limitaciones, como el tamaño de la muestra, la recolección retrospectiva y una población de bajo riesgo inmunológico, concluimos que los pacientes bajo el régimen SRL/MMF/ST tienen supervivencia y función similar del injerto a

**Tabla 1.** Parámetros clínicos y demográficos

	Grupo A Sirolimus	Grupo B Ciclosporina	valor p
Pacientes (n)	20	21	ns
Edad del receptor (años), media $\pm$ SD (rango)	29,6 $\pm$ 7,6 (18-40)	31,2 $\pm$ 9,21 (18-52)	ns
Genero (masculino:femenino)	12:8	12:9	ns
BSA, media $\pm$ SD (rango)	1,73 $\pm$ 0,24 (1,31-2,19)	1,63 $\pm$ 0,1 (1,43-1,97)	ns
Tiempo de diálisis (meses), media (rango)	24,25 $\pm$ 13,7 (2-62)	26 $\pm$ 12,6 (3-60)	ns
HLA <i>match</i> , media $\pm$ SD (rango)	2,7 $\pm$ 1 (0-5)	2,9 $\pm$ 1,1 (0-4)	ns
Edad del donador (años), media (rango)	37,8 (21-56)	37,9 (27-59)	ns
<b>Serología CMV</b>			
D+/R-	2	2	
D+/R+	14	16	
D-/R-	2	2	
D-/R+	2	1	

CMV: citomegalovirus; ns: no significativo; SD: desviación estándar.

**Tabla 2.** Función del injerto basado en el análisis de los pacientes en tratamiento y de los pacientes que se pretendía tratar

	Grupo A (SRL)	Grupo B (CSA)	valor p
eGFR MDRD (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			
Población ITT	n = 16	n = 16	
Media ± SD (rango)	53,8 ± 19 (20-90,9)	54,7 ± 18,7 (29-83,7)	0,88 (ns)
Población OT	n = 16	n = 12	
Media ± SD (rango)	53,8 ± 19 (20-90,9)	54,1 ± 19,1 (29-83,7)	0,91 (ns)
Creatinina sérica (mg/dl)			
Población ITT	n = 16	n = 16	
Media ± SD (rango)	1,6 ± 0,6 (1,0-3,7)	1,49 ± 0,4 (1,0-2,2)	0,54 (ns)
Población OT	n = 16	n = 12	
Media ± SD (rango)	1,6 ± 0,6 (1,0-3,7)	1,47 ± 0,5 (1,0-2,2)	0,67 (ns)
Proteína en orina de 24 h (mg/día)			
Población ITT	n = 16	n = 16	
Media ± SD (rango)	293,6 ± 280 (50-814)	110,6 ± 192 (0-620)	<b>0,039 (s)</b>
Población OT	n = 16	n = 12	
Media ± SD (rango)	293,6 ± 280 (50-814)	136,7 ± 205 (0-620)	0,09 (ns)
Hemoglobina (g/dl)			
Población ITT	n = 16	n = 16	
Media ± SD	13,1 ± 2,21	12,2 ± 1,68	0,24 (ns)
Población OT	n = 16	n = 12	
Media ± SD	13,1 ± 2,21	12,6 ± 1,83	0,57 (ns)
Colesterol total (mg/dl)			
Población ITT	n = 16	n = 16	
Media ± SD	221,3 ± 43,4	192,5 ± 34,3	<b>0,046 (s)</b>
Población OT	n = 16	n = 12	
Media ± SD	221,3 ± 43,4	190,4 ± 41,6	0,063 (ns)
Triglicéridos en sangre (mg/dl)			
Población ITT	n = 16	n = 16	
Media ± SD	208,4 ± 101,8	149,2 ± 36,1	<b>0,041 (s)</b>
Población OT	n = 16	n = 12	
Media ± SD	208,4 ± 101,8	147 ± 32,6	<b>0,036 (s)</b>

CSA: ciclosporina; eGFR: tasa de filtrado glomerular estimado; ITT: población pretendida a tratar; MDRD: modificación de la dieta en enfermedad renal; ns: no significativo; OT: en tratamiento; SD: desviación estándar; SRL: sirolimus.

5 años postrasplante, comparado con CSA/MMF/ST, en pacientes de trasplante donador vivo relacionado con inducción selectiva.

### Conflictos de interés

Los autores declaran los siguientes conflictos de interés:

- El Dr. Gustavo Martínez Mier recibe honorarios por ponencias de Pfizer, Roche y Novartis, y honorarios como consultor de Novartis y Sanofi.

1. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003;349:2326-33.
2. Schena FP, Pascoe MD, Alberu J, del Carmen Rial M, Oberbauer R, Brennan DC, et al. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus: maintenance therapy in renal allograft recipients: 24 months: efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* 2009;87:233-42.
3. Kreis H, Cisterne JM, Land W. Sirolimus in association with mycophenolate mofetil induction for the prevention of acute graft rejection in renal allograft recipients. *Transplantation* 2000;69:1252-60.
4. Flechner SM, Goldfarb D, Modlin C, Feng J, Krishnamurthi V, Mastroianni B, et al. Kidney transplantation without calcineurin inhibitor drugs: a prospective, randomized trial of sirolimus versus cyclosporine. *Transplantation* 2002;74:1070-6.
5. Hamdy AF, El-Agroudy AE, Bakr MA, Mostafa A, El-Baz M, El-Shahawy el-M, et al. Comparison of sirolimus with low-dose tacrolimus versus sirolimus based calcineurin inhibitor-free regimen in live

- donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:2531-8.
6. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
  7. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyó J, Legendre Ch, Russ G, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2011;11(8):1633-44.
  8. Martínez-Mier G, Mendez-Lopez MT, Budar-Fernandez LF, Estrada-Oros J, Franco-Abaroa R, George-Micelli E, et al. Living related kidney transplantation without calcineurin inhibitors: initial experience in a Mexican center. *Transplantation* 2006;82(11):1533-6.
  9. Martínez-Mier G, Mendez-Lopez Marco T, Budar-Fernandez LF, Avila-Pardo SF, Zamudio-Morales C. Living related kidney transplantation without calcineurin inhibitors: 3-year results of a randomized prospective trial in a Mexican center. (Poster presented at American Transplant Congress 2009, Boston, MA, USA). *Am J Transplant* 2009;79:s2:500 Abstract 1098.
  10. Levey A, Greene T, Kusek J, Beck Gt MSG. A simplified equation to predict glomerular filtration rate for serum creatinine (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A.

**Gustavo Martínez-Mier<sup>1</sup>,  
Sandro F. Ávila-Pardo<sup>1</sup>,  
Marco T. Méndez-López<sup>2</sup>,  
Luis F. Budar-Fernández<sup>2</sup>,  
Benjamín Franco-Ahumada<sup>1</sup>,  
Felipe González-Velázquez<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Trasplantes. IMSS UMAE 189 ARC. Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz (México); <sup>2</sup> Servicio de Trasplantes. IMSS UMAE 189 ARC. Veracruz (México); <sup>3</sup> Servicio de Investigación. IMSS UMAE 189 ARC. Veracruz (México).

**Correspondencia:** Gustavo Martínez Mier  
Servicio de Trasplantes. IMSS UMAE 189 ARC,  
Hospital Regional de Alta Especialidad de  
Veracruz. Alacio Pérez, 928-314.  
Zaragoza, 91910. México.  
gmtzmier@hotmail.com  
martinez.gustavo@transplantver.com.mx

## C) CASOS CLÍNICOS BREVES

### Infección por virus de la hepatitis C, interferón $\alpha$ y lupus, una curiosa asociación

*Nefrología* 2014;34(4):xx

doi:10.3265/Nefrología.pre2014.Apr.12349

#### Sr. Director:

El lupus inducido por fármacos es un síndrome que comparte características clínicas y analíticas con el lupus eritematoso sistémico idiopático y que aparece tras la exposición a determinados fármacos que inducen la formación de autoanticuerpos.

En el año 1945, Hoffman describió el primer caso de lupus inducido por fármacos, que implicaba al antibiótico sulfadiazina como agente responsable del cuadro. Ocho años más tarde, en 1953, Morrow et al. publicaron un nuevo caso en relación con el uso de hidralazina<sup>1</sup>. Desde entonces, la lista de fármacos relacionados ha ido en aumento y a los agentes clásicos, como la procainamida, la mencionada hidralazina, la isoniazida o la minociclina, se han unido en los últimos años

terapias biológicas como los antifactores de necrosis tumoral (TNF) y los interferones (IFN) (tabla 1)<sup>2,3</sup>.

El mecanismo por el cual se produce este cuadro no ha sido del todo esclarecido; factores inmunogenéticos (determinados alelos HLA) y farmacogenéticos (fenotipo acetilador lento) parecen desempeñar un papel importante en su etiopatogenia<sup>1,4</sup>.

En cuanto a la presentación clínica, los síntomas más frecuentes son fiebre, malestar general, mialgias, artralgias, astitis, *rash* y serositis. A diferencia del lupus idiopático, la afectación renal, hematológica o del sistema nervioso central resulta excepcional<sup>6</sup>. Entre los hallazgos de laboratorio es típica la presencia de autoanticuerpos antihistona. La hipocomplementemia y los anti-DNA de doble cadena, característicos del lupus idiopático, suelen estar ausentes, aunque estos últimos pueden ser positivos en los casos de lupus inducido por anti-TNF o por IFN (tabla 2).

El intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de la administración del

fármaco y la aparición del cuadro es muy variable, en el caso del IFN- $\alpha$  entre dos semanas y siete años, habiéndose descrito algún caso desarrollado dos meses después de su suspensión<sup>7</sup>.

El pronóstico de esta entidad es favorable, de modo que la retirada del fármaco responsable se sigue en la mayoría de los casos de la resolución del cuadro, en un plazo que puede ir de semanas a meses. Hasta entonces, pueden usarse temporalmente para el control de la sintomatología antiinflamatorios no esteroideos (AINE), hidroxcloroquina y corticoides sistémicos en dosis bajas.

#### CASO

Varón de 51 años, con insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis Ig A, en programa de hemodiálisis periódica, hipertenso, exconsumidor de cocaína inhalada y con hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C (VHC), por lo que fue tratado con ribavirina e IFN- $\alpha$  pegilado (180  $\mu$ g semanal) durante 49 semanas, obteniendo una respuesta viral sostenida. A las dos semanas de finalizar dicho tratamiento, consulta por