

## Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

## BIBLIOGRAFÍA

- Burgin M, Hofmann E, Reutter FW, et al. Familial glomerulopathy with giant fibrillar deposits. *Vinchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1980;338:313-26.
- Strøm EH, Benfi G, Krapf R, et al. Glomerulopathy associated with predominant fibronectin deposits: a newly recognized hereditary disease. *Kidney Int.* 1995;48:163-70.
- Cheng G, Wang Z, Yuan W, et al. Fibronectin glomerulopathy in a 88 year-old male with acute kidney injury on chronic kidney disease: a case report and a review of the literature. *Nefrologia.* 2017;37:93-6.
- Deltas C, Pierides A, Voskarides K. Molecular genetics of familial hematuric diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2946-60.
- Ohashi T, Lemmon CA, Erickson HP. Fibronectin conformation and assembly: analysis of fibronectin deletion mutants and fibronectin Gglomerulopathy (GFND) mutants. *Biochemistry.* 2017;56:4584-91.
- Ohtsubo H, Okada T, Nozu K, et al. Identification of mutations in FN1 leading to glomerulopathy with fibronectin deposits. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:1459-67.

- Yong JL, Killingsworth MC, Spicer ST, et al. Fibronectin non-amyloid glomerulopathy. *Int J Clin Exp Pathol.* 2009;210-6.
- Zeng CH, Liu ZH, Zheng CX, et al. Fibronectin glomerulopathy. *J Nephrol Dialy Transplant.* 2007;16:488-93 [Chinese].
- Nadamuni M, Piras R, Mazbar S, et al. Fibronectin glomerulopathy: an unusual cause of adult-onset nephritic syndrome. *Am J kidney.* 2012;60:839-42.
- Otsuka Y, Takeda A, Horike K, et al. A recurrent fibronectin glomerulopathy in a renal transplant patient: a case report. *Clin Transplant.* 2012;26 Suppl. 24:58-63.

Ting Wang\*, Hong Bw

Department of Nephrology, The Third Hospital of Mian Yang (Sichuan Mental Health Center), Mian Yang, Si Chuan, PR, China

\* Corresponding author.

E-mail address: 21917708@qq.com (T. Wang).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.01.004>

0211-6995/© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Nefrología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Carta al Director

# Tratamiento con alirocumab en paciente en diálisis peritoneal con intolerancia a estatinas

## Treatment with alirocumab in a patient on peritoneal dialysis with statin intolerance

Sr. Director:

La intolerancia a las estatinas afecta a un 10-20% de los pacientes que inician tratamiento con estos fármacos<sup>1</sup>. La interrupción del fármaco se debe fundamentalmente a los efectos secundarios musculares asociados al mismo<sup>2</sup>.

En los últimos años, se han realizado estudios con anticuerpos monoclonales inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (iPCSK9)<sup>3</sup>, demostrando ser eficaces a la hora de disminuir los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y una alternativa segura para aquellos pacientes en los que el uso de estatinas está contraindicado.

Además, tanto en el ensayo ODYSSEY<sup>4</sup> (alirocumab) como en el FOURIER<sup>5</sup> (evolucumab) se puso de manifiesto una reducción del infarto no fatal, el ictus isquémico y la hospitalización por angina estable y una disminución del 15% de eventos cardiovasculares sin reducción de la mortalidad. Con todo ello,

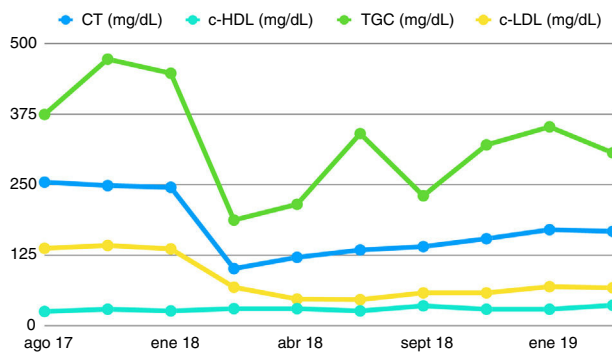
en septiembre de 2015, la comunidad europea autorizó el uso de alirocumab<sup>6</sup> como tratamiento hipolipemiente.

En estos dos ensayos, solamente se incluyeron pacientes con un filtrado glomerular (FG)  $\geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> y  $\geq 20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, respectivamente. Además, en el estudio con alirocumab<sup>7</sup>, se realizó un análisis por subgrupos según su estadio de enfermedad renal crónica (ERC)<sup>8</sup>, observándose una reducción de cifras cLDL similar en ambos grupos, sin modificaciones en la progresión de la enfermedad renal y con buena tolerancia y seguridad del fármaco. En ninguno de los ensayos fueron incluidos pacientes en terapia renal sustitutiva<sup>8</sup>.

Presentamos el caso de un paciente de 58 años con antecedentes personales de hipertensión arterial en tratamiento con 3 fármacos, entre ellos un antagonista del receptor de angiotensina II y un diurético; diabetes mellitus tipo 2 insulino dependiente con afectación micro- y macrovascular; índice de masa corporal de 31,1 kg/m<sup>2</sup>; cardiopatía isquémico-valvular con afectación de la descendente anterior revascularizada y recambio valvular aórtico quirúrgico en 2012, fracción de eyección de ventrículo izquierdo conservada

**Tabla 1 – Perfil lipídico en paciente en DP bajo tratamiento con alirocumab**

	Ago 17	Nov 17	Inicio de tratamiento con alirocumab							
			Ene 18	Feb 18	Abr 18	Jun 18	Sept 18	Dic 18	Ene 19	Mar 19
CT (mg/dL)	255	249	246	102	122	135	141	155	171	168
c-HDL (mg/dL)	26	30	27	31	31	27	36	30	30	37
TGC (mg/dL)	375	473	448	188	216	341	231	321	353	307
c-LDL (mg/dL)	138	143	137	69	48	47	59	59	70	68



**Figura 1 – Evolución del perfil lipídico en paciente en DP bajo tratamiento con alirocumab.**

e isquemia crónica de miembros inferiores por estenosis femoro-poplítea.

El paciente presenta una ERC estadio 5D secundaria a nefropatía diabética, nunca biopsiada. Desde octubre de 2012 en diálisis peritoneal, actualmente en modalidad automática con día húmedo. Volumen total: 15 L. En la analítica presenta un Ktv 1,78 y un aclaramiento total semanal de 67,52. El paciente mantiene una diuresis residual de 700-1.000 mL/día.

Con respecto al tratamiento, en 2004 comenzó tratamiento con estatinas (pravastatina) a dosis de 20 mg/día; por mialgias y elevación de creatina cinasa (CK) se cambió a atorvastatina 20 mg/día presentando igualmente cifras de CK > 900 mg/dL, condicionando la suspensión del tratamiento. Posteriormente, se administraron otros fármacos como ezetimiba, fenofibratos, omacor, sin lograr objetivos de cLDL.

En noviembre de 2017 presentaba un colesterol total (CT) de 249 mg/dL, triglicéridos (TGC) 473 mg/dL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) 30 mg/dL y cifras de cLDL de 143 mg/dL, por lo que se planteó el tratamiento con iPCSK9 para lograr alcanzar niveles objetivo según su perfil cardiovascular (cLDL 70 mg/dL).

No existen estudios que analicen el uso de iPCSK9 en pacientes con ERC estadio 4-5 o en terapia renal sustitutiva, pero en la ficha técnica de alirocumab no está contraindicado el uso de este fármaco, por lo que tras pasar la aprobación del comité responsable, se decidió iniciar tratamiento a dosis de 75 mg cada 2 semanas, manteniendo el tratamiento con ezetimiba.

Desde el inicio del fármaco presentó mejoría en las cifras de CT, alcanzando desde el tercer mes de tratamiento niveles de cLDL objetivo que se mantienen hasta la actualidad, como observamos en la [tabla 1](#) y en la [figura 1](#) del perfil lipídico. Durante este tiempo, como efecto adverso solo se detectó un cuadro pseudogripal, con mialgias y calambres en las primeras administraciones del fármaco, sin clínica posterior ni reacciones adversas añadidas, manteniéndose el tratamiento.

En conclusión, en este paciente en diálisis peritoneal, el tratamiento con alirocumab ha demostrado ser útil y seguro en el descenso de cifras de cLDL, alcanzando los niveles objetivo para su perfil de riesgo cardiovascular y manteniéndose en estas cifras durante el tiempo de seguimiento, sin complicaciones asociadas.

Este caso puede resultar especialmente interesante dado que no existen estudios registrados en la literatura donde se analice la utilización de ese fármaco en pacientes en terapia renal sustitutiva, principalmente porque estos pacientes no son incluidos en los ensayos clínicos<sup>9</sup>. Además, es destacable el hecho de que se mantenga la efectividad del tratamiento para alcanzar los objetivos cLDL sin aparición de efectos secundarios. Sería necesaria la realización de ensayos clínicos controlados y aleatorizados en pacientes con enfermedad renal terminal, FG < 15 mL/min, para poder acumular una casuística mayor con un tiempo de seguimiento más prolongado y valorar si se reproducen los efectos beneficiosos en cuanto a morbilidad cardiovascular sin mayores efectos adversos<sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

- Maningat P, Breslow JL. Needed: Pragmatic clinical trials for statin-intolerant patients. *N Engl J Med*. 2011;365:2250-1, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1112023>.
- Wilson PWF, Polonsky TS, Miedema MD, Khera A, Kosinski AS, Kuvlin JT. Systematic Review for the 2018AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol. *Circulation*. 2019;139:e1144-210, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000626>.
- Burnett JR, Hooper AJ. PCSK9 - A journey to cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*. 2018;379:2161-2, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1813758>.
- Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J*. 2014;168:682-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.028>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al., FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
- Ficha Técnica de Praluent® (alirocumab). [Internet] [consultado 10 Sep 2019]. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003882/WC500194521.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003882/WC500194521.pdf)
- Toth PP, Dwyer JP, Cannon CP, Colhoun HM, Rader DJ, Upadhyay A, et al. Efficacy and safety of lipid lowering by alirocumab in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93:1397-408, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.011>.
- Mafham M, Haynes R. PCSK9 inhibition: ready for prime time in CKD? *Kidney Int*. 2018;93:1267-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2018.01.030>.
- Del Vecchio L, Baragetti I, Locatelli F. New agents to reduce cholesterol levels: implications for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:213-8, <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfz013>.
- Shrestha P, van de Sluis B, Dullaart RPF, van den Born J. Novel aspects of PCSK9 and lipoprotein receptors in renal disease-related dyslipidemia. *Cell Signal*. 2019;55:53-64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.12.001>.

Alba Rivas Oural\*, Elena Astudillo Cortés,  
Jose Joaquín Bande Fernández,  
María del Carmen Rodríguez Suárez  
y María del Carmen Díaz Corte

Departamento de Nefrología, Hospital Universitario Central de  
Asturias, Oviedo, Asturias, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [albarivasoural@gmail.com](mailto:albarivasoural@gmail.com) (A. Rivas Oural).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.04.015>

0211-6995/© 2020 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/>).

## Carta al Director

# Cidofovir intravesical, uso en cistitis hemorrágica por poliomavirus BK tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos: off-label

## Cidofovir intravesical, use in BK poliomavirus associated haemorrhagic cystitis after a transplantation of hematopoietic progenitors: Off-label

Sr. Director:

La cistitis hemorrágica se define como una inflamación de la mucosa vesical que produce un sangrado difuso agudo o subagudo<sup>1</sup>. Es el resultado de la activación inapropiada de citocinas proinflamatorias, que destruyen la mucosa y el corion por apoptosis inflamatoria (piroptosis), lo cual conduce a la apertura de los microvasos a la luz vesical. Las principales causas de la piroptosis vesical son los agentes patógenos bacterianos o virales, las radiaciones ionizantes o la acroleína, un metabolito urinario de la ciclofosfamida y la ifosfamida<sup>2</sup>.

El virus BK es una de las causas más importantes de cistitis hemorrágica de inicio tardío en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas (TCH). La evidencia para el tratamiento de la cistitis hemorrágica asociada al virus BK (BKV-HC) es limitada, siendo el cidofovir una de sus alternativas terapéuticas<sup>3</sup>. Cidofovir es un análogo citidínico que presenta actividad *in vitro* e *in vivo* frente al citomegalovirus humano (CMVH) debido a que suprime su replicación mediante la inhibición selectiva de la síntesis del ADN viral<sup>4</sup>. El uso de este fármaco en BKV-HC sería fuera de ficha técnica.

Se describe el caso de un varón de 53 años sin alergias medicamentosas y con antecedentes personales de dislipemia e hipertensión arterial.

El paciente es diagnosticado en el 2016 de una leucemia mielomonocítica crónica (LMC) y, tras varios ciclos de quimioterapia (MAZE: amsacrina-azacitidina-etopósido; IDA-ARA-C: idarubicina-citarabina), es sometido a un alotrasplante de progenitores hematopoyéticos (ALO-TPH) en mayo de 2018.

Dos meses después el paciente acude al hospital de día de hematología (HDH) para recibir tratamiento con foscarnet

contra el citomegalovirus (CMV), adquirido tras el ALO-TPH, refiriendo durante los últimos días hematuria acompañada de disuria y ardor. Con el presente cuadro se ingresa al paciente y se le diagnostica de cistitis hemorrágica.

Después de varias pruebas para descubrir la etiología de la enfermedad, se detectan copias de poliomavirus BK en orina. Tras estos hallazgos y tras la comunicación con el centro regional de referencia, se propone el uso de cidofovir intravenoso a una dosis día 400 mg/24 h/durante 2 semanas (inducción) y luego cada 15 días hasta la erradicación del virus.

Antes de comenzar el tratamiento con cidofovir se evaluó la función renal (>60 ml/min) y se fijó la fecha del inicio del tratamiento: 03/07/18. Para disminuir la toxicidad renal se administró probenecid conjuntamente con el cidofovir.

Después de la primera dosis de cidofovir se observó un aumento significativo de los niveles de creatinina en sangre (fig. 1), así que la unidad de hematología se puso en contacto con farmacia para encontrar una solución al problema.

Como se ha comentado anteriormente, la principal toxicidad del cidofovir es la nefrotoxicidad, dosis dependiente. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa que no se ha evaluado la seguridad de cidofovir en pacientes en tratamiento con otros agentes que se sabe que son potencialmente nefrotóxicos (por ejemplo: tenofovir, aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, pentamidina intravenosa, adefovir y vancomicina)<sup>4</sup>. En nuestro caso, la nefrotoxicidad del cidofovir se vio potenciada con el uso concomitante del foscarnet, que no podía suprimirse puesto que el paciente continuaba con copias positivas de CMV en plasma.