

A) COMENTARIOS A ARTÍCULOS PUBLICADOS

No hay indicios de diferencias entre no diabéticos y diabéticos en el efecto de la corrección de la anemia en la enfermedad renal crónica

Nefrología 2010;30(2):258-9

Sr. Director:

Aunque los resultados del ensayo TREAT¹, en sentido estricto, se aplican a diabéticos², la comparación entre dianas altas y dianas bajas de hemoglobina afecta a todo tipo de pacientes. El metanálisis de Phrommintikul et al. ha sido hasta ahora la síntesis más completa del efecto en la mortalidad de dianas altas de hemoglobina en la enfermedad renal crónica³. Con un porcentaje de diabéticos de alrededor del 40%, la razón de riesgos de mortalidad de una diana alta de hemoglobina en comparación con una diana baja fue de 1,17, con un intervalo de confianza (IC) del 95% entre 1,01 y 1,35. Al añadir los resultados del ensayo TREAT, con un porcentaje global de diabéticos mayor, de alrededor del 66%, la razón de riesgos de mortalidad se reduce levemente a 1,10, con un IC del 95% comprendido 1,00 y 1,21 (figura 1).

Estos resultados contradicen la hipótesis de que el aumento de mortalidad de las dianas altas se limita a los pacientes diabéticos. El único indicio para explorar dicha hipótesis en posteriores estudios lo encontraríamos si en los ensayos clínicos previos³ las razones de riesgos de muerte de diabéticos hubieran sido mayores que en no diabéticos. Pero nada de las publicaciones de esos ensayos sugiere esto.

No olvidemos la significación de los resultados del metanálisis de todos los ensayos controlados y aleatorizados publicados: la búsqueda de hemoglobinas altas puede aumentar el

riesgo de muerte en una pequeña pero importante medida, que puede ser de hasta un 21%, mientras que la probabilidad de que hemoglobinas altas reduzcan la mortalidad es prácticamente inexistente. A cambio, la mejora en la calidad de vida que generan las hemoglobinas altas es clínicamente insignificante⁴. En ausencia de diferencias entre diabéticos y no diabéticos, esta interpretación debe aplicarse a todos. En términos absolutos, los pacientes diabéticos serán más vulnerables a los efectos nocivos de dianas altas de hemoglobina, pues tienen un riesgo absoluto mayor de muerte, pero no se puede ignorar que los pacientes no diabéticos también tendrán un riesgo añadido de muerte.

Con respecto al ictus, el panorama no es muy distinto: de los tres ensayos publicados antes del TREAT con datos, la razón de riesgos de ictus para una diana

alta fue de 1,53, con un IC del 95% de 0,89 a 2,64; al añadir el TREAT, la razón de riesgos combinada es 1,81, con un IC del 95% de 1,37 a 2,39, sin heterogeneidad estadística entre los ensayos, es decir, sin indicios de que los resultados del TREAT sean distintos al resto (elaboración propia). El riesgo relativo de ictus con dianas altas es mayor que el de muerte.

Estos datos no cuadran con el establecimiento de dianas de hemoglobina superiores en no diabéticos que en diabéticos, como proponen de De Francisco et al.².

1. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de ZD, Eckardt KU et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361(21):2019-32.
2. De Francisco A, Aljama P, Arias M, Fernández E, Górriz JL, López Gómez JM et al. Corrección de la anemia en

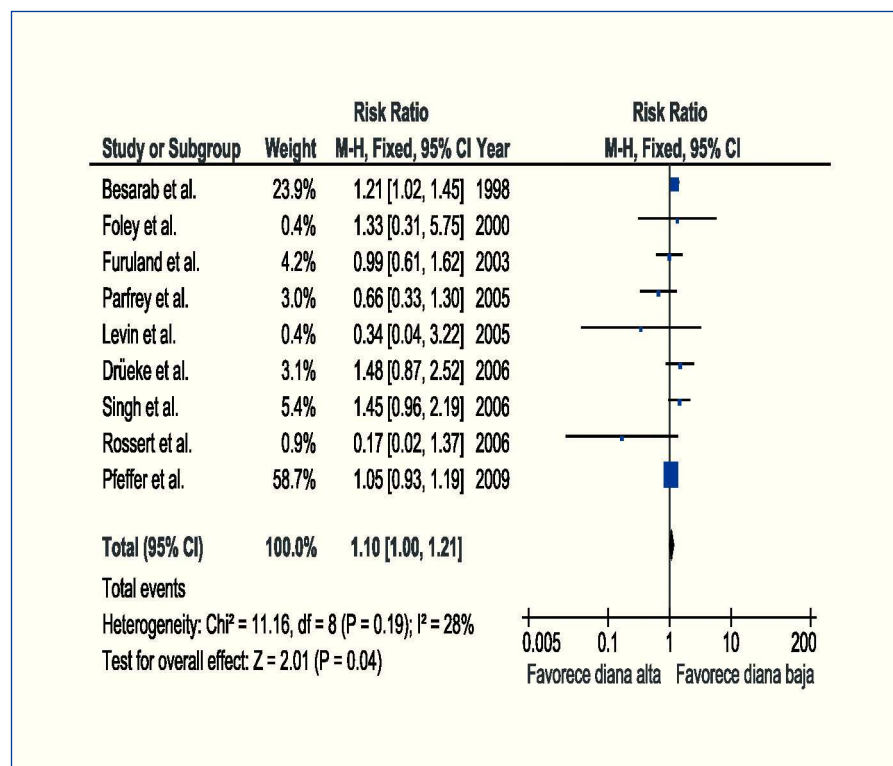


Figura 1. Metanálisis del efecto de dianas altas de hemoglobina sobre la mortalidad en la enfermedad renal crónica.

pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica sin tratamiento sustitutivo: enseñanzas del estudio TREAT. *Nefrologia* 2010;30(1):15-20.

3. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9559):381-8.
4. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169(12):1104-12.

F.J. García López

Unidad de Epidemiología Clínica.
Hospital Universitario Puerta de Hierro.
Majadahonda. Madrid.

Correspondencia:

Francisco Javier García López
Unidad de Epidemiología Clínica.
Hospital Universitario Puerta de Hierro.
Majadahonda. Madrid.
fjgarcia@medynet.com

Pulmonary toxicity associated with sirolimus following kidney transplantation: computed tomography findings

Nefrologia 2010;30(2):259-60

Dear Editor:

We read with great interest the letter by Calle et al.¹ describing the case of a patient who underwent a kidney transplant and developed a pneumonitis caused by sirolimus. They related that there are, until now, only seven cases reported of recovery from pneumonitis caused by sirolimus.

We would like to describe the case of a 27-year-old woman with a two-year history of haemodialysis for end-

stage renal disease underwent a haplo-identical, living kidney, donor transplantation. Following the procedure, she began immunosuppressive therapy with tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid. Her renal function was stable and she was discharged with normal serum creatinine levels.

Two months after beginning immunosuppressive therapy she presented with diarrhoea of unknown aetiology. After recovery from the diarrhoea, the patient was discharged while using mycophenolate sodium and metronidazol. Six months later, she was admitted with another episode of diarrhoea and the tacrolimus was switched to sirolimus.

Ten months after initiation of the sirolimus treatment, the patient was admitted with fever, shortness of breath, and dehydration. Chest X-rays and high-resolution CT of the chest demonstrated bilateral areas of non-homogeneous air space consolidation, mainly in the left upper lobe and lower lobes (figure 1A). Bronchoalveolar lavage revealed hypercellularity with lymphocytosis, and the microbiological evaluation was negative for bacteria, fungi, and viruses. Serological tests for cytomegalovirus were negative. The patient began an empirical, anti-infection treatment with intravenous azithromycin and ciprofloxacin, with no response. The fever persisted with antibiotic treatment and sirolimus was thought to be the cause of the symptoms. When sirolimus was switched to azathioprine symptoms improved within 10 days, and were resolved in 30 days. On the follow-up chest X-ray and high-resolution CT, 30 days after sirolimus discontinuation, the parenchymal abnormalities had improved, with accentuated reduction of the air-space consolidation pattern. There were persisting residual areas of bilateral ground-glass opacities on the high-resolution CT (figure 1B).

Sirolimus (rapamycin) is a potent immunosuppressive drug that has been successfully used in solid organ

transplant recipients as an alternative to calcineurin inhibitor therapy^{2,4}. The most common side effects associated with this drug are dose-dependent hyperlipidemia, and thrombocytopenia. Unlike calcineurin inhibitors, sirolimus does not induce acute or chronic nephrotoxicity. However, in very rare cases, patients treated with sirolimus may exhibit severe pulmonary toxicity^{2,3}.

The symptoms of pulmonary toxicity related to sirolimus are generally non-specific, and may include a dry cough, dyspnea, fatigue, and fever, frequently leading to the initial diagnosis of pulmonary infection⁵. Some reports have described histopathological patterns as a

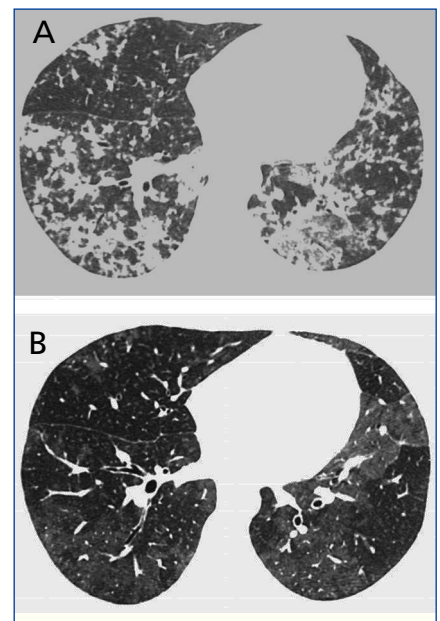


Figure 1. High-resolution CT at the level of the lower lobes (A) (obtained at the time of clinical presentation when respiratory symptoms were evident) demonstrates areas of non-homogeneous air space consolidation in the lower lobes, and mild ground-glass opacities. Follow-up scan (B), taken in the same plain as A, and 30 days after discontinuation of sirolimus, showed a reduction in the air-space consolidation pattern, with bilateral areas of residual ground-glass attenuation. The expiratory scans did not show air trapping.