

- pregnancy. J Nippon Med Sch 2000; 67(4):275-9.
4. Marín R, et al. Hipertensión arterial en el embarazo: estudio 864 casos consecutivos observados durante un período de 24 años. Revista Nefrología 1999;19(4):308-17.
  5. Mancia G, Grassi G, Kjeldsen S. Manual de hipertensión de la European Society of Hipertensión. J & C Ediciones Médicas, S.L., 2009;281-7.
  6. Conde-Agudelo A, Belizán JM, Lede R, Bergel E. Prediction of hypertensive disorders of pregnancy by calcium/creatinine ratio and other laboratory tests. Int J Gynaecol Obstet 1994;47:285-6.
  7. Okawa T, Asano K, Hashimoto T, Fujimori K, Yanagida K, Sato A. Diagnosis and management of primary aldosteronism in pregnancy: case report and review of the literature. Am J Perinatol 2002;19(1):31-6.
  8. Villa Alcázar L. Indicación de la eplerenona en la gestación: no hay experiencia, evitar o sopesar riesgo/beneficio de su uso. Medimecum 2008.
  9. Young WF Jr, Kaplan NM. The adrenal incidentaloma: treatment, unilateral adrenal masses. UpToDate 2010. Available at: <http://www.uptodate.com>.
  10. Kosaka K, Onoda N, Ishikawa T, Iwanaga N, Yamamasu S, Tahara H, et al. Laparoscopic adrenalectomy on a patient with primary aldosteronism during pregnancy. Endocr J 2006;53(4):461-6. Epub 2006 Jul 5.
  11. Zafer Nursal T, Caliskan K, Ertorer E, Parlakgumus A, Moray G. Laparoscopic treatment of primary hyperaldosteronism in a pregnant patient. Can J Surg 2009;52(5):E188-E190. PMID: PMC2769106.

**O. Fikri Benbrahim<sup>1</sup>, R. García Agudo<sup>1</sup>,  
F. Cazalla Cadenas<sup>1</sup>, A. Martínez Calero<sup>1</sup>,  
J. González-Spínola<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Sección de Nefrología. Hospital La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

<sup>2</sup> Servicio de Radiología. Hospital La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

**Correspondencia:** O. Fikri Benbrahim  
Sección de Nefrología.

Hospital La Mancha Centro.

Avenida de La Constitución, 3.

13600 Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

[fikrioussamah@yahoo.fr](mailto:fikrioussamah@yahoo.fr)

## Brote lúpico durante la inducción con ciclofosfamida en la nefropatía lúpica proliferativa difusa

Nefrología 2011;31(2):231-3

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10674

### Sr. Director:

La nefropatía lúpica (NL) tiene un impacto directo en la supervivencia de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES)<sup>1</sup>. Un 20% de pacientes con NL pueden acabar desarrollando una enfermedad renal crónica terminal al cabo de 5-10 años del diagnóstico<sup>2</sup>. Para el tratamiento de la NL se han establecido dos fases: una terapia de inducción y una de mantenimiento<sup>3</sup>. Comunicamos el caso de un paciente renal severa que en pleno tratamiento de inducción de la NL con esteroides y ciclofosfamida sufrió un empeoramiento renal al aparecer un síndrome nefrítico severo.

Hombre de 22 años con antecedentes personales de migrañas, extrasistolia ventricular y fumador. Había sido estudiado en reumatología y hematología por presentar una trombopenia. Sin alergias a medicamentos.

El paciente acudió a urgencias por presentar fiebre de >38 °C de 10 días evolución, junto con astenia y artroalgias.

En la exploración física presentaba buen estado general, estaba consciente y orientado. La presión arterial fue de 120/80 mmHg, temperatura de 38 °C, frecuencia cardíaca de 90 lat/min.

Destacaba un eritema malar bilateral junto con una palidez mucocutánea. Era portador de *piercings* y tatuajes. No tenía ingurgitación yugular ni adenopatías, y el resto de la exploración física fue normal.

La bioquímica (sangre): creatinina 1,3 mg/dl, ácido úrico 7,2 mg/dl, albúmina

1,7 g/dl, proteínas totales 4,2 g/dl, resto normal. En el hemograma se constató un hematocrito del 31,3% y una plaquetopenia de 52.000, con una VSG de 22 mm/primer hora.

En el sistemático de orina hematuria y leucocituria, la cuantificación de proteínas en orina de 24 horas fue de 5,90 g/24 h y el aclaramiento de creatinina fue de 71 ml/min.

En el estudio inmunológico había hipocomplementemia C3 45 mg/dl (VN: 79-152); C4 6 mg/dl (VN: 16-38), las inmunoglobulinas normales, y la proteína C reactiva de 1,23 mg/dl (VN: 0-0,8). El estudio de autoinmunidad ANA + 1/160 (patrón moteado); anti-ADN >400; resto de anticuerpos, negativos. El test de Coombs fue negativo. En el espectro electroforético en sangre se detectaron hipoproteinemia e hipoalbuminemia. El estudio de coagulación fue normal, con positividad de anticardiolipinas IgG e IgM.

En la radiografía de tórax no había hallazgos relevantes. En la ecografía renal se observaron unos riñones de 14,5 cm, hiperecogénicos.

Se estableció el diagnóstico de LES y para valorar la afectación renal se realizó una biopsia renal: 40 glomérulos por plano de corte de los que uno estaba esclerosado. Todos los glomérulos presentaban un aspecto histológico similar, proliferativo difuso y en más del 50% (36 glomérulos) asociaban proliferación extracapilar (semilunas celulares). Se observó también necrosis fibrinoide en algunos glomérulos, asas de alambre y cuerpos hematocinófilos, siendo la inmunofluorescencia positiva: IgG (+++), IgM (+++), IgA (+++) y C3 (+++); en el intersticio no se observaban fibrosis ni atrofia, pero sí un discreto infiltrado linfocitario inespecífico. El índice de actividad fue de 18/24 y de cronicidad 1/12, siendo el diagnóstico definitivo de nefropatía lúpica tipo IV.

Con los hallazgos de la biopsia se indicó tratamiento con 1 g i.v. de 6-metilprednisolona (tres pulsos), seguidos de

prednisona 1 mg/kg/día p.o. y 1 g de ciclofosfamida, siendo dado el paciente de alta y con seguimiento ambulatorio.

Tras el alta hospitalaria (a los 14 días de haber recibido el primer pulso de ciclofosfamida), el paciente acude nuevamente a urgencias refiriendo aparición de artromialgias de 2-3 días de evolución, aparición de edemas en miembros inferiores y edema facial; orinas hemáticas francas (color «coca-cola»), y febrícula; el paciente refería haber cumplido el tratamiento prescrito al alta y no refería otra clínica que indicara infección.

En la exploración física el paciente tenía un regular estado general, estaba consciente y orientado. La presión arterial era de 161/83 mmHg, la temperatura de 36,5 °C y la frecuencia cardíaca de 95 lat/min. Persistía el eritema malar bilateral y seguía con palidez mucocutánea. En el resto de la exploración sólo cabe señalar los edemas en los miembros inferiores hasta la raíz del muslo.

La bioquímica (sangre): creatinina 1,2 mg/dl, albúmina 2,7 g/dl, proteínas totales 4,6 g/dl. En el hemograma había disminuido el hematocrito al 24,4%, persistiendo la plaquetopenia de 51.000 y el resto era normal.

En el nuevo sedimento se comprobaban hematuria macroscópica y cilindros hemáticos.

La cuantificación de proteínas en orina de 24 horas se había incrementado a 31 g.

En el estudio inmunológico se detectó disminución de inmunoglobulina G a 55 mg/dl, con C3 83 mg/dl (VN: 79-152); C4 1,6 mg/dl (VN: 16-38), y proteína C reactiva 0,12 mg/dl. En el estudio de autoinmunidad ANA+ 1/80 (moteado), anti-ADN negativo y crioglobulinas negativas.

En la radiografía de tórax y en la ecografía-Doppler renal no hubo hallazgos patológicos. Los hemocultivos, cultivo de orina y cultivo de líquido articular (rodilla) fueron igualmente negativos.

Dada la presencia de un síndrome nefrítico florido en un paciente con datos de actividad del lupus con los hallazgos del ingreso previo donde se había diagnosticado de una nefropatía lúpica grado IV y habiendo descartado razonablemente trombosis de vena renal, proceso infeccioso e incumplimiento terapéutico, se repitió tratamiento con pulsos de 1 g de 6-metilprednisolona (tres pulsos) seguidos de prednisona a dosis de 1 mg/kg/día y se adelantó el pulso de ciclofosfamida con incremento de la dosis a 1,5 g. En la evolución posterior el paciente ha recibido pulsos de 1,5 g/mensuales de ciclofosfamida (6 meses) y 1,5 g de ciclofosfamida (trimestral, dos ciclos), con esteroides en pauta descendente y posteriormente se ha realizado el tratamiento de mantenimiento con azatioprina.

Con este tratamiento la evolución ha sido favorable, sin nuevos ingresos, con normalización de la función renal (creatinina plasmática 1,1 mg/dl) y proteinuria negativa, aunque persiste una discreta microhematuria, el hemograma y estudio inmunológico se han normalizado.

La ciclofosfamida se considera como el inmunosupresor con mejor resultado en la inducción en las formas graves de NL proliferativa<sup>4</sup>. Tras haber completado el tratamiento de inducción, hasta un 20% de los pacientes con NL pueden no responder adecuadamente al tratamiento inmunosupresor de inducción<sup>5</sup>. En el caso que comunicamos habían pasado menos de 2 semanas desde el tratamiento instaurado para poder considerar al paciente no respondedor. Entre los pacientes que no responden es importante asegurar buen cumplimiento, descartar trombosis vena renal o infecciones<sup>3</sup>. En nuestro caso, el paciente había recibido en el hospital 1 g de ciclofosfamida (junto con pulsos de glucocorticoides i.v. y esteroides orales que el paciente refería no haber abandonado), se descartaron también procesos infecciosos, así como trombosis vena renal y, sin embargo, el paciente había comenzado de nuevo con manifestaciones sistémicas junto con un

agravamiento de las manifestaciones renales con presencia de un síndrome nefrítico florido. Para los casos refractarios se indican diferentes opciones terapéuticas, incluyendo aumentar dosis de glucocorticoides (repetir pulsos de 6-metilprednisolona), repetir el tratamiento de inducción con ciclofosfamida, utilizar inhibidores de la calcineurina, ácido micofenólico, recambios plasmáticos, depleción de linfocitos con rituximab<sup>3</sup>. Recientes metaanálisis consideran la terapia de inducción con micofenolato más eficaz que la ciclofosfamida en la NL grave<sup>6</sup>; sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con precaución debido a las limitaciones<sup>3</sup>: aunque la mayoría de los estudios incluían NL grave también se incluyeron otras formas de NL tipo III y V. Por eso, la ciclofosfamida es el mejor inmunodepresor con mejor resultado en la inducción de la remisión en formas graves de NL<sup>4</sup>. En nuestro caso, dada la severidad del proceso unido a los hallazgos de la biopsia decidimos repetir la pauta establecida inicialmente con pulsos de 1 g i.v. de 6-metilprednisolona y un pulso de ciclofosfamida i.v., en este caso incrementando la dosis a 1,5 g, siendo a partir de ese momento la evolución satisfactoria. Respecto a la dosis de ciclofosfamida, la pauta de oro promovida por el National Institutes of Health (NIH)<sup>7</sup> es de 0,75-1 g/m<sup>2</sup>, mientras que en Euro-Lupus Nephritis Trial<sup>2</sup> la dosis que debe administrarse es de 500 mg cada 15 días: en este caso habíamos administrado 1 g de ciclofosfamida al inicio del tratamiento y en menos de 15 días el paciente presentaba nuevamente datos de actividad sistémica y renal; dada la respuesta favorable posterior tras incrementar el pulso de ciclofosfamida a 1,5 g/mes es posible que este brote lúpico podría haberse debido a la infradosificación inicial de ciclofosfamida.

En conclusión, la dosis administrada de ciclofosfamida es un importante factor a tener en cuenta antes de considerarla ineficaz y/o valorar otros regímenes terapéuticos alternativos: la

infradosificación de ciclofosfamida puede ser una causa en pacientes no respondedores.

1. Cervera R, Khamastha MA, Font J, Sebastián GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:299-308.
2. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, De Ramón Garrido E, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
3. Espinosa Garriga G, Cervera Segura R. Nuevos conceptos en el tratamiento de la nefropatía lúpica. *Rev Clin Esp* 2007; 207:570-2.
4. Burchardi C, Schlöndorff D. Induction therapy for active lupus nephritis: mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:314-5.
5. Mok CC, Ying KY, Ng WL, Lee KW, To CH, Lau CS, et al. Long term outcome of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with cyclophosphamide. *Am J Med* 2006;119:e25-33.
6. Zhu B, Chen N, Lin Y, Ren H, Zhang W, Wang W, et al. Mycophenolate mofetil in induction and maintenance therapy of severe lupus nephritis: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;3(doi:10.1093/ndt/gfm066).
7. Houssiau FA. Cyclophosphamide in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14:53-8.

**M. Heras<sup>1</sup>, A. Saiz<sup>2</sup>, M.J. Fernández-Reyes<sup>1</sup>, R. Sánchez<sup>1</sup>, P. Zurita<sup>3</sup>, C. Urrego<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología.  
Hospital General de Segovia.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica.  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

<sup>3</sup> Servicio de Reumatología.  
Hospital General de Segovia.

**Correspondencia:** M. Heras  
Servicio de Nefrología.  
Hospital General de Segovia.  
manuhebe@hotmail.com

## Mieloma múltiple, hipercalcemia severa, insuficiencia renal aguda y fallo multiorgánico por calcinosis

*Nefrología* 2011;31(2):233-4

doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Nov.10668

### Sr. Director:

La insuficiencia renal en el mieloma múltiple es un hecho frecuente; está presente en un 20-40% de los casos en el momento del diagnóstico, y es un factor de mal pronóstico. El riñón de mieloma y la hipercalcemia son las causas más frecuentes; otros factores que pueden contribuir son la deshidratación, hiperuricemia, fármacos nefrotóxicos y contrastes yodados. Episodios repetidos de hipercalcemia pueden producir depósitos de sales de calcio en los tejidos, especialmente en aquellos con un medio alcalino como son los riñones, los pulmones o la mucosa gástrica. Presentamos el caso de un hombre de 38 años con mieloma múltiple, hipercalcemia severa, insuficiencia renal aguda, calcinosis metastásica y fallo multiorgánico.

Hombre de 38 años, sin antecedentes patológicos, fumador de 40 cigarrillos/día, con hábito enólico, que acude a urgencias por cuadro de polimialgias generalizadas, nicturia y edematización de tobillos de una semana de evolución; en las últimas 48 horas había consumido paracetamol cada 8 horas.

En la exploración física destaca palidez mucocutánea. Presión arterial 120/70, temperatura 37,4. Auscultación cardiorrespiratoria y palpación del abdomen sin hallazgos. Miembros inferiores sin edemas.

Las pruebas del laboratorio muestran creatinina de 9,8 mg/dl, urea de 198 mg/dl, hemoglobina de 9,8 g/l, potasio 4,7 meq/l, sodio 134 meq/l, hemoglobina 9,6 mg/dl, hematocrito 27%, leucocitos 15.900 con 71% de neutrófilos, plaquetas 135.000, CPK 4,62 U/l, cal-

cio 15 mg/dl, calcio iónico 7,71 mg/dl. Sedimento: proteinuria de 300 mg/dl, hematíes 5-10/campo, leucocitos 0-5/campo. En la ecografía renal los riñones son de tamaño normal, sin hidronefrosis, con aumento de la ecogenicidad. La radiografía de tórax es normal. Se orienta como insuficiencia renal aguda con hipercalcemia severa, se inicia hemodiálisis diaria con calcio bajo en el baño y calcitonina subcutánea. Al tercer día del ingreso el paciente desarrolla insuficiencia respiratoria aguda y deterioro neurológico, por lo que fue trasladado a la UCI, con la sospecha de hipercalcemia tumoral se solicita TC torácica y craneal y proteinograma. En la TC se objetiva ocupación alveolar bilateral, hematoma subdural frontotemporo-parietal derecho con herniación subfalcina y transtentorial. Se evacua quirúrgicamente el hematoma falleciendo a las 8 horas postintervención. En el proteinograma destaca componente monoclonal IgG kappa. Se solicita la autopsia con el diagnóstico de mieloma múltiple kappa con afectación de médula ósea y calcificación metastásica predominantemente en riñones, estómago, pulmones, hígado y vasos, hemorragia pulmonar con distrés respiratorio.

En el mieloma múltiple la hipercalcemia se produce por aumento de la resorción ósea por activación de los osteoclastos debido sobre todo a una hiperactividad del receptor RANK/RANK-L. El fallo renal se produce por lesión en el epitelio tubular renal que altera la capacidad de concentrar la orina y en ocasiones causa necrosis de las células epiteliales y obstrucción de los túbulos, pudiéndose producir estasis y depósitos de calcio en el riñón. El tratamiento debe instaurarse rápidamente con hidratación y terapia antimieloma, incluyendo los esteroides. La calcitonina inhibe la resorción ósea sin el riesgo de nefrotoxicidad, pero su efecto hipocalcemiante es modesto y transitorio. Los bifosfonatos son potentes inhibidores de los osteoclastos, son muy efectivos en la hipercalcemia severa, pero presentan el riesgo de toxicidad renal e hipocalcemia; los más utilizados son el pamidronato y el ácido zoledrónico, este último no se recomienda cuando