

especialmente no más de 12 mEq/24 horas. Este mecanismo explicaría por qué la curva enzimática muestra un pico tardío (48-72 horas del inicio de la hiponatremia). En nuestra enferma el pico enzimático es de 18.000 U/l al del tercer día del inicio de la hiponatremia, pero sólo 24 horas después de una corrección rápida de Na de 18mEq en únicamente ocho horas.

En resumen, consideramos la hiponatremia, y la corrección demasiado rápida de ésta, como causa frecuente de rabdomiólisis que puede pasar desapercibida. Conocida la gravedad de las complicaciones de la rabdomiólisis, fundamentalmente en relación con el FRA, es necesario prever dicha eventualidad y tratarla de forma adecuada y precoz. En nuestro caso no hubo complicaciones añadidas, posiblemente por haber mantenido durante toda la evolución una diuresis abundante.

1. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Inter Emerg Med* 2007;2:210-8.
2. Huerta-Alardín AL, Varón J, Marik PE. Bench-to-bedside review: rhabdomyolysis-an overview for clinicians. *Crit Care* 2005;9:158-69.
3. Allison R, Bedsole L. Other medical causes of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci* 2003;326:79-88.
4. Khan FY. Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med* 2009;67:272-83.
5. Ting JY. Rhabdomyolysis and polydipsic hyponatraemia. *Emerg Med J* 2001;18:520.
6. Zaidi AN. Rhabdomyolysis after correction of hyponatremia in psychogenic polydipsia possibly complicated by ziprasidone. *Ann Pharmacother* 2005;39:1726-31.
7. Gutiérrez I, Obón B, Villanueva B, Montoiro R, Moragrega B. Rabdomiólisis de origen multifactorial en paciente con intoxicación acuosa. *Rev Toxicol* 2006;23:154-5.
8. Korzets A, Ori Y, Floro S, Ish-Tov E, Chagnac A, Weinstein T, et al. Severe hyponatremia after water intoxication: a potential cause of rhabdomyolysis. *Am J Med Sci* 1996;312(2):92-4.

9. Fernández MT, Alcalá-Zamora J, Zabaleta JP, Hurtado J. Rabdomiólisis secundaria a hiponatremia en la polidipsia psicógena. *Med Clin (Barc)* 2001;117(13):519.
10. Defournel C, Guillaume C, Allaouchiche B. Rhabdomyolyse compliquant une hyponatrémie sévère. *An Fr Anesth Réanim* 2006;25:214
11. Lev R, Clark RF. Neuroleptic malignant syndrome presenting without fever: Case report and review of the literature. *J Emerg Med* 1994;12:49-55.
12. Gurrera RJ. Is neuroleptic malignant syndrome a neurogenic form of malignant hyperthermia? *Clin Neuroph.* 2002;25:183-193.
13. Velasco MV, Runkle I. Aspectos actuales del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética/síndrome de antidiuresis inadecuada. *Endocrinol Nutr* 2010;57(Supl. 2):22-29.
14. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event reports on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother* 2002;36:288-95.

P. Lara Aguayo, C. de la Fuente Martos, E. Morán Fernández, F. Soriano Rodríguez, M. Rojas Amezcua, E. Aguilar Alonso

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Infanta Margarita. Cabra, Córdoba.

Correspondencia: Pedro Lara Aguayo

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Infanta Margarita, Apdo. Correos 15. 14940 Cabra. Córdoba. med030988@gmail.com

Tratamiento con rituximab en la granulomatosis de Wegener refractaria a la terapia convencional

Nefrología 2011;31(4):502-4
doi:10.3265/Nefrología.pre2011.May.10772

Sr. Director:

El pronóstico de la granulomatosis de Wegener (GW) ha mejorado con las terapias actuales, pero aún existe un grupo de pacientes refractarios al tratamiento. Describimos un caso de GW refractaria que con plasmaféresis y ritu-

ximab alcanzó la remisión, pero posteriormente el paciente desarrolló un adenocarcinoma de colon.

Los agentes inmunosupresores son fármacos eficaces, pero no están exentos de efectos secundarios graves, como las infecciones y las neoplasias. Nuestro paciente recibió diferentes tratamientos inmunosupresores, entre ellos rituximab, que es considerado un fármaco eficaz, pero su perfil de seguridad a largo plazo se desconoce. Es importante el seguimiento clínico de estos pacientes que reciben múltiples tratamientos inmunosupresores por su alto riesgo de desarrollar enfermedades malignas.

Presentamos el caso de un hombre de 42 años, diagnosticado de GW en el año 2004 mediante biopsia renal. Se inició tratamiento de inducción con bolos de 6-metilprednisolona (500 mg) i.v. durante tres días consecutivos seguido de prednisona oral (1 mg/kg/día) y ciclofosfamida oral a dosis de 100 mg/día (1,5 mg/kg/día). Después de tres meses de tratamiento, el paciente alcanzó la remisión clínica, con negativización de los ANCA-PR3. Durante la fase de mantenimiento, se sustituyó ciclofosfamida por micofenolato mofetil (720 mg/12 h). En 2007, el paciente sufrió una recaída de su enfermedad. Se reinició el tratamiento con ciclofosfamida en bolos intravenosos a dosis de 850 mg (10 mg/kg), junto con prednisona oral (1 mg/kg/día). Las manifestaciones clínicas remitieron y los ANCA-PR3 se negativizaron tras dos meses de tratamiento, pero en enero de 2008 el paciente ingresó por una segunda recaída con hemoptisis e insuficiencia renal. Se administró 1 g de ciclofosfamida intravenosa cada tres semanas junto con prednisona oral (1 mg/kg/día). El paciente continuaba con clínica respiratoria y renal a pesar de haber recibido una dosis acumulada de ciclofosfamida de 16 g y altas dosis de corticoides, por lo que fue diagnosticado de GW refractaria. Se realizó una segunda biopsia renal, que mostró la persistencia de glomerulonefritis necrosante pauci-inmune con reacción extracapilar en el 7% de los glomerulos, fibrosis intersticial-

atrofia tubular moderada y glomeruloesclerosis en el 50% del total de glomérulos. Dada la clínica respiratoria de hemoptisis (figura 1), se iniciaron recambios plasmáticos a días alternos durante 15 días y prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día. Tras finalizar los recambios plasmáticos, se administró rituximab (375 mg/m² a la semana), durante cuatro semanas. Se monitorizó el tratamiento con rituximab determinando linfocitos B en sangre periférica a través de CD19, niveles de inmunoglobulinas y título de ANCA-PR3 (tabla 1). Los síntomas respiratorios mejoraron y la función renal se estabilizó (creatinina de 3,6 mg/dl). Todos los marcadores de inflamación disminuyeron, los ANCA-PR3 se negativizaron y no se detectaron linfocitos B en sangre periférica. Como tratamiento de mantenimiento se inició micofenolato mofetil junto con dosis bajas de prednisona. En noviembre de 2008 fue ingresado nuevamente por rectorragia anemizante e insuficiencia renal crónica progresiva sin signos de actividad de vasculitis (ANCA-PR3 negativos); fue diagnosticado de adenocarcinoma de recto y requirió el inicio de la hemodiálisis.

Diez meses después, el paciente permanece en hemodiálisis, sin signos de actividad de vasculitis, ANCA-PR3 negativos y determinación de CD19 en sangre periférica del 0%.

El tratamiento con ciclofosfamida y corticoides ha mejorado el pronóstico de las vasculitis, consiguiendo la remisión entre el 70-90% de los casos¹. A pesar de ello, un 10% de los pacientes no consigue alcanzar la remisión o presentan frecuentes recaídas y son considerados pacientes refractarios al tratamiento². Se han descrito múltiples tratamientos alternativos para los casos de GW refractaria como: infliximab, etanercept, 15-deoxyspergualina, leflunomida, sueros antilinfocitarios y rituximab; por desgracia no hay suficientes estudios que indiquen cuál es la mejor terapia alternativa³.

Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el antígeno CD20 que

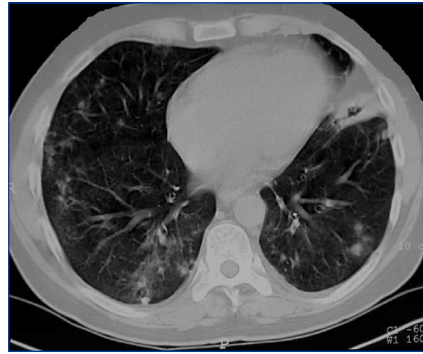


Figura 1. Tomografía computarizada torácica en la que se aprecia una hemorragia pulmonar.

se expresa en la superficie del linfocito B; su unión conduce a la eliminación del linfocito B, así como a la inhibición en la síntesis de autoanticuerpos⁴. Actualmente hay varios estudios sobre su eficacia en algunas enfermedades autoinmunes y se ha descrito también el uso en series de pacientes con vasculitis ANCA positivas refractaria al tratamiento, en los que se han observado tasas de remisión completa del 75%⁵. En la mayoría de las series de casos de vasculitis refractaria en las que se usó rituximab, se utilizó de forma concomitante con esteroides u otros inmunosupresores. Los pacientes consiguieron la remisión clínica en un tiempo medio de dos-seis meses y en la mayoría de los casos la remisión se consiguió junto con una depleción de linfocitos B en sangre peri-

férica y una disminución significativa de los títulos de ANCA. La recuperación de los linfocitos B en sangre periférica suele ocurrir entre los nueve y los 11 meses de media y éste es un factor de riesgo en la aparición de recaídas después de un primer ciclo de rituximab. Se ha descrito que el uso de dosis repetidas de rituximab, tanto de forma preventiva cuando existe una recuperación de los linfocitos B, como en los casos de nuevas recaídas, consigue también tasas elevadas de remisión⁶. Muchos de los trabajos sobre el tratamiento con rituximab lo consideran un fármaco seguro y eficaz. Los efectos secundarios más comunes son los relacionados con la infusión del fármaco. Entre otros efectos menos comunes se incluyen el desarrollo de neutropenia, infecciones, leucoencefalopatía multifocal progresiva, reactivación de hepatitis, perforación intestinal y neumonitis intersticial, pero hay pocos datos que lo relacionen con el desarrollo de neoplasias⁷. Es difícil poder obtener conclusiones sobre la seguridad de rituximab en el tratamiento de las vasculitis, ya que los trabajos publicados son de reducido tamaño. Recientemente se ha publicado un estudio que compara rituximab frente a ciclofosfamida en fase de inducción en pacientes con vasculitis ANCA positiva; en él se observaron seis casos de neoplasia de órgano sólido en el grupo de tratamiento con ritu-

Tabla 1. Evolución de los parámetros bioquímicos en el tiempo

Mes/año	CD19 (céls./µl)	Creatinina (mg/dl)	PR3-ANCA (U/dl)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	Ig M (mg/dl)
Abril/2004	ND	3,4	35	ND	ND	ND
Julio/2004	ND	1,2	2	ND	ND	ND
Agosto/2007	ND	2,4	40	ND	ND	ND
Octubre/2007	ND	2,5	3	ND	ND	ND
Enero/2008	47,8	3,5	78	1.150	279	82
Febrero/2008	12,3	3,8	11	155	66	14,5
Marzo/2008	14,65	3,6	3,8	302	135	31
Abril/2008	0	4,2	4,3	ND	ND	ND
Septiembre/2008	0	6,4	3,5	631	233	66
Noviembre/2008	0	13	2	607	218	57

ND: no disponible.

ximab (dos casos de neoplasia de colon), lo que representó un 5% respecto a un caso en el grupo control⁸.

Nuestro paciente no tenía antecedentes familiares ni personales de enfermedad maligna, pero desarrolló un adenocarcinoma de colon. Está descrito el riesgo de desarrollar neoplasias en aquellos pacientes que han acumulado dosis altas de ciclofosfamida⁹. Nuestro paciente recibió dosis elevadas de ciclofosfamida, pero no podemos confirmar que la neoplasia de colon esté únicamente relacionada con este tratamiento. Sugerimos que rituximab pudo haber favorecido la aparición del adenocarcinoma de colon. Creemos que es importante el seguimiento clínico de los pacientes que reciben múltiples tratamientos inmunosupresores por su riesgo de desarrollar enfermedades malignas.

1. De Groot K, Harper L, Jayne D, Flores Suárez LF, Gregorini G. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann Intern Med* 2009;150:670-80.
2. Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18(1):25-32.
3. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *JAMA* 2007;298:655-69.
4. Maloney DG, Smith B, Rose A. Rituximab: mechanism of action and resistance. *Semin Oncol* 2002;29(Suppl 2):2-9.
5. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KG, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):2156-68.
6. Ferraro AJ, Smith S, Neil D. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy, B cells are present in new pathological lesions despite persistent «depletion» of peripheral blood. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3030-2.
7. Ram R, Ben-Bassat I, Shpilberg O, Polliack A, Raanani P. The late adverse events of rituximab therapy-rare but there. *Leukemia and Lymphoma* 2009;50(7):1083-95.
8. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
9. Faurischou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Loft AG, Thomsen BS, Tvede N, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008;35:1.

**A. Sánchez-Escuredo¹, R. Núñez²,
M. Ibernón¹, E. Martínez³, D. López⁴,
M. Navarro¹, J. Bonet¹, J. Ara¹, R. Romero¹**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

² Servicio de Medicina Interna. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

³ Servicio de Inmunología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

⁴ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

Correspondencia: Ana Sánchez Escuredo
Servicio de Nefrología. Hospital Germans Trias i Pujol. Carretera del Canyet, s/n.
08916 Badalona, Barcelona.
asanchezescuredo@gmail.com
