

pond to intravenous (IV) cyclophosphamide (CPM) induction treatment at 1 g but to respond to increased CPM dose to 1.5 g. Reading the case report, we wondered whether CPM certainly induced the lupus flare or other mechanisms were involved in the pathogenesis. They speculated that the lupus flare might have been due to the initial underdosing of cyclophosphamide. This explanation is plausible, but we would like to say that lupus flares can occur during or after stopping CPM treatment, suggesting the possible pathomechanisms of lupus flare.

In the immunological test after the first treatment of IV CPM, the patient had increased C3 level, but C4 was decreased. According to a previous study by Ho, et al.<sup>2</sup>, a decrease in C4 was associated with a concurrent increase in renal disease activity ( $p = 0.02$ ). A decrease in C4 was especially associated with concurrent decreases in the hematocrit levels ( $p = 0.009$ ), and previous increases in C3 were also associated with a higher frequency of decrease in platelet counts ( $p = 0.02$ ). These data show that the renal and hematologic systemic lupus erythematosus (SLE) activity and flares are strongly associated with decreased C4.

Recently, Finke, et al.<sup>3</sup> demonstrated that complement C4-deficient mice result in elevated intravascular levels of apoptotic DNA, targeted to the splenic marginal zone where it accumulates and induces type I interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ). Type I IFN- $\gamma$  is important for the initiation and potentiation of SLE activity and correlated with the renal disease and the presence of cutaneous manifestations<sup>4</sup>.

Therefore, we suggest that CPM is not an inducer but an inhibitor of lupus flare, and decreases in C4 and increased type I IFN- $\gamma$  might play the central role in the development of lupus activity and flares. However, further studies are necessary to elucidate the exact molecular roles of complement deficiency and elevated levels of IFN- $\gamma$ . The potential therapeutic antibodies directed to either type I IFN- $\gamma$  or IFN  $\alpha$  chain of the receptor 1 (IFNAR1)/IFNAR2 should also be further evaluated in the future.

1. Heras M, Saiz A, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Zurita P, Urrego C. Cyclophosphamide-induced lupus flare in diffuse proliferative lupus nephropathy. *Nefrologia* 2011;22;31.
2. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2350-7.
3. Finke D, Randers K, Hoerster R, Hennig H, Zawatzky R, Marion T, et al. Elevated levels of endogenous apoptotic DNA and IFN-alpha in complement C4-deficient mice: implications for induction of systemic lupus erythematosus. *Eur J Immunol* 2007;37:1702-9.
4. Dall'era MC, Cardarelli PM, Preston BT, Witte A, Davis JC Jr. Type I interferon correlates with serological and clinical manifestations of SLE. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1692-7.

**S.J. Park<sup>1</sup>, J.H. Kim<sup>2</sup>, T.S. Ha<sup>3</sup>, J.I. Shin<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Pediatrics Department.  
Ajou University School of Medicine.  
Suwon (Republic of Korea).

<sup>2</sup> Pediatrics Department.  
Yonsei University College of Medicine.  
Seoul (Republic of Korea).

<sup>3</sup> Pediatrics Department.  
Chungbuk National University College  
of Medicine. Cheongju (Republic of Korea).

**Correspondence:** J.I. Shin

Pediatrics Department.  
Yonsei University College of Medicine.  
120-752, Seoul. Republic of Korea.  
shinj@yuhs.ac

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

*Nefrologia* 2011;31(5):609-10

doi:10.3265/Nefrologia.pre2011.Jul.11029

### Sr. Director:

En relación con nuestra carta científica «Brote lúpico durante la inducción con

ciclofosfamida en la nefropatía lúpica proliferativa difusa»<sup>1</sup>, nos gustaría agradecer la aportación realizada por Park, et al., con la sugerencia de los posibles mecanismos inmunológicos involucrados en la aparición de una recaída lúpica. Sin embargo, nos gustaría aclarar que, a pesar de que en su carta se preguntan si realmente la ciclofosfamida induce la recaída o son otros mecanismos moleculares los involucrados, nos gustaría aclarar que el título que apareció en la versión inglesa (*cyclophosphamide-induced lupus flare*) puede inducir al error de que en nuestro caso estamos considerando que el tratamiento con ciclofosfamida indujo la recaída y, sin embargo, es justo lo contrario lo que queríamos comunicar. De hecho, como reflejábamos en la «Discusión», el tratamiento con ciclofosfamida es el mejor inmunosupresor y con mejor resultado en la inducción de remisión en las formas graves de nefropatía lúpica (NL)<sup>2</sup>. Como apuntan en su carta Park, et al., la recaída lúpica puede ocurrir durante o después del tratamiento con ciclofosfamida. En el caso que nosotros comunicábamos, fue durante el período de inducción con ciclofosfamida (en menos de 15 días, tras la primera dosis de ciclofosfamida se comprobó la recaída). Por esta razón, tras haber descartado diversas causas (trombosis de vena renal, infección etc.), adelantar el tratamiento con otra dosis más de ciclofosfamida (la segunda dosis de 1,5 g) fue lo que permitió la mejoría clínica y analítica del paciente y, por tanto, una remisión, sin haber presentado nuevas recaídas hasta el momento actual. Con el caso que presentábamos nos gustaría hacer hincapié en la importancia de la dosis de ciclofosfamida administrada (con la pauta Euro-Lupus Nephritis Trial de 500 mg cada 15 días<sup>3</sup>, en este paciente posiblemente la recaída habría sido más precoz, puesto que con 1 g de ciclofosfamida de la primera dosis en menos de 15 días presentó la recaída). Por ello, antes de considerar el tratamiento con ciclofosfamida ineficaz, es importante haber tenido en cuenta la dosis administrada. Por último, debemos señalar que en ningún momento nos planteamos que la ciclofosfamida hubiera sido la inductora de la

recaída lúpica. Por un error en la traducción a la versión inglesa el título debería haber sido: *Flare lupic during induction with cyclophosphamide therapy in diffuse proliferative lupus nephropathy*.

1. Heras M, Saiz A, Fernández-Reyes MJ, Sánchez R, Zurita P, Urrego C. Brote lúpico durante la inducción con ciclofosfamida en la nefropatía lúpica proliferativa difusa. *Nefrología* 2011;31(2):231-3.

2. Burchadi C, Schlöndorff D. Induction therapy for active lupus nephritis: mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:314-5.
3. 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. 40002 Segovia.

manuhebe@hotmail.com

mherasb@saludcastillayleon.es

## B) COMUNICACIONES BREVES DE INVESTIGACIÓN O EXPERIENCIAS CLÍNICAS

### Acidosis láctica grave por metformina: utilidad de la medición de niveles y terapia con hemodiálisis de alto flujo

*Nefrología* 2011;31(5):610-1

doi:10.3265/Nefrología.pre2011.Jul.10899

#### Sr. Director:

La acidosis láctica en pacientes con diabetes mellitus tratados con metformina es una complicación muy rara con una elevada tasa de mortalidad y que suele estar asociada con alguna situación subyacente que por sí sola podría ocasionar este trastorno hidroelectrolítico tan grave. La metformina es un antidiabético oral ampliamente utilizado que se elimina por secreción activa tubular renal, y que se acumula en los pacientes con insuficiencia renal<sup>1</sup>. Clínicamente, la acidosis láctica asociada a metformina (ALAM) se caracteriza por un inicio brusco acompañado de hiperventilación, dolor abdominal, somnolencia y coma. Los datos de laboratorio anormales indicadores de la ALAM son el anión GAP elevado, exceso de base en la gasometría arterial y la medición de los niveles plasmáticos de lactato (valor pronóstico) y de metformina. La monitorización de los niveles de lactato y de metformina es una medida muy útil para valorar la evolución y las posibles modificaciones en el tratamiento que debe realizarse. El tratamiento de la

ALAM es controvertido; el empleo de bicarbonato es habitual, aunque no existe evidencia científica de que se asocie a un mejor pronóstico. La escasa unión de la metformina a las proteínas plasmáticas permite emplear las técnicas de hemodiálisis con soluciones de bicarbonato en su sobredosificación. Esta técnica ha demostrado ser eficaz en la eliminación de la metformina plasmática y permite, además, la corrección de la acidosis<sup>2,3</sup>. La diálisis parece contribuir de forma significativa en el tratamiento de esta grave patología y en la mejora en los resultados en los casos en los que la ALAM se asocia con insuficiencia renal aguda<sup>4</sup>. Si comparamos la ALAM con la acidosis láctica grave de otro origen, el pronóstico de la ALAM es significativamente mejor. Su diagnóstico debe ser considerado en todos aquellos pacientes tratados con metformina que presenten acidosis láctica<sup>5</sup>.

Mujer de 81 años con hipertensión arterial, dislipemia, diabetes tipo 2 y miocardiopatía dilatada (fracción de eyección [FE] del 30%). Tratamiento habitual: telmisartán, torasemida, metformina a dosis de 850 mg/8 horas, atorvastatina, carvedilol y omeprazol. Acude a urgencias por diarrea mucosanguinolenta y vómitos de una semana de evolución acompañados de oligoanuria en las últimas 24 horas.

Exploración física: presión arterial, 120/70 mmHg, frecuencia cardíaca (FC) de 95 lpm, temperatura (T<sup>o</sup>), 36 °C.

Neurológicamente: Glasgow 12, desorientación temporoespacial y bradipsiquia, sin signos de focalidad. Tonos cardíacos rítmicos sin soplos, crepitantes hasta campos medios y nada que señalar en abdomen y miembros inferiores.

Análítica: hemoglobina 11,7 g/dl, leucocitos 18.030 (78,9% neutrófilos), plaquetas 307.000, glucosa 68 mg/dl, urea 133 mg/dl, creatinina 6,89 mg/dl, sodio 134 mEq/l, potasio 4,4 mEq/l, pH 6,89, pCO<sub>2</sub>: 29 mmHg, bicarbonato 6,9 mmol/l, calcio iónico 3,85 mg/dl, anión *gap* 28. Coagulación normal. Orina: pH 6, creatinina 71 mg/dl, proteinuria 400 mg/dl, 100 hematíes/campo, 60 leucocitos/campo, cuerpos cetónicos positivos y drogas negativas (benzodiazepinas, barbitúricos). Ecografía abdominal normal con riñones simétricos de 12 cm, con buena delimitación corticomedular.

Electrocardiograma: bloqueo cardíaco de rama izquierda del haz de His (BCRIHH) a 93 lpm. Radiografía de tórax: cardiomegalia y tomografía computarizada (TC) craneal normal. Fue diagnosticada de insuficiencia renal crónica estadio 2 secundaria a nefropatía diabético-hipertensiva, reagudizada prerrenal en fase de necrosis tubular y acidosis metabólica láctica anión *gap* elevado. Se inicia tratamiento replectivo con suero salino fisiológico (SSF) al 0,9% más suero glucosado al 5%, diuréticos de asa y bicarbonato sódico 1M, a pesar de lo cual continúa en anuria y sigue deteriorándose la función cogniti-