

Factores clásicos de contagio, como el material contaminado por la reutilización o las transfusiones sanguíneas, han sido sustituidos en algunos países por la adición a drogas por vía parenteral o la transmisión sexual<sup>4,5</sup>. No cabe duda de que la prevención es la medida de control más adecuada y de menor coste en estos pacientes.

El tratamiento de la infección crónica por el VHC antes del trasplante renal no figura a día de hoy como un criterio imprescindible para la inclusión del paciente VHC-positivo en lista de espera de trasplante renal, aunque los riesgos de la hepatitis C crónica en el postrasplante y la dificultad para el tratamiento en esta fase de la enfermedad renal crónica han sido constatados<sup>6-11</sup>.

La superioridad del interferón pegilado sobre el interferón convencional ha sido demostrada en ensayos clínicos, así como la superioridad de la asociación de interferón y ribavirina, aunque las diferencias son pequeñas. La suma de ribavirina a interferón pegilado, que precisa de un seguimiento estrecho en hemodiálisis por la gravedad de los efectos secundarios, ha aumentado la tasa de respuesta viral sostenida, aunque sigue siendo inferior a la de la población sin enfermedad renal crónica<sup>12</sup>. Este hecho, junto a la dificultad de tratamiento de los pacientes con enfermedad renal crónica estadios 4 y 5 en prediálisis, destaca la importancia de combatir la infección en fases tempranas de la enfermedad renal.

La biopsia hepática transyugular disminuye los riesgos hemorrágicos asociados a este procedimiento y al paciente renal, aunque hay poca experiencia descrita en la literatura<sup>13,14</sup>. Esta técnica permite además la medición del gradiente de presión venoso hepático, que aporta información diagnóstica y pronóstica.

Son necesarios estudios que determinen si la asociación de inhibidores de la proteasa (telaprevir, boceprevir) a interferón y ribavirina es segura en pacientes renales y puede aumentar las tasas de respuesta viral.

1. Aoufi Rabih S, García Agudo R. Manejo de la infección por el VHC en la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31(3):260-7.
2. Fissell RB, Bragg-Gresaham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, et al. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int* 2004;65(6):2335-42.
3. Sivapalasingam S, Malak SF, Sullivan JF, Lorch J, Sepkowitz KA. High prevalence of hepatitis C infection among patients receiving hemodialysis at an urban dialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23(6):319-24.
4. Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, Schrader H, Fölsch UR, Schmidt WE; PHV Study Group. Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: a multicentre study in 2796 patients. *Gut* 2002;51(3):429-33.
5. Huraib S, Al-Rashed R, Aldrees A, Aljefry M, Arif M, Al-Faleh FA. High prevalence of and risk factors for hepatitis C in haemodialysis patients in Saudi Arabia: a need for new dialysis strategies. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(4):470-4.
6. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, Kyo M, Fukunishi T, Kokado Y, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998;66(4):471-6.
7. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal replacement therapy, and outcome after kidney transplantation. *Transplantation* 2004;78(5):745-50.
8. Gentil MA, Rocha JL, Rodríguez-Algarra G, Pereira P, López R, Bernal G, et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(10):2455-60.
9. Gheith OA, Saad MA, Hassan AA, A-Eldeeb S, Agroudy AE, Esaza H, et al. Hepatic dysfunction in kidney transplant recipients: prevalence and impact on graft and patient survival. *Clin Exp Nephrol* 2007;11(4):309-15.
10. Kamar N, Ribes D, Izopet J, Rostaing L. Treatment of hepatitis C virus infection (HCV) after renal transplantation: implications for HCV positive dialysis patients awaiting a kidney transplant. *Transplantation* 2006;82(7):853-6.
11. Toth CM, Pascual M, Chung RT, Graeme-Cook F, Dienstag JL, Bhan AK, et al. Hepatitis C virus-associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation: response to interferon-alpha therapy. *Transplantation* 1998;66(9):1254-8.
12. Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Combined antiviral therapy of hepatitis C virus in dialysis patients: meta-analysis of clinical trials. *J Viral Hepat* 2010. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01405.x. [Epub ahead of print]
13. De Paula Farra K, Carmo RA, De Figueiredo Antunes CM, Serufo JC, Nobre Júnior VA. Hepatitis C, HCV genotypes and hepatic siderosis in patients with chronic renal failure on haemodialysis in Brazil. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2027-31.
14. García Agudo R, Aoufi Rabih S, Pérez Roldán F, Guzmán Ames F, González Carro P, Ruiz Carrillo F, Cuesta Domínguez R. El gradiente de presión venoso hepático y la biopsia hepática transyugular en la evaluación de los pacientes con insuficiencia renal y hepatopatía crónica. *Nefrología* 2011; 31(4):490-2.

---

### R. García Agudo<sup>1</sup>, S. Aoufi Rabih<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

<sup>2</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario La Mancha-Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real.

### Correspondencia: R. García Agudo

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario La Mancha-Centro. Enebro, 17. 13600, Alcázar de San Juan. Ciudad Real. rgarciaagudo@hotmail.com rganefrologia@hotmail.com

---

## Cyclophosphamide-induced lupus flare?: the role of C4 and interferon-gamma in lupus flare

*Nefrología* 2011;31(5):608-9

doi: 10.3265/Nefrologia.pre2011.Jun.10942

### Dear Editor:

We read with great interest the contribution by Heras, et al.<sup>1</sup>. They reported a significant case that seemed not to res-

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