



Figura 2. Monitorización de cadenas ligeras kappa e inmunoglobulina A. CLk: cadenas ligeras kappa; HD: hemodiálisis; IgA: inmunoglobulina A. Discordancia de respuesta al tratamiento entre ambas.

el diagnóstico. La alegación hematológica ante la sugerencia de adelantar la evaluación referida es que un retraso en el diagnóstico de ineficacia terapéutica de 4-6 semanas no afecta realmente al desenlace final, en lo que a la respuesta medular se refiere⁸. Como nefrólogos, insistimos en que la diferencia estriba cuando existe nefropatía por cadenas ligeras, casos en los que la precocidad diagnóstico-terapéutica sí es vital: podemos curar tardíamente la discrasia celular medular, pero no así las células del túbulo renal, como lo demuestra la segunda biopsia realizada en nuestro caso.

Afortunadamente, cada vez son más los trabajos que abogan por la importancia pronóstica de las CLL⁹ y la inclusión de su monitorización en estos protocolos, pudiendo hasta ahorrarse la rebiopsia de médula⁷⁻¹¹.

CONCLUSIÓN

La precocidad de tratamiento quimioterápico y depurador de cadenas ligeras es fundamental para su eficacia en el riñón de mieloma. La monitorización de las cadenas libres en sangre ayuda a valorar la respuesta terapéutica. Una buena coordinación entre Nefrología y Hematología es esencial para la eficacia terapéutica en estos pacientes.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

1. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. *Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol* 2000;65:175-81.
2. Hutchison CA, Bradwell A, Cook M, Basnyake K, Basu S, Harding S, et al. Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(4):745-54.
3. Martín-Reyes G, Valera A, Frutos MA, Ramos B, Ordoñez V, López de Novales E. Supervivencia de pacientes con mieloma tratados con diálisis. *Nefrología* 2003;23:131-6.
4. Campos ML, Barbosa de Varvalho NM, Martín-Reyes G. Valor del ensayo de las cadenas ligeras libres en suero para los pacientes de gammopatías monoclonales e insuficiencia renal. *Nefrología* 2012;32:15-9.
5. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005;143:777-84.
6. Martín-Reyes G, Toledo-Rojas R, Torres-Rueda A, Sola-Moyano E, Blanca-Martos L,

Fuentes-Sánchez L, et al. Tratamiento con hemodiálisis del fracaso renal agudo en el mieloma múltiple con filtros de alto poro (high cut off). *Nefrología* 2012;32:35-43.

7. Bradwell AR, Carr-Smith HD, Mead GP, Harvey TC, Drayson MT. Serum test for assessment of patients with Bence Jones myeloma. *Lancet* 2003;361:489-91.
8. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-24.
9. Kyrsonis MC, Vassilakopoulos TP, Kafasi N, Sachanas S, Tzenou T, Papadogiannis A, et al. Prognostic value of serum free Light chain ratio at diagnosis in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;137:240-3.
10. Harrouseau JL, Greil R, Kloke O. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis treatment and follow-up of multiple myeloma. *Ann Oncol* 2005;16 Suppl 1:45-7.
11. Mead GP, Carr-Smith HD, Drayson MT, Morgan GJ, Child JA, Bradwell AR. Serum free light chains for monitoring multiple myeloma. *Br J Haematol* 2004;126:348-354.

M. Adoración Martín-Gómez¹,

Sergio A. García-Marcos¹,

Mercedes Caba-Molina²,

M. Eugenia Palacios-Gómez¹, Mercedes

Gómez-Morales², Carlos Claver-Ferré³

¹Unidad de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería.

²Anatomía Patológica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada.

³Hematología. Hospital Torrecárdenas. Almería.

Correspondencia:

M. Adoración Martín-Gómez

Unidad de Nefrología, Hospital de Poniente.

Ctra. Málaga, 119. 04700 El Ejido, Almería.

doritamg@gmail.com

Hemorragia digestiva alta por dabigatran en paciente con enfermedad renal crónica

Nefrología 2013;33(6):864-6

doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Jul.12040

Sr. Director:

El empleo de dabigatran ha demostrado superioridad frente a heparina en la profilaxis tromboembólica del reemplazo total de cadera¹ y similar eficacia con menor riesgo de hemorragia en el tratamiento de la trombosis venosa profunda². En el estudio RE-LY³ mostró mayor eficacia en la prevención de ictus frente a warfarina en pacientes con fibrilación auricular. Sin embargo, en estudio por subgrupos, aquellos pacientes con edad igual o superior a 75 años presentaron un riesgo superior de hemorragia extracranial en probable relación con elevadas concentraciones del fármaco⁴. Con un pico de concentración plasmática a las 2 horas^{5,6} de la ingesta y una vida media de 12-17 horas^{5,6}, presenta un aclaramiento renal del 80 %^{5,6}. Se recomienda reducción de la dosis para pacientes con filtrado glomerular estimado entre 30 y 50 ml/min/1,73 m². Por debajo de 30 ml/min/1,73 m² está contraindicado⁷.

Se presenta el caso de una mujer de 84 años, afecta de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, arritmia completa por fibrilación auricular, cardiopatía hipertensiva con función sistólica conservada, enfermedad renal crónica estadio 3 con filtrado glomerular estimado de 30 ml/min/1,73 m² y anemia crónica normocítica normocrómica, que consultó por deterioro del estado general progresivo en los últimos meses, sin alteraciones en las características de la orina ni en el ritmo de diuresis. Se encontraba en tratamiento con varios fármacos antihipertensivos (incluyendo antagonista de los receptores de angiotensina II y betabloqueante), estatina y fibrato en combinación y dabigatran (75 mg cada 12 horas). Presentaba mal aspecto general. La exploración cardíaca era normal, pero se auscultaban crepitantes en ambas bases pulmonares. No se hallaron alteraciones a nivel abdominal y no presentó incremento de edema declive. El tacto rectal fue negativo para melenas o rectorragia. La presión arterial era 94/36 mmHg. El electrocardiograma mostró ritmo sinusal a 54 latidos por minuto con rectificación del segmento ST en V4-V6 no sugestivo de isquemia miocárdica aguda. Los resultados de la analítica se muestran en la tabla 1. La radiología evidenció cardiomegalia, derrame pleural posterior bilateral y redistribución vascu-

lar. No se hallaron alteraciones de relevancia en la ecografía abdominal. Por la baja concentración sanguínea de hemoglobina (5 g/dl), se transfundieron inicialmente tres unidades de concentrado de hematíes, se inició tratamiento antibiótico con ceftriaxona y ciprofloxacino por hallazgos compatibles con infección de tracto urinario e ingresó en el Servicio de Nefrología para estudio. Con sospecha de hemorragia digestiva alta, se decidió realizar sesión de hemodiálisis para aclaramiento de dabigatran. Horas más tarde presentó deposiciones melénicas. Se realizó gastroscopia con hallazgo de mucosa eritematosa friable al roce y pequeño coágulo en incisura de estómago. Se realizó nueva sesión de hemodiálisis doce horas más tarde. Los tiempos de coagulación se normalizaron progresivamente los días sucesivos, no presentando la paciente nuevas hemorragias.

El caso que mostramos es un ejemplo de los inconvenientes que puede conllevar la administración de dabigatran en los pacientes afectados de enfermedad renal crónica, sabiendo que presentan mayor riesgo de desarrollar fracaso renal agudo⁸ e incremento crítico de los niveles séricos del fármaco. La paciente había recibido dosis ajustada a filtrado glomerular y presentó exceso de actividad anticoagulante por agudización de su patología. Por otro lado, aunque es común el comentario de que no precisa de monitorización, lo cierto es que no se dispone de ningún parámetro que evalúe de modo adecuado la actividad anticoagulante de este nuevo fármaco. Aunque se ha promulgado el empleo del tiempo de tromboplastina parcial activada o el tiempo de trombina, estos pueden infraestimar la actividad anticoagulante y solo son útiles por su poder predictivo negativo. Tampoco es útil el tiempo de protrombina, que puede ser normal a pesar de altas concentraciones séricas de dabigatran. El parámetro que mejor relación presenta con el nivel sérico de dabigatran es el tiempo de ecarina, poco útil puesto que se requiere de varios días para la obtención de resultados y de cuya realización no se dispone fácilmente. A pesar de que se ha sugerido el empleo de factor recombinante activado VIIa para pacientes con hemorragia por dabigatran, la única estrategia útil para el manejo de la sobredosificación es el aclaramiento del fármaco mediante hemodiálisis,

aprovechando su bajo peso molecular (471 Da) y su reducida unión a proteínas plasmáticas (35 %)⁹. Debe tenerse en cuenta que existe fenómeno rebote para la concentración plasmática de dabigatran tras el procedimiento, dado su elevado volumen de distribución⁹. Es importante tener muy presente que existen pacientes cuya condición clínica es susceptible de cambio en un corto intervalo de tiempo y que requerirán de controles periódicos. En estos pacientes, como son los afectados de enfermedad renal crónica, con predisposición a cambios erráticos en la concentración de los fármacos, cabe plantearse de un modo razonable el balance beneficio/riesgo del empleo de dabigatran.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

1. Eriksson BI, Dahl OE, Büller HR, Hettiarachchi R, Rosencher N, Bravo ML, et al. A new oral direct thrombin inhibitor, dabigatran etexilate, compared with enoxaparin for prevention of thromboembolic events following total hip or knee replacement: the BISTRO II randomized trial. *J Thromb Haemost* 2005;3(1):103-11.
2. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342-52.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
4. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, Ezekowitz M, Healey JS, Oldgren J, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123(21):2363-72.
5. Stangier J, Rathgen K, Stahle H, Gansser D, Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:292-303.
6. Hankey GJ, Eikelboom JW. Dabigatran etexilate: a new oral thrombin inhibitor.

Tabla 1. Datos de la analítica al ingreso

Sangre venosa	
Glucosa	79 mg/dl
Urea	367 mg/dl
Creatinina	4,49 mg/dl
Na	138 mEq/l
K	4,2 mEq/l
Cl	97 mEq/l
GOT	40 mEq/l
GPT	20 U/l
Bilirrubina total	1,17 mg/dl
PCR	25,1 mg/l
pH	7,42
pCO ₂	32,8 mmHg
Bicarbonato	21,2 mmol/l
Leucocitos	6720/ul
Neutrófilos	86 %
Eosinófilos	0,3 %
Hemoglobina	5 g/dl
Hematocrito	16 %
Plaquetas	184 000/ul
Quick	17 %
INR	4,55
Tiempo de protrombina	21,2 s
Tiempo de trombina	> 120 s
Sedimento de orina	
Leucocitos	100-200/C
Bacterias	Abundantes a la visión directa

GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa; GPT: glutamato piruvato transaminasa; INR: ratio internacional normalizada; PCR: proteína C reactiva.

- Circulation 2011;123(13):1436-50.
- Pradaxa. European Medicines Agency. Feb 2013.
 - Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO controversies conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
 - Chang DN, Dager WE, Chin AI. Removal of dabigatran by hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2013;61(3):487-9.

José J. Ribés-Cruz¹, Isidro Torregrosa-Maicas¹, Carmela Ramos-Tomás¹, Miguel A. Solís-Salguero¹, M. José Puchades-Montesa¹, Miguel A. González-Rico¹, Isabel Juan-García¹, Patricia Tomás-Simó¹, Sandra Tejedor-Alonso¹, Patricia Zambrano-Esteves¹, Alfonso Miguel-Carrasco²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

² Jefe de Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Correspondencia: José J. Ribés Cruz
Servicio de Nefrología.
Hospital Clínico Universitario de Valencia.
joseribescruz@gmail.com

Ginecomastia dolorosa secundaria a ciclosporina A y tacrolimus en paciente con glomeruloesclerosis focal y segmentaria

Nefrologia 2013;33(6):866-7
doi: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Aug.11891

Sr. Director:

La hipertrofia glandular mamaria se observa con frecuencia asociada a medicaciones como calcioantagonistas, antagonistas de los receptores de angiotensina II, omeprazol o a algunos inmunosupresores como la ciclosporina A¹⁻³.

En mujeres con trasplante renal en tratamiento con anticalcineurínicos, se ha descrito crecimiento glandular mamario de intensidad variable y, tras un tiempo normalmente superior al año, que no siempre regresan tras la retirada del fármaco y que requiere a veces mamoplastia correctora para reducir los grandes volúmenes alcanzados. Sin embargo, no hemos encontrado descrito este efecto adverso en pacientes con glomerulonefritis en tratamiento con ciclosporina A.

CASO CLÍNICO

Varón de 48 años que fue remitido hacía 9 años por proteinuria. Presentaba hipertensión arterial de 2 años de evolución en tratamiento con amlodipino, atenolol e irbesartán desde hacía años. En el estudio general destacaba: proteinuria 1200 mg/día, 448 hematíes/μl en sedimento, creatinina 1,05 mg/dl e inmunología negativa. En la biopsia renal: 5-10 glomérulos sin celularidad llamativa, sin exudación, 2-4 glomérulos con esclerosis completa, discretos infiltrados crónicos linfomonocitarios en intersticio, sin afectación vascular, sin atrofia tubular; en la IF depósitos de IgM de distribución focal y segmentaria en 10 glomérulos, con intensidad + y ++ en región mesangial. Fue orientado como glomeruloesclerosis focal y segmentaria añadiendo ramipril 2,5-5 mg/día, observando reducción de proteinuria a < 400 mg/día. Hace 3 años sufre incremento de la proteinuria 1,6 g/día, albuminuria 895 mg/día y 250 hematíes/μl, con normoalbuminemia y edemas. Se ensayó tratamiento con prednisona y ciclofosfamida, con descenso de proteinuria tras 7 meses de tratamiento hasta 1,1 g/día, pero con debilidad en musculatura proximal que fue interpretada como miopatía por esteroides. Se suspendió la prednisona y se cambió por micofenolato de mofetilo 1 g/día y se retiró amlodipino por su posible influencia sobre los edemas, añadiendo 12,5 mg de hidroclorotiazida por mal control tensional. A los 2 meses se suspendió el micofenolato por manifestar el paciente cansancio importante que atribuía a este fármaco. Se inició entonces ciclosporina A a dosis de 150 mg/día (1,9 mg/kg/día) con buena tolerancia inicial (niveles 67,8 ng/ml). A los 2 meses el paciente