

- correlations of the sulfonylurea receptor and the islet ATP-sensitive potassium channel gene region. *Diabetes* 2004;53:1360-8.
- Hani EH, Boutin P, Durand E, Inoue H, Permutt MA, Velho G, et al. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in polygenic basis of type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia* 1998;41:1511-5.
  - Nielsen EM, Hansen L, Carstensen B, Echwald SM, Drivsholm T, Glümer C, et al. The E23K variant of Kir6.2 associates with impaired post-OGTT serum insulin response and increased risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:573-7.
  - Inoue H, Ferrer J, Warren-Perry M, Zhang Y, Millns H, Turner RC, et al. Sequence variants in the pancreatic islet beta-cell inwardly rectifying K channel Kir6.2(Bir) gene. *Diabetes* 1997;46:502-7.
  - Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
  - Pietrzak-Nowacka M, Safranow K, Byra E, Nowosiad M, Marchelek-Myśliwiec M, Ciechanowski K. Glucose metabolism parameters during an oral glucose tolerance test in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2010;70:561-7.
  - He YY, Zhang R, Shao XY, Hu C, Wang CR, Lu JX, et al. Association of KCNJ11 and ABCC8 genetic polymorphisms with response to repaglinide in Chinese diabetic patients. *Acta Pharmacol Sin* 2008;29:983-9.
  - Cederholm J, Wibell L. Evaluation of insulin release and relative peripheral resistance with use of the oral glucose tolerance test; a study in subjects with normoglycaemia, glucose intolerance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45:741-51.
  - Florez JC, Jablonski KA, Kahn SE, Franks PW, Dabelea D, Hamman RF, et al. Type 2 diabetes-associated missense polymorphisms KCNJ11 E23K and ABCC8 A1369S influence progression to diabetes and response to interventions in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes* 2007;56:531-6.
  - Chistiakov DA, Potapov VA, Khodirev DC, Shamkalova MS, Shestakova MV,

Nosikov VV. Genetic variations in the pancreatic ATP-sensitive potassium channel, beta-cell dysfunction, and susceptibility to type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2009;46:43-9.

**Maria Pietrzak-Nowacka<sup>1</sup>, Krzysztof Safranow<sup>2</sup>, Agnieszka Binczak-Kuleta<sup>3</sup>, Leszek Domański<sup>1</sup>, Andrzej Ciechanowicz<sup>3</sup>, Kazimierz Ciechanowski<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine. Pomeranian Medical University. Szczecin (Poland).

<sup>2</sup> Department of Biochemistry and Medical Chemistry. Pomeranian Medical University. Szczecin (Poland).

<sup>3</sup> Department of Laboratory Diagnostics and Molecular Medicine. Pomeranian Medical University. Szczecin (Poland).

**Correspondence:** Maria Pietrzak-Nowacka  
Department of Nephrology, Transplantology and Internal Medicine. Pomeranian Medical University. Szczecin, Poland.  
mariola.nowacka@o2.pl

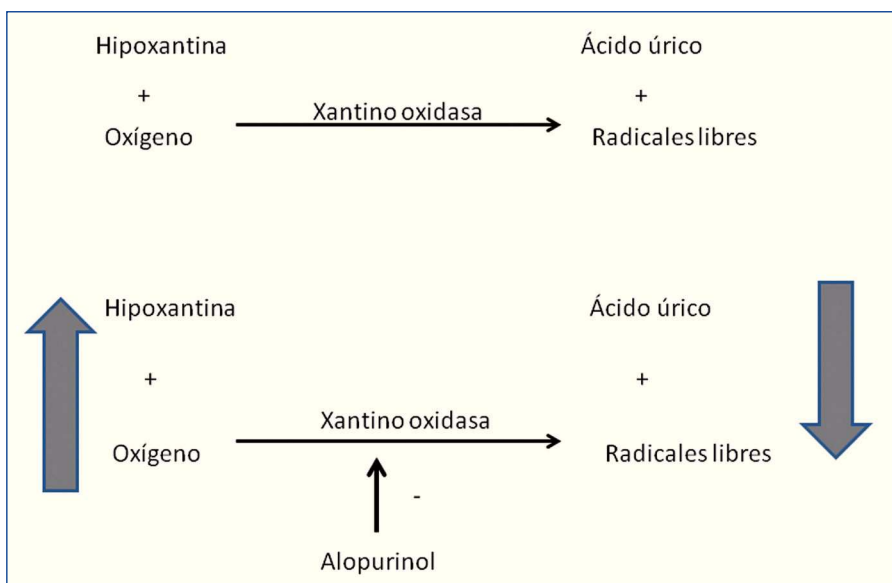
## Efecto del alopurinol sobre el hábito tabáquico

*Nefrologia* 2013;33(6):858-60  
doi:10.3265/Nefrologia.pre2013.Aug.11863

### Sr. Director:

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa. La xantina oxidasa es una enzima que tiene como sustratos la hipoxantina y el oxígeno, y como productos el ácido úrico y radicales libres. Los efectos beneficiosos del alopurinol no son debidos solo a la disminución del ácido úrico, sino también a la disminución del estrés oxidativo y al aumento de la hipoxantina y el oxígeno tisular (figura 1). Así, actualmente hay datos que permiten afirmar que el alopurinol mejora la disfunción endotelial, disminuye el estrés oxidativo vascular, mejora la isquemia miocárdica y disminuye la hipertrofia ventricular izquierda<sup>1</sup>. Además, en varios estudios se ha demostrado que el alopurinol disminuye la mortalidad total<sup>2,3</sup> y en estudios con menor número de pacientes se ha sugerido que disminuye el número de eventos cardiovasculares<sup>4,5</sup>.

En un estudio previo de 112 pacientes con insuficiencia renal crónica estadio 3, todos ellos sin historia de eventos cardiovasculares previos, observamos que ninguno de los 30 pacientes que tomaban alopurinol fumaban (0 % fumadores con alopurinol frente a 20,73 % fumadores entre los que no lo tomaban; p = 0,029). Como el número de pacientes era



**Figura 1.** Mecanismo de acción del alopurinol.

Adaptado de *Heart* 2012;98(21):1543-5. © 2012 BMJ Publishing Group Ltd & British Cardiovascular Society. *Medscape Nephrology*.

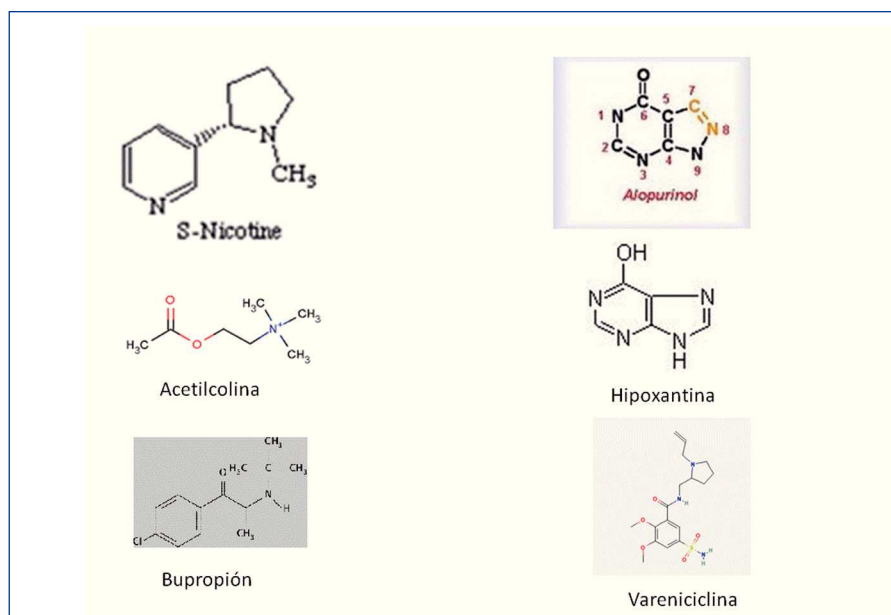
muy escaso, se decidió ampliar el número de pacientes estudiados para confirmar los resultados y aumentar su potencia estadística. Se interrogó consecutivamente a 483 pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal que acudieron a consultas externas de nefropatía diabética durante aproximadamente unos tres meses consecutivos. Solo se recogieron los datos de si tomaban alopurinol, si eran fumadores activos y si eran exfumadores. Los estudios estadísticos se realizaron con el SPSS 15.0. En los 483 pacientes estudiados, 143 tomaban alopurinol y 340 no lo tomaban. En los pacientes que lo tomaban había un menor porcentaje de fumadores activos (8,3 % frente a 15,59 %,  $p = 0,034$ ) y un mayor porcentaje de exfumadores (33,56 % frente a 13,82 %,  $p = 0,000$ ) (tabla 1). A la vista de estos resultados se podría afirmar que los pacientes diabéticos con pa-

tología nefrológica seguidos en consultas externas de nefropatía diabética que toman alopurinol son menos fumadores activos y es más probable que sean exfumadores. Dado que estos resultados son meramente descriptivos y no demuestran causalidad, nos planteamos qué le faltaría al trabajo para poder obtener resultados más concluyentes. El primer planteamiento sería preguntarnos si los que dejaron de fumar lo hicieron porque tenían mayor comorbilidad vascular que les hizo abandonar el tabaco; para ello se podría usar un índice de comorbilidad, pero recordemos que en el estudio inicial con 112 pacientes ninguno de ellos había tenido un evento cardiovascular previo. La siguiente pregunta que se plantea es si ha habido algún tipo de intervención psicológica o farmacológica para abandonar el tabaco. Aunque a todos los pacientes diabéticos con patología

nefrológica se les hace intervención psicológica para abandonar el tabaco, los datos de intervención farmacológica no han sido recogidos. El siguiente planteamiento es si existía una relación temporal entre el abandono del tabaco y la toma de alopurinol, o sea, saber si el cese del tabaquismo era posterior al inicio del alopurinol. En nuestro trabajo recogíamos el tiempo que llevaban tomando el alopurinol, pero es difícil que el paciente refiera la fecha exacta en la que abandonó el tabaco. Por último, habría que encontrar un mecanismo que apoye farmacológicamente la asociación hallada. En la figura 2 se observan las moléculas relacionadas con los receptores nicotínicos cerebrales. Si bien no somos expertos en farmacología, sí observamos que la molécula de nicotina, la acetilcolina y el bupropión comparten terminaciones CH<sub>3</sub> y que las moléculas tanto del alopurinol como de la hipoxantina son más parecidas a la molécula de vareniciclina con terminaciones NH. Dado que en el cerebro no existe la enzima xantina oxidasa, nos podríamos plantear si el alopurinol actuaría sobre otros enzimas cerebrales o sobre receptores cerebrales. Sin embargo, dado que sí se ha demostrado que en el cerebro hay hipoxantina, se podría sugerir que el efecto observado es debido a un aumento de la hipoxantina cerebral secundario al uso de alopurinol, hecho este que nos parece más probable.

**Tabla 1.** Porcentaje de fumadores y exfumadores en pacientes diabéticos con enfermedad renal según su tratamiento con alopurinol

	Con alopurinol (n = 143)	Sin alopurinol (n = 340)	p
Fumadores	8,3 %	15,9 %	0,034
Exfumadores	33,56 %	13,82 %	0,000



**Figura 2.** Moléculas de alopurinol e hipoxantina frente a moléculas conocidas que actúan sobre receptores nicotínicos cerebrales.

En conclusión, los pacientes que toman alopurinol fuman menos y es más probable que sean exfumadores. Dado que estos hallazgos son meramente descriptivos, serían necesarios estudios futuros bien diseñados que apoyen esta observación. Mientras que se ponen en marcha estos estudios, nos pareció interesante comunicarlo a la comunidad científica, pues este hallazgo podría ser uno más de los efectos beneficiosos del alopurinol.

**Conflictos de interés**

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

1. Rajendra NS, Ireland S, George J, Belch J, Jill JF, Lang CC, et al. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:820-8.
2. Luk AJ, Levin GP, Moore EE, Zhou XH, Kestenbaum BR, Choi HK. Allopurinol and mortality in hyperuricaemic patients. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:804-6.
3. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:1358-64.
4. Rentoukas E, Tsarouhas K, Tsitsimpikou C, Lazaros G, Deftereos S, Vavetsi S. The prognostic impact of allopurinol in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2010;145:257-8.
5. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-93.

**Noemí Esparza-Martín<sup>1</sup>, Santiago Suria-González<sup>2</sup>, César García-Cantón<sup>2</sup>, Ana Ramírez-Puga<sup>2</sup>, Rita Guerra-Rodríguez<sup>2</sup>, M. Dolores Checa-Andrés<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. GEENDIAB RedInRen. Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas

<sup>2</sup>Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas

**Correspondencia:** Noemí Esparza-Martín Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Avda. Marítima del Sur, s/n. 35260 Las Palmas de Gran Canaria. noemiesparza@telefonica.net

## C) CASOS CLÍNICOS BREVES

### Nefrocalcinosis y acidosis tubular renal distal en síndrome de Sjögren

*Nefrología* 2013;33(6):860-1

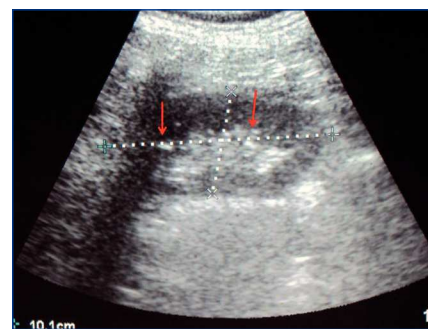
doi:10.3265/Nefrología.pre2013.Sep.12179

#### Sr. Director:

La acidosis tubular renal distal (ATRD) es un trastorno del equilibrio ácido-base definido por la incapacidad renal de compensar mediante su eliminación la generación de ácidos del metabolismo proteico, en ausencia de un filtrado glomerular (FG) disminuido.

Presentamos el caso de un paciente masculino, de 33 años de edad, con antecedente de hipopotasemia sin estudio hace 2 años, que acude a Urgencias con 10 días de debilidad progresiva de extremidades, fatiga, astenia, mialgias, negando síntomas urinarios. Se automedica con sales de potasio sin mejoría, por lo que decide buscar ayuda médica. Al examinarle, se encontró con presión arterial de 119/66 mmHg, frecuencia cardíaca de 67 latidos/minuto, frecuencia respiratoria de 22 ciclos/minuto, temperatura de 37°C, con debilidad en 4 extremidades 3/5 y reflejos tendinosos disminuidos. Sus laboratorios al ingreso reportaban una creatinina sérica de 1,36 mg/dl, sodio sérico de 137 mEq/l, potasio de 3,2 mEq/l, cloruro de 114 mEq/l, calcio de 8,8 mg/dl, fósforo de 3,5 mg/dl, magnesio de 2,2 mEq/l, bicarbonato de 19

mEq/l, pCO<sub>2</sub> de 30 mmHg, pH venosa de 7,36, lactato de 0,8 mEq/l, albúmina sérica de 4,1 g/dl, orina con pH 6,5 sin glucosuria y un sedimento urinario con leucocituria y eritrocituria mínima, sin nitritos, ni bacterias evidentes a la microscopía, y proteinuria de 550 mg/24 horas. Se envió a cultivar orina; nivel de complementos normales, perfil viral negativo para virus de la inmunodeficiencia humana y virus de la hepatitis B y C. Se realiza un ultrasonido renal con imágenes hiperecogénicas sugestivas de calcificaciones medulares (figura 1), calciuria de 4,2 mg/kg/día, anión gap urinario positivo (sodio 58 mEq/l, potasio 16 mEq/l, cloro 23 mEq/l), fracción excretada de potasio de 12 %, fracción excretada de bicarbonato 7 %, pero un PH urinario que no logró reducirse a < 5,5 en un período de más de 8 horas y reducción del gap urinario, aunque sin llegar a negativizar (sodio 47 mEq/l, potasio 12 mEq/l, cloro 43 mEq/l) luego de una administración oral de cloruro de amonio, por lo que se catalogó como una acidosis tubular renal distal (ATRD) (tipo 1). Al reportarse urocultivo negativo, se realiza biopsia renal percutánea, la que reportó nefritis tubulointersticial crónica con nefrocalcinosis intratubular e intersticial (figura 2), por lo que se inició tratamiento con prednisona a 1 mg/kg/día y citrato de potasio a 1 mEq/kg/día. Una semana después, existiendo reducción en leucocituria, se reportan estudios inmunológicos con anticuerpos antinucleares positivos, con un título de 1:2560, anti-SSA y anti-SSB positivos. Se realizó test de Schirmer, que resultó posi-



**Figura 1.** Ultrasonido renal con hiperecogenicidad medular sugestiva de calcificaciones.

tivo, curiosamente sin referir síntomas de ojo seco. En su seguimiento por consulta externa a las 16 semanas, con prednisona 5 mg/día, muestra una creatinina de 0,88 mg/dl, reducción del requerimiento de sales de potasio manteniendo niveles de potasio normales, pH urinario alrededor de 5, calciuria de 3,9 mg/kg/día, anión gap urinario negativo (sodio 21 mEq/l, potasio 8 mEq/l, cloro 47 mEq/l), con ausencia de leucocituria, eritrocituria y proteinuria.

Las manifestaciones renales catalogadas como acidosis tubular renal suelen presentarse con una proporción variable, entre 3,6 % hasta 73,1 % en las series de pacientes con SS estudiadas<sup>1</sup>. La nefritis tubulointersticial aguda y/o crónica constituye la forma histopatológica más común en el 54-80 % de los casos<sup>1-3</sup>.

En la ATRD, o tipo 1, la hipercalcemia suele ser multifactorial (liberación del calcio óseo,