

- donor renal transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:2531-8.
6. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, Vitko S, Nashan B, Gürkan A, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* 2007;357:2562-75.
 7. Flechner SM, Glyda M, Cockfield S, Grinyó J, Legendre Ch, Russ G, et al. The ORION study: comparison of two sirolimus-based regimens versus tacrolimus and mycophenolate mofetil in renal allograft recipients. *Am J Transplant* 2011;11(8):1633-44.
 8. Martínez-Mier G, Mendez-Lopez MT, Budar-Fernandez LF, Estrada-Oros J, Franco-Abaroa R, George-Micelli E, et al. Living related kidney transplantation without calcineurin inhibitors: initial experience in a Mexican center. *Transplantation* 2006;82(11):1533-6.
 9. Martínez-Mier G, Mendez-Lopez Marco T, Budar-Fernandez LF, Avila-Pardo SF, Zamudio-Morales C. Living related kidney transplantation without calcineurin inhibitors: 3-year results of a randomized prospective trial in a Mexican center. (Poster presented at American Transplant Congress 2009, Boston, MA, USA). *Am J Transplant* 2009;79:s2:500 Abstract 1098.
 10. Levey A, Greene T, Kusek J, Beck Gt MSG. A simplified equation to predict glomerular filtration rate for serum creatinine (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A.

**Gustavo Martínez-Mier¹,
Sandro F. Ávila-Pardo¹,
Marco T. Méndez-López²,
Luis F. Budar-Fernández²,
Benjamín Franco-Ahumada¹,
Felipe González-Velázquez³**

¹ Servicio de Trasplantes. IMSS UMAE 189 ARC. Hospital Regional de Alta Especialidad de Veracruz (México); ² Servicio de Trasplantes. IMSS UMAE 189 ARC. Veracruz (México); ³ Servicio de Investigación. IMSS UMAE 189 ARC. Veracruz (México).

Correspondencia: Gustavo Martínez Mier
Servicio de Trasplantes. IMSS UMAE 189 ARC,
Hospital Regional de Alta Especialidad de
Veracruz. Alacio Pérez, 928-314.
Zaragoza, 91910. México.
gmtzmier@hotmail.com
martinez.gustavo@transplantver.com.mx

C) CASOS CLÍNICOS BREVES

Infección por virus de la hepatitis C, interferón α y lupus, una curiosa asociación

Nefrología 2014;34(4):xx

doi:10.3265/Nefrología.pre2014.Apr.12349

Sr. Director:

El lupus inducido por fármacos es un síndrome que comparte características clínicas y analíticas con el lupus eritematoso sistémico idiopático y que aparece tras la exposición a determinados fármacos que inducen la formación de autoanticuerpos.

En el año 1945, Hoffman describió el primer caso de lupus inducido por fármacos, que implicaba al antibiótico sulfadiazina como agente responsable del cuadro. Ocho años más tarde, en 1953, Morrow et al. publicaron un nuevo caso en relación con el uso de hidralazina¹. Desde entonces, la lista de fármacos relacionados ha ido en aumento y a los agentes clásicos, como la procainamida, la mencionada hidralazina, la isoniazida o la minociclina, se han unido en los últimos años

terapias biológicas como los antifactores de necrosis tumoral (TNF) y los interferones (IFN) (tabla 1)^{2,3,4}.

El mecanismo por el cual se produce este cuadro no ha sido del todo esclarecido; factores inmunogenéticos (determinados alelos HLA) y farmacogenéticos (fenotipo acetilador lento) parecen desempeñar un papel importante en su etiopatogenia^{1,5}.

En cuanto a la presentación clínica, los síntomas más frecuentes son fiebre, malestar general, mialgias, artralgias, astitis, *rash* y serositis. A diferencia del lupus idiopático, la afectación renal, hematológica o del sistema nervioso central resulta excepcional⁶. Entre los hallazgos de laboratorio es típica la presencia de autoanticuerpos antihistona. La hipocomplementemia y los anti-DNA de doble cadena, característicos del lupus idiopático, suelen estar ausentes, aunque estos últimos pueden ser positivos en los casos de lupus inducido por anti-TNF o por IFN (tabla 2).

El intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio de la administración del

fármaco y la aparición del cuadro es muy variable, en el caso del IFN- α entre dos semanas y siete años, habiéndose descrito algún caso desarrollado dos meses después de su suspensión⁷.

El pronóstico de esta entidad es favorable, de modo que la retirada del fármaco responsable se sigue en la mayoría de los casos de la resolución del cuadro, en un plazo que puede ir de semanas a meses. Hasta entonces, pueden usarse temporalmente para el control de la sintomatología antiinflamatorios no esteroideos (AINE), hidrocicloroquina y corticoides sistémicos en dosis bajas.

CASO

Varón de 51 años, con insuficiencia renal crónica secundaria a glomerulonefritis Ig A, en programa de hemodiálisis periódica, hipertenso, exconsumidor de cocaína inhalada y con hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C (VHC), por lo que fue tratado con ribavirina e IFN- α pegilado (180 μ g semanal) durante 49 semanas, obteniendo una respuesta viral sostenida. A las dos semanas de finalizar dicho tratamiento, consulta por

Tabla 1. Medicamentos asociados al lupus inducido por fármacos⁴

Medicamentos definitivamente asociados a lupus inducido por fármacos

Clorpromacina	Metildopa	Procainamida
Isoniacida	Minociclina	Quinidina
Hidralacina		

Medicamentos posiblemente asociados a lupus inducido por fármacos

Acebutolol	Fenilbutazona	Paraminosalicílico
Acecaínida	Fenitoína	Penicilamina
Ácido nalixídico	Fenopirazona	Penicilina
Adalimumab	Fluvastatina	Peracina
Alopurinol	Griseofulvina	Perfenacina
Aminoglutetimida	Guanoxan	Piratiacina
Amoprofan	Ibuprofeno	Piritoxina
Antiomalina	Infliximab	Practolol
Atenolol	Interferón- α	Prometacina
Atorvastatina	Interferón- γ	Propafenona
Benoxaprofeno	Interleucina-2	Propiltiouracilo
Captopril	Labetalol	Propranolol
Carbamacepina	Leuprolida	Psoralenos
Clorprotixeno	Levodopa	Quinidina
Clortalidona	Levopromacina	Reserpina
Cimetidina	Litio	Simvastatina
Cinaracina	Lovastatina	Sulindal
Clonidina	Mefenitoína	Sulfadimetoxina
Danazol	Mesalacina	Sulfametoxipiridacina
Diclofenaco	Metimazol	Sulfasalacina
Difenilhidantoína	Metilsergida	Tetraciclina
Disopiramida	Metiltiouracilo	Tetracina
Enalapril	Metoprolol	Tionamida
Espironolactona	Metrizamida	Tioridacina
Estreptomina	Minoxidil	Timolol
Estrógenos	Nitrofurantoína	Tolazamida
Etanercept	Nomifensina	Tolmetín
Etosuximida	Oxfenisatina	Trimetadiona
Etilfenacemida	Oxprenolol	

Tabla 2. Características del lupus espontáneo y del lupus inducido por fármacos⁶

Características clínicas	Lupus espontáneo	Lupus inducido por fármacos
Síntomas constitucionales	83 %	50 %
Artralgia y artritis	90 %	95 %
Pleuropericarditis	50 %	50 %
Hepatomegalia	25 %	25 %
Rash	74 %	10-20 %
Enfermedad renal	53 %	5 %
Afectación del sistema nervioso central	32 %	0 %
Alteraciones hematológicas	Frecuentes	Infrecuentes
Alteraciones inmunológicas		
- ANA	95 %	95 %
- Anti-RNP	40-50 %	20 %
- Anti-Sm	20-30 %	Raro
- Anti-DNAbs	80 %	Raro
- Antihistona	60-80 %	90-95 %
- Complemento	Bajo	Normal

un cuadro de astenia y artromialgias generalizadas de 10-15 días de evolución, a lo que se añade en las últimas 48 horas fiebre de 38 °C e incremento del dolor en la cadera derecha. En la exploración física presenta dolor con la movilización de dicha articulación, sin impotencia funcional ni signos inflamatorios a ese nivel ni en otras articulaciones. Analíticamente destaca la elevación de reactantes de fase aguda (proteína C reactiva de 9, VSG de 120 y neutrofilia). Se extrajeron hemocultivos (que fueron estériles) y, con el fin de descartar una artritis séptica, se solicitó una ecografía de la articulación, que no mostró signos de artritis ni líquido articular subsidiario de ser drenado y analizado. También se realizó un ecocardiograma que descartó la presencia de endocarditis. Dentro del estudio llevado a cabo para descartar patología tumoral/inflamatoria (gammagrafía ósea, rastreo corporal con galio y tomografía axial computarizada toracoabdomino-pélvica), únicamente se observaron cambios degenerativos a nivel de las articulaciones escapulo-humerales, glenohumerales y coxofemorales, sin otros hallazgos significativos. El estudio de autoinmunidad mostró positividad de ANA (IFI) a título de 1/80 y anticromatina (antihistona), con anti-DNA-ds negativos y complemento normal. Otros hallazgos fueron un factor reumatoide de 29 y crioglobulinas positivas (pero con un criocrito tan solo de 0,33 %). Cabe destacar que un año antes, previamente al inicio del tratamiento con IFN pegilado, la autoinmunidad era negativa y en cambio las crioglobulinas eran positivas con criocrito del 4,4 %. Ante estos resultados sugestivos de lupus inducido por fármacos (en relación con el IFN- α pegilado que el paciente había estado recibiendo hasta dos semanas antes por su VHC), se inició tratamiento con AINE, corticoides en dosis bajas e hidrocicloroquina, con importante mejoría de la sintomatología.

Adicionalmente se realizó un recuento de poblaciones linfocitarias antes y durante la terapia con IFN- α , evidenciándose una importante linfopenia, con disminución tanto de linfocitos T (CD4+ y CD8+) como de linfocitos B, durante el tratamiento (figura 1).

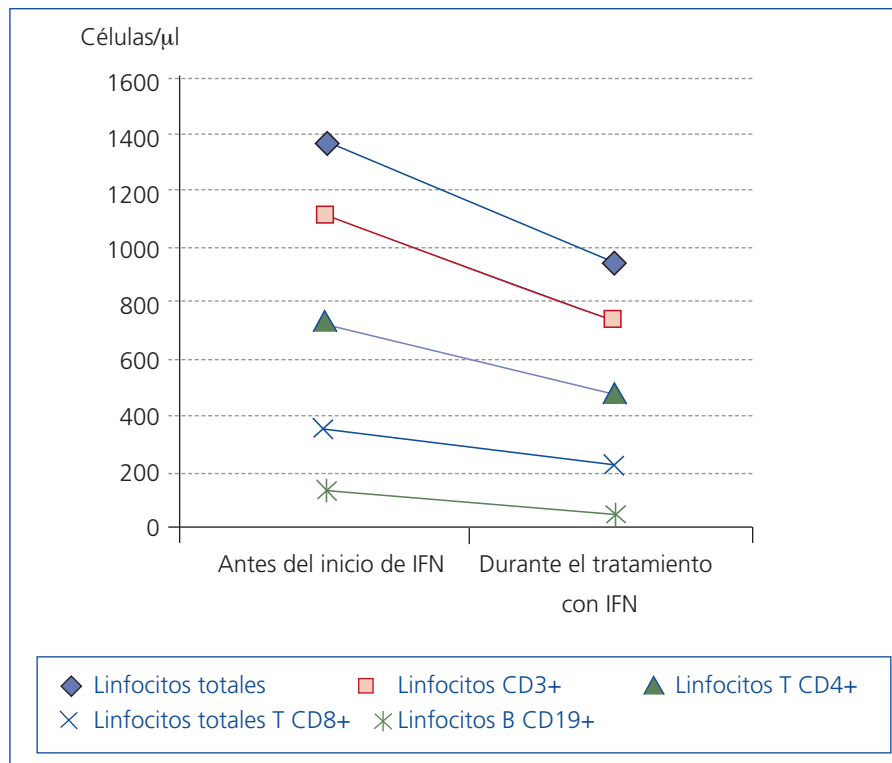


Figura 1. Evolución de las poblaciones linfocitarias tras el tratamiento con interferón α . IFN: interferón.

DISCUSIÓN

El lupus inducido por fármacos es una entidad para la que no existen unos criterios diagnósticos establecidos. Debe considerarse en aquellos pacientes que han recibido alguno de los fármacos implicados durante un período superior a un mes y que presentan una sintomatología y un estudio de autoinmunidad compatibles. La creciente aparición de nuevas terapias farmacológicas, así como la importante farmacovigilancia sobre sus efectos adversos, hacen que la lista de agentes asociados a este cuadro sea cada vez más amplia⁷, por lo que es fundamental una sospecha clínica alta, siendo de capital importancia para ello la relación temporal.

En el caso de nuestro paciente hay que destacar además la importante depleción linfocitaria inducida por el IFN- α . Si bien la linfopenia de células T es un efecto ya descrito con el uso de IFN- α consecuencia de la alteración que produce en la función tímica⁸, esta situación, unida a la importante linfopenia

B adicional presente en el paciente, supondría una disregulación de la respuesta inmunológica que podría estar implicada en el desarrollo del cuadro autoinmune.

Conflictos de interés

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

- Hess E. Drug-related lupus. *N Engl J Med* 1988;318:1460-2.
- Mongey AB, Hess EV. Drug insight: autoimmune effects of medications—what's new? *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:136-44.
- Fritzler MJ. Drugs recently associated with lupus syndromes. *Lupus* 1994;3(6):455-9.
- Aguirre Zamorano MA, López Pedrera R, Cuadrado Lozano MJ. Lupus inducido por fármacos. *Med Clin (Barc)* 2010;135(3):124-9.
- Adams LE, Mongey AB. Role of genetic factors in drug-related autoimmunity. *Lupus* 1994;3(6):443-7.

- Schur PH, Massarotti EM. *Lupus erythematosus: clinical evaluation and treatment*. New York: Springer; 2012. pp. 211-21.
- Wilson LE, Widman D, Dikman SH, Gorevic PD. Autoimmune disease complicating antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(3):163-73.
- Beq S, Rozlan S, Pelletier S, Willems B, Bruneau J, Lelievre JD, et al. Altered thymic function during interferon therapy in HCV-infected patients. *PLoS One* 2012;7(4):e34326.

Pilar Auñón-Rubio,
Eduardo Hernández-Martínez,
Ángel Sevillano-Prieto,
Enrique Morales-Ruiz

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario
 12 de Octubre. Madrid.

Correspondencia: Pilar Auñón Rubio
 Servicio de Nefrología. Hospital Universitario
 12 de Octubre. Madrid.
the.answer.is.blowing.in.the.wind@hotmail.com

Neurotoxicidad por baclofeno en paciente con insuficiencia renal crónica terminal

Nefrología 2014;34(4):xx

doi:10.3265/Nefrología.pre2014.Apr.12320

Sr. Director:

El baclofeno (ácido-4 beta clorofenilo-gamma aminobutírico) es un relajante muscular, utilizado como antiespástico en enfermedades como la esclerosis múltiple, los traumatismos medulares y el hipo^{1,2}.

Es excretado principalmente por vía renal (69-85 %), con un vida media en personas sanas de 2 a 6 h. En pacientes con insuficiencia renal existe un alto riesgo de neurotoxicidad, sobre todo si se administra con filtrado glomerular < 30 ml/min, provocando graves episodios de pérdida de conciencia^{3,4}.

La intoxicación por baclofeno en los pacientes de diálisis es un raro hallazgo,