

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT



#### ■ REVISIONES MONOGRÁFICAS

- ¿Es el tiempo de la hemodiálisis domiciliaria?
- Cuidados paliativos en la enfermedad renal crónica

#### ■ APRENDIENDO Y ENSEÑANDO NEFROLOGÍA

- Evaluar actividades complejas a través de rúbricas

#### ■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

#### ■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Fracaso renal agudo y diátesis hemorrágica: un debut excepcional de una enfermedad poco frecuente

#### ■ CASOS CLÍNICOS

- Importancia de la monitorización nutricional dentro del cuidado integral del paciente con enfermedad renal crónica avanzada
  - Glomerulonefritis asociada a endocarditis por *Brucella*. Reporte de un caso y revisión de la literatura
- Artritis reumatoide y amiloidosis primaria: ¿una asociación más que casual?
- Leishmaniasis asociada a síndrome hemofagocítico en el trasplante renal pediátrico
- Lupus eritematoso sistémico y síndrome nefrótico: una histología inesperada
  - Hidatidosis renal y glomerulosclerosis focal y segmentaria: un raro caso presentado como tumor renal en Perú

#### ■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- Seudoaneurisma intrarrenal con fístula arteriovenosa congénita o idiopática diagnosticado tras estudio de microhematuria persistente. Embolización supraselectiva con *microcoils*
- Hernia diafragmática de Morgagni en diálisis peritoneal

#### ■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- AJKD Official blog

Edición para la Formación Médica Continuada en Nefrología  
e Hipertensión Arterial de la Revista Nefrología



Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1ª planta  
08029 Barcelona (España)  
Zurbano, 76, 4º Izq.  
28010 Madrid (España)

ISSN: 2104-1637

www.revistanefrologia.com

email: revistanefrologia@elsevier.com

Protección de datos: Elsevier España, S.L.U. declara cumplir lo dispuesto por el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos) a partir del 25 de mayo de 2018.

#### Editores:

**Roberto Alcázar Arroyo**

*Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Leonor.*

*Madrid. España*

**Francisco Ortega Suárez**

*Área de Gestión Clínica de Nefrología.*

*Hospital Universitario Central de Asturias.*

*Oviedo. España*

**Rafael Santamaría Olmo**

*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía.*

*Córdoba. España*

#### Director del Grupo Editorial Nefrología:

**Juan Mariano Rodríguez Portillo**

*Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía.*

*Córdoba. España*

© 2018 Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

**Fotocopiar.** Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias (en este caso, dirijase a CEDRO ([www.cedro.org](http://www.cedro.org))).

**Productos derivados.** Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. Aparte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

**Almacenamiento o uso.** Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

**Derechos de autor.** El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

**Nota.** Ni Elsevier ni la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) tendrán responsabilidad alguna por las lesiones y/o daños sobre personas o bienes que sean el resultado de presuntas declaraciones difamatorias, violaciones de derechos de propiedad intelectual, industrial o privacidad, responsabilidad por producto o negligencia. Tampoco asumirán responsabilidad alguna por la aplicación o utilización de los métodos, productos, instrucciones o ideas descritos en el presente material. En particular, se recomienda realizar una verificación independiente de los diagnósticos y de las dosis farmacológicas.

Aunque el material publicitario se ajusta a los estándares éticos, su inclusión en esta publicación no constituye garantía ni refrendo alguno de la calidad o valor de dicho producto, ni de las afirmaciones realizadas por su fabricante.

# Programa de ejercicio en diálisis



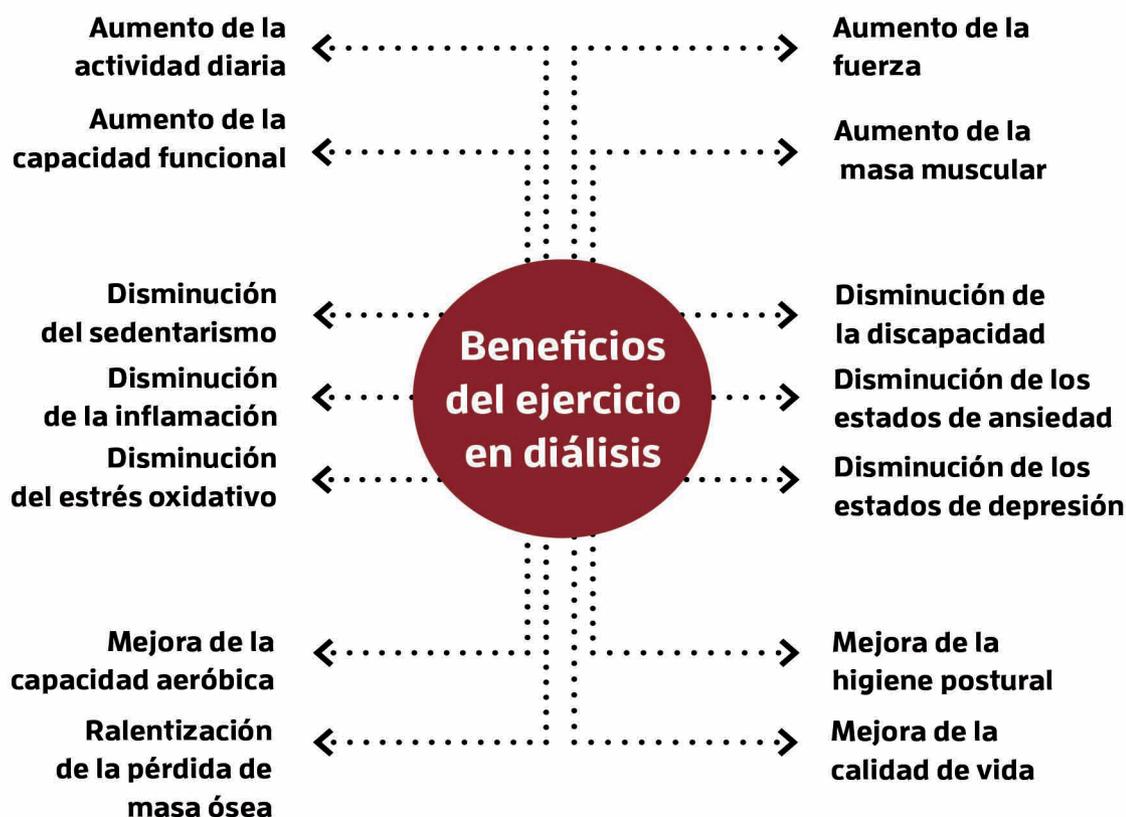
FUNDACIÓN **RENAL**

Iñigo Alvarez de Toledo

[www.friat.es](http://www.friat.es)



Desde 2016 · 285 pacientes con ERC beneficiados · 38 preparadores físicos



Colaboran:



CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



Universidad Europea LAUREATE INTERNATIONAL UNIVERSITIES



Universidad de Alcalá



Universidad Francisco de Vitoria UFV Madrid



Universidad Camilo José Cela

Universidad de Vigo

## REVISIONES MONOGRÁFICAS

- 1 • **¿Es el tiempo de la hemodiálisis domiciliaria?**  
Pedro Vidau Argüelles, Minerva Rodríguez-García, Carmen Díaz Corte
- 8 • **Cuidados paliativos en la enfermedad renal crónica**  
Rosa Sánchez Hernández, Rocío Zamora González-Mariño, Laura Rodríguez-Osorio Jiménez

## APRENDIENDO Y ENSEÑANDO NEFROLOGÍA

- 16 • **Evaluar actividades complejas a través de rúbricas**  
Jesús Morán Barrios

## RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 21 • **¿Reduce la liraglutida la tasa de eventos renales en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular?**  
Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017; **377:839-48.**  
Análisis crítico: Juan F. Navarro González, Carmen Mora Fernández
- 26 • **¿Se asocia el síndrome de apnea obstructiva del sueño con la presencia de eventos renales?**  
Hwu DW, Lin KD, Lin KC, Lee YJ, Chang YH. The association of OSA and renal outcomes-a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology.* 2017; **18:313.**  
Análisis crítico: Pedro Jesús Labrador, Jaime Corral, Juan Ramón Gómez-Martino
- 30 • **Elbasvir más grazoprevir en la enfermedad renal crónica estadios 4-5. ¿Mantienen la respuesta viral sostenida y mejoran la calidad de vida y la seguridad?**  
Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londoño MC, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; **2:585-94.**  
Análisis crítico: María Adoración Martín-Gómez, Rebeca García Agudo
- 33 • **¿Son los corticoides orales eficaces y seguros en el tratamiento de la nefropatía IgA en riesgo de progresión?**  
Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al; TESTING Study Group. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy. *The TESTING Randomized Clinical Trial. JAMA.* 2017; **318:432-42.**  
Análisis crítico: Ángel M. Sevillano, Eduardo Gutiérrez
- 36 • **¿Es eficaz el levamisol, como tratamiento ahorrador de esteroides, en retrasar la recaída y mantener la remisión de los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible?**  
Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, et al; all members of the Levamisole Study Group. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018; **93:510-8.**  
Análisis crítico: Mar Espino Hernández

- 39 • **¿Es el etelcalcetide un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes en hemodiálisis?**  
Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Kuramoto T, et al; ONO-5163 Study Group. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:1723-30.  
Análisis crítico: Raquel Ojeda, Marta Arias-Guillén
- 43 • **¿Se asocian las dosis altas de hemofiltración, respecto a las bajas, a un mejor pronóstico en el tratamiento del paciente crítico con fracaso renal agudo?**  
Li P, Qu LP, Qi D, Shen B, Wang YM, Xu JR, et al. High-dose versus low-dose haemofiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e014171.  
Análisis crítico: María Patrocinio Rodríguez Benítez, Alejandra Muñoz de Morales Rodríguez, Javier Carbayo López de Pablo
- 46 • **¿Cómo influyen las características sociodemográficas de los pacientes y los atributos de organización de un sistema de salud en la elección de la modalidad de diálisis?**  
Walker RC, Morton RL, Palmer SC, Marshall MR, Tong A, Howard K. A Discrete Choice Study of Patient Preferences for Dialysis Modalities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:100-8.  
Análisis crítico: Ana Rodríguez-Carmona, Miguel Pérez Fontán
- 49 • **¿Existe relación entre la exposición a glucosa en las soluciones de diálisis peritoneal y las infecciones peritoneales?**  
Nataatmadja M, Cho Y, Pascoe EM, Darssan D, Hawley CM, Johnson DW; balANZ Trial Investigators. Association between peritoneal glucose exposure and peritonitis in peritoneal dialysis patients: The balANZ Trial. *Perit Dial Int.* 2017;37:407-13.  
Análisis crítico: J. Emilio Sánchez-Álvarez, Elena Astudillo Cortés
- 52 • **¿Mejora los resultados del trasplante renal en asistolia la perfusión ex vivo del injerto con máquina de perfusión pulsátil en hipotermia?**  
Zhong Z, Lan J, Ye S, Liu Z, Fan L, Zhang Y, et al. Outcome improvement for hypothermic machine perfusion versus cold storage for kidneys from cardiac death donors. *Artif Organs.* 2017;41:647-53.  
Análisis crítico: Isabel Pérez Flores, Cristina Fernández Pérez, Ana Isabel Sánchez Fructuoso

#### CASO CLÍNICO CERRADO

- 55 • **Fracaso renal agudo y diátesis hemorrágica: un debut excepcional de una enfermedad poco frecuente**  
Verónica de la Espada Piña, Pedro L. Quirós Ganga, César Remón Rodríguez

#### CASOS CLÍNICOS

- 60 • **Importancia de la monitorización nutricional dentro del cuidado integral del paciente con enfermedad renal crónica avanzada**  
Guillermina Barril, Ángel Nogueira, Florencia Russo, José Antonio Sánchez-Tomero
- 66 • **Glomerulonefritis asociada a endocarditis por *Brucella*. Reporte de un caso y revisión de la literatura**  
Guillermo Navarro-Blackaller, Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez, Luis Humberto Blanco-Ornelas, María Guadalupe Flores Alatorre, Ernesto Landeros-Navarro, Guillermo García-García
- 72 • **Artritis reumatoide y amiloidosis primaria: ¿una asociación más que casual?**  
Anika Tyszkiewicz, Pilar Fraile Gómez, Patricia Antúnez Plaza, José Antonio Menacho Miguel, Miguel Sánchez-Jáuregui Castillo, Pedro García Cosmes
- 76 • **Leishmaniasis asociada a síndrome hemofagocítico en el trasplante renal pediátrico**  
Julia Fijo, Ana Sánchez-Moreno, Carmen Santana, Laura Merino, Olaf Neth
- 81 • **Lupus eritematoso sistémico y síndrome nefrótico: una histología inesperada**  
Amaia Begoña Osorio Montes, Elena Olivar Pérez, Oihana Larrañaga Zabaleta, Teresa Visus Fernández del Manzano, Marta Rezola Bajineta

- 85 • **Hidatidosis renal y glomerulosclerosis focal y segmentaria: un raro caso presentado como tumor renal en Perú**

Cristhian Vizcarra Vizcarra, Claudia Peña Santa Cruz, Hernán del Carpio Zeballos, Eduardo Chávez Velázquez, José González-Polar Garcés, Carmen Asato Higa

#### IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- 89 • **Seudoaneurisma intrarrenal con fístula arteriovenosa congénita o idiopática diagnosticado tras estudio de microhematuria persistente. Embolización supraselectiva con *microcoils***

Montserrat Picazo Sánchez, Marc Cuxart Pérez, José Ramón Fortuño Andrés, Ramon Sans Lorman

- 91 • **Hernia diafragmática de Morgagni en diálisis peritoneal**

Aránzazu Sastre, Santiago Mariño, Carmen Barnés, Cristina Lucas, Elena Monfá, George Stifan, Verónica Barcia, Benjamin de León, Mario Prieto, Ana María Fernández

#### RECURSOS WEB DESTACADOS

- 93 • **AJKD official blog**  
**<https://ajkdblog.org/>**

Edoardo Melilli



FUNDACIÓN **RENAL**  
Iñigo Alvarez de Toledo



## Descárgate Nefrodiet

una aplicación para ayudar a los **enfermos renales** a alimentarse mejor y de gran utilidad para los **profesionales sanitarios** que podrán acceder a la información nutricional de **más de 500 alimentos**.

*Con tan solo un click sabrás el Fósforo, Potasio, Sodio, Hidratos de Carbono, Proteínas, Calorías, Ratio P/proteína, carga glucémica e índice glucémico y podrás calcular la pérdida de potasio en función de la técnica de cocinado.*



**Avalada por:**



**Más información:**

[www.friat.es/nefrodiet](http://www.friat.es/nefrodiet)

# ¿Es el tiempo de la hemodiálisis domiciliaria?

Pedro Vidau Argüelles<sup>1</sup>, Minerva Rodríguez-García<sup>1,2</sup>,  
Carmen Díaz Corte<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

<sup>2</sup> Red de Investigación Renal REDinREN. Instituto de Salud Carlos III

NefroPlus 2018;10(1):1-7

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

La hemodiálisis domiciliaria comienza en la década de 1960 y tiene su apogeo en la de 1970, favorecido por la ausencia de una estructura hospitalaria que pudiera asumir la creciente demanda por parte de los pacientes. Posteriormente, coincidiendo con la expansión de unidades de hemodiálisis y el desarrollo de la diálisis peritoneal, se observa una reducción de la proporción de pacientes en hemodiálisis domiciliaria hasta unos valores casi testimoniales. Desde finales de la década de 1990 se asiste a un resurgir de la hemodiálisis domiciliaria. Cada vez son mayores las evidencias de beneficios clínicos (reducción de morbimortalidad, mejor control de la presión arterial y reducción de la hipertrofia de ventrículo izquierdo, mejor control de la anemia y del metabolismo óseo mineral, mejor estado nutricional, aumento de la calidad de vida, etc.), sociales y económicos con el desarrollo de esta.

Se realiza una revisión de las indicaciones, ventajas y beneficios de la hemodiálisis domiciliaria, así como un análisis de las posibles barreras o dificultades en su implantación, y se hace hincapié en la necesidad de programas formativos, tanto para pacientes como para profesionales sanitarios, que faciliten su desarrollo.

**Palabras clave:** Hemodiálisis domiciliaria. Hemodiálisis frecuente. Hemodiálisis corta. Hemodiálisis nocturna.

## HISTORIA Y SITUACIÓN ACTUAL

El tratamiento de la enfermedad renal crónica (ERC) avanzada con hemodiálisis (HD) comienza en 1960 en Seattle, cuando Scribner y colaboradores desarrollan el primer *shunt* arteriovenoso de teflón. En 1962, poco tiempo después, se crea la primera unidad de HD para pacientes ambulatorios<sup>1</sup>.

La historia de la HD domiciliaria discurre de manera paralela a la de la HD en unidades hospitalarias, y en el año 1961 se documenta el primer caso de una HD domiciliaria realizada por el Dr. Yuki Nose en Japón<sup>1</sup>.

Puesto que no había reembolso por parte de los seguros privados y no existía ningún tipo de financiación para realizar este tratamiento, la demanda de la HD rápidamente excedió su disponibilidad en

los centros hospitalarios; de esta manera se favoreció el desarrollo de programas de HD domiciliaria, entre los que destacan el de Shaldon en Londres, Merrill en Boston y el propio Scribner en Seattle<sup>1</sup>.

Durante la década de 1960 y primera parte de la de 1970, la HD domiciliaria alcanza su máximo apogeo, y la técnica más utilizada fue la HD nocturna realizada 3 veces por semana. En el año 1973, más del 30% de los pacientes en HD de Estados Unidos realizaba HD domiciliaria<sup>1</sup>. En Australia y Nueva Zelanda la proporción superaba el 50%<sup>2</sup>.

En España, en el año 1979, de un total de 3.661 pacientes en HD, tan solo 231 (6,3%) realizaban HD en su domicilio<sup>3</sup>. En esa misma fecha, existía en nuestro hospital un programa consolidado de HD domiciliaria que llegó a tener una veintena de pacientes, la mitad del total de pacientes en HD.

En esa misma época, en Estados Unidos se crea el Medicare, que proporciona una cobertura casi universal en la financiación de los gastos derivados de la HD y el trasplante renal. Aumenta, por tanto, el número de pacientes subsidiarios de recibir esta terapia, por lo que se incrementa el número de unidades de HD por todo el país. Al mismo tiempo se inicia el desarrollo de la diálisis peritoneal, una nueva técnica de diálisis con un aprendizaje más sencillo, que también se realiza en el ámbito domiciliario<sup>4</sup>.

### Correspondencia: Pedro Vidau Argüelles

Unidad de Hemodiálisis.

HUCA-Hospital Universitario Central de Asturias.

Avda. de Roma, s/n. 33011 Oviedo.

pedro.vidau@sespa.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

La suma de todos estos factores propicia que se produzca un rápido descenso del número de pacientes en HD domiciliaria. En el año 2005, la proporción de pacientes en HD domiciliaria de Estados Unidos era menor del 1%<sup>5</sup>. En Europa, la evolución fue similar y la proporción bajó del 15% en 1975 a menos del 5% en 1994<sup>6</sup>.

Es en la década de 1990 cuando nuevamente se despierta el interés por la HD domiciliaria. Con el objetivo de mejorar la morbimortalidad de los pacientes, se comienzan a explorar nuevas pautas de diálisis en las que la frecuencia y duración juegan un papel determinante, en un intento de reducir los largos períodos entre las sesiones de HD. Para hacerlo sostenible, se potencia nuevamente la HD domiciliaria, y solamente algunos casos seleccionados serán candidatos a realizar HD de alta frecuencia en el ámbito hospitalario<sup>7</sup>.

En el año 1994, el Dr. Robert Uldall, del Toronto Western Hospital en Canadá, publica los beneficios de la HD realizada durante el sueño, 6 sesiones por semana, en el domicilio de los pacientes. Fue el primer proyecto que combinó el aumento de la frecuencia y la duración de las sesiones de HD, y describió un mayor control de la presión arterial [PA], una menor necesidad del uso de captadores del fósforo y una mejoría del estado general de los pacientes<sup>8</sup>.

Desde entonces abundan los estudios que muestran los beneficios clínicos de la HD domiciliaria, facilitando la sostenibilidad desde el punto de vista económico<sup>9-10</sup>.

La incorporación de nuevos equipos de HD, más sencillos para los pacientes y específicamente diseñados para el tratamiento domiciliario, también ha jugado un importante papel en el resurgir de la HD domiciliaria<sup>4</sup>.

Aunque la HD domiciliaria está creciendo de manera significativa en el ámbito internacional, continúa habiendo importantes diferencias entre los distintos países, e incluso dentro de un mismo país. En Australia y Nueva Zelanda, donde las tremendas distancias geográficas juegan un papel muy importante, la proporción de pacientes en HD domiciliaria se

mantiene elevada: 9,4 y 18,3%, respectivamente. En los países del norte de Europa (Dinamarca, Finlandia, Suecia, Países Bajos y Reino Unido) y en Canadá, la proporción de pacientes en HD domiciliaria oscila entre un 3 y un 6%<sup>11</sup>. En Estados Unidos, la proporción se redujo del 30% en 1973 a menos del 0,5% en 2005; desde entonces se aprecia un lento pero constante crecimiento hasta una proporción del 1,8% en el año 2013.

### DEFINICIÓN DE HEMODIÁLISIS DOMICILIARIA

Cuando se habla de la HD domiciliaria se hace referencia a la terapia renal sustitutiva con depuración extracorpórea realizada en el ámbito domiciliario. La técnica puede ser realizada por el propio paciente, por un cuidador o por personal sanitario. Es un concepto muy amplio, pues engloba pautas diferentes, entre las que destacan<sup>12</sup>:

- HD convencional: 3-5 h, 3 veces por semana.
- HD frecuente o de alta frecuencia: entre 5 y 7 veces por semana.
  - Corta: 1,5-3 h por sesión.
  - Estándar: 3-5 h por sesión.
  - Larga: > 5 h por sesión.
- HD larga (> 5 h): 3 veces por semana o cada 3 días.

Tanto a la HD frecuente corta como a la HD frecuente estándar se las denomina "HD diaria", y a la HD frecuente larga, "HD nocturna"<sup>12</sup> (tabla 1).

En consecuencia, cuando se habla y se revisan estudios comparativos entre la HD domiciliaria y la HD convencional, se tiene que considerar que no siempre se está hablando de lo mismo.

### BENEFICIOS Y VENTAJAS DE LA HEMODIÁLISIS DOMICILIARIA

Cualquier mejoría aplicada a la técnica de HD debe reducir la morbimortalidad de los pacientes y aumentar su calidad de vida. Si además se consigue una reducción en los costes, se estaría ante una actuación coste-eficiente.

**Tabla 1. Pautas de HD domiciliaria**

Tipo de HD	Frecuencia	Duración	Denominación
<b>Convencional</b>	3/semana	3-5 horas	
<b>Frecuente o de alta frecuencia</b>	5-7/semana	1,5-3 horas: HD frecuente corta	<b>HD diaria</b>
	5-7/semana	3-5 horas: HD frecuente estándar	
	5-7/semana	> 5 horas: HD frecuente larga	<b>HD nocturna</b>
<b>Larga</b>	3/semana o cada 72 horas	> 5 horas	

HD: hemodiálisis.

La HD de alta frecuencia, que en nuestro país se realiza mayoritariamente en el ámbito domiciliario, cumpliría estos requisitos. Se administra a los pacientes una mayor dosis de diálisis, con una clara mejoría en su calidad de vida, y se les evitan los traslados a los centros de diálisis y las largas esperas; así se reducen de forma significativa los costes de la terapia.

## Clínicos

Se han realizado muchos estudios, una gran mayoría de ellos observacionales, que muestran mejores resultados de la HD de alta frecuencia con respecto a la HD convencional en centro.

Se ha observado mejoría en la morbimortalidad<sup>13-17</sup>, la calidad de vida<sup>18-20</sup>, el control de las cifras de PA y la reducción (y en algunos casos, la suspensión) de la toma de fármacos antihipertensivos<sup>21-24</sup>, la disminución de la hipertrofia ventricular izquierda<sup>21-24</sup> y el mejor control de la anemia con menor dosis de agentes estimulantes de la eritropoyesis<sup>21,25</sup>.

Asimismo, se evidencia un mejor control del metabolismo óseo mineral con descenso en la toma de captadores del fósforo<sup>22,26,27</sup>, mejoría del estado nutricional y mejor control del peso seco<sup>18,28-30</sup>, mantenimiento de la función renal residual<sup>21-24</sup>, mejoría en la tolerancia a las sesiones de diálisis<sup>21-22, 25-26</sup> y reducción de los costes<sup>9-10,31</sup>.

Sin embargo, no hay muchos estudios aleatorizados que confirmen estos supuestos<sup>7</sup>; además, algunos de ellos tienen defectos metodológicos. En todos los estudios fue muy difícil aleatorizar la HD domiciliaria frente a la HD en el centro; en algunos casos se trataba de técnicas completamente diferentes (convencional en el centro frente a nocturna domiciliaria).

En el Frequent Hemodialysis Network Trial, desarrollado por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, se estudiaron 2 grupos de pacientes. En el primero, 245 pacientes se aleatorizaron a recibir tratamiento con HD corta en el centro 6 veces por semana frente a HD convencional en el centro 3 veces por semana. En el segundo grupo se estudiaron 87 pacientes, tratados con HD convencional en el centro 3 veces por semana frente a HD nocturna en domicilio 6 veces por semana. Tras un período de seguimiento de 12 meses, en la primera parte del estudio se observaron resultados favorables a la HD de alta frecuencia en las variables combinadas de muerte o reducción de la masa ventricular izquierda medida por resonancia magnética cardíaca, así como en muerte o mejoría en la función física del cuestionario de salud SF-36 (objetivos primarios). Asimismo, se observó un mejor control de la PA y de la hiperfosforemia en el grupo de la HD frecuente, pero también un incremento en el número de actuaciones sobre el acceso vascular<sup>22</sup>. En el segundo grupo, cuando se compararon los pacientes tratados con HD frecuente nocturna frente a la HD convencional, no se objetivaron diferencias en los objetivos primarios, pero sí se continuó observando mejoría en el control de la PA e hiperfosforemia, así como un mayor número de actuaciones sobre el acceso vascular. En esta segunda parte del estudio hubo problemas de reclutamiento, así

como pacientes que no completaron el estudio, y el poder estadístico resultó escaso<sup>32</sup>.

La hipertrofia ventricular izquierda (HVI) es un factor de riesgo independiente para mortalidad y morbilidad cardiovasculares, que tiene un importante valor pronóstico en los pacientes con ERC<sup>33</sup>. En diversos estudios observacionales se muestra una clara mejoría en la HVI, tanto con la HD corta diaria como con la nocturna domiciliaria<sup>23,24,34,35</sup>. El hecho de aumentar la frecuencia de las sesiones de HD hace que desaparezca el período largo entre ellas, habitualmente asociado a mayor morbimortalidad<sup>36</sup>; se reduce, por tanto, el riesgo de hiperpotasemia y disminuye la tasa de ultrafiltración. Un mejor control de la PA con menor uso de agentes antihipertensivos se ha observado en pacientes en HD domiciliaria, lo que favorece la reducción de la HVI<sup>23,32,34,37,38</sup>.

Estudios de cohortes de pacientes en HD nocturna en Canadá muestran unas tasas de supervivencia a 1 y 5 años del 95,2 y el 80,1%, respectivamente<sup>39</sup>. En otra cohorte de 286 pacientes en Australia, los resultados son similares, con una supervivencia a 1 y 5 años del 98 y el 83%, respectivamente<sup>40</sup>.

Un estudio de Nesrallah et al compara a 338 pacientes del IQDR (International Quotidian Dialysis Registry) tratados con 4,8 sesiones por semana con una duración de 7,4 h por sesión, frente a 1.388 pacientes del DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) tratados con 3 sesiones por semana con una duración de 3,9 h por sesión; se observa una supervivencia un 45% mayor en el primer grupo<sup>17</sup>. Resultados similares (riesgo de mortalidad un 33% menor) se observan en un estudio de cohortes reciente, realizado en Estados Unidos, que compara nuevamente HD de larga duración con HD convencional<sup>41</sup>.

## Sociales

El hecho de dializarse en el propio domicilio hace que se eviten los traslados a las unidades de HD, con el consiguiente ahorro en tiempo y recursos. Esto juega un papel muy importante en países con grandes distancias a los centros de HD, como Australia, Nueva Zelanda o Canadá. Actualmente en España esto no supone un gran problema, pero sí lo fue, por ejemplo, en Asturias en la década de 1970 y primeros años de la de 1980, debido a las dificultades de acceso por carretera a las unidades de HD localizadas en el centro de la región.

Asimismo, también se evitan los tiempos de espera previos e inmediatamente posteriores a la realización del tratamiento. El paciente se convierte en gestor de su propio tiempo, pasando de los horarios rígidos de las unidades de HD a la flexibilidad horaria propia de la HD domiciliaria, adecuando la terapia a su propio estilo de vida e incrementando su autonomía. Todo ello contribuye a una mejor conciliación familiar, así como a facilitar el acceso al mercado laboral<sup>42</sup>.

Por otra parte, no se pueden olvidar los beneficios adicionales que aportan las técnicas que potencian el autocuidado<sup>43</sup>: aumento de la responsabilidad en los tratamientos, disminución

de la dependencia, aumento de la autoestima, mejoría de la calidad de vida, etc.

### Económicos

Plantearse pasar sistemáticamente de una HD convencional en el centro 3 veces por semana a una HD de alta frecuencia también en el centro tendría un importante sobre coste (material fungible, personal, transportes, etc.), que en el momento actual, con la creciente limitación de recursos económicos, en nuestro medio sería inasumible.

Sin embargo, realizar esa misma técnica en el ámbito domiciliario es coste-eficiente. A pesar del incremento del gasto en material fungible, derivado del aumento del número de sesiones de HD, el coste total puede reducirse, pues desaparece el gasto relacionado con el transporte al centro y el gasto de personal. Estudios realizados en diferentes países (Canadá, Australia, Estados Unidos) han demostrado un menor coste de la HD domiciliaria en comparación con la HD convencional<sup>10</sup>. También se reduce el gasto en tratamiento farmacológico (agentes estimulantes de la eritropoyesis, fármacos antihipertensivos y captores del fósforo) y se disminuye el gasto derivado de hospitalizaciones por la reducción de la morbilidad<sup>9,42</sup>.

### INDICACIONES Y LIMITACIONES DE LA TERAPIA

No existen guías de práctica clínica basadas en la evidencia que den una respuesta al abordaje de la elección de la modalidad terapéutica en la ERC avanzada<sup>12</sup>.

La HD domiciliaria puede estar indicada para un amplio y heterogéneo grupo de pacientes, en el que deben estar representados tanto los pacientes jóvenes con una vida activa como los pacientes adultos y ancianos que, independientemente del grado de morbilidad, prefieren recibir la terapia en su domicilio y tienen el apoyo necesario para hacerlo. No se debe ser restrictivo en las indicaciones de la técnica y, en la medida de lo posible, se debe facilitar a los pacientes soluciones que les ayuden a superar las barreras que se encuentren en el desarrollo de esta.

Es nuestra obligación informar a todos los pacientes con ERC avanzada de todas las opciones terapéuticas, incluyendo el tratamiento conservador sin diálisis, el trasplante renal anticipado, las terapias domiciliarias (tanto la HD domiciliaria como la diálisis peritoneal) y la HD en el centro de HD<sup>12</sup>.

En caso de que no se vaya a realizar el trasplante de manera inmediata, se pueden ofrecer las terapias domiciliarias como una primera opción, y se deja al paciente la decisión de elección entre ellas según sus gustos y preferencias personales, siempre que no exista algún condicionante médico que haga preferible una de ellas.

Asimismo puede realizarse HD domiciliaria tras el fracaso del trasplante o de la diálisis peritoneal, y la indicación también puede surgir desde la propia unidad de HD, en un intento de

intensificar la terapia para un mejor control del volumen, de la hipertensión arterial y de la hiperfosforemia.

Como en la HD convencional, la primera opción del acceso vascular debe ser la fístula arteriovenosa nativa, seguida de la protésica y finalmente el catéter venoso central tunelizado<sup>44</sup>. En algunos centros, ante la dificultad por parte de algunos pacientes o cuidadores de la punción y canulación de la fístula arteriovenosa, se ha desarrollado con éxito la técnica de punción *bottomhole*, que consiste en canalizar la fístula arteriovenosa repetidamente en los mismos puntos con agujas romas, a diferencia de la clásica "punción en escalera", en la que los puntos de punción se van rotando. Esta técnica es fácil de aprender y la puede realizar el propio paciente. Como último recurso queda el catéter tunelizado, y siempre hay que informar al paciente de los riesgos de infección y morbilidad asociados a este<sup>7</sup>.

No son muchas las contraindicaciones absolutas para realizar la técnica. Es imprescindible disponer de agua y luz en el domicilio del paciente, así como unas condiciones higiénicas mínimas, tanto personales como del domicilio. La enfermedad mental grave, así como la existencia de eventos frecuentes que puedan poner en peligro la vida del paciente (convulsiones, angina, inestabilidad hemodinámica, etc.) y que en ningún caso deben ser abordados en un domicilio ni tratados por un cuidador, también contraindican la técnica<sup>7</sup>. Si el paciente es candidato a trasplante renal de donante vivo tampoco merece la pena iniciar el aprendizaje de esta técnica.

No todo son ventajas en la HD domiciliaria. En muchos casos se requieren modificaciones (generalmente obras menores) en el sistema eléctrico y de agua del domicilio.

Cuando el paciente se dializa 5-6 días por semana, su hogar termina convirtiéndose en un hospital. Y no se debe olvidar la figura del cuidador, a menudo infravalorado en el desarrollo de esta técnica. Como en todos los tratamientos crónicos de larga duración, el cuidador sufre un importante desgaste. Quizás se deberían plantear actuaciones complementarias para facilitar el descanso de los cuidadores, sustituciones temporales de estos o incluso traslados temporales de los pacientes a la unidad de diálisis.

### DIFICULTADES/BARRERAS EN LA IMPLEMENTACIÓN DE LA HEMODIÁLISIS DOMICILIARIA

Si se revisa a los pacientes que se dializan en nuestros centros, se ve que muchos de ellos podrían dializarse en su domicilio sin demasiados problemas. Pero cuando se les propone, es frecuente que todos mencionen los mismos temores y preocupaciones: piensan que tendrán que asumir demasiada responsabilidad, no se sienten capaces de aprender a manejar el monitor y tienen miedo al fracaso, creen que se van a encontrar solos ante cualquier contrariedad, no se sienten capaces de canalizar la fístula arteriovenosa, etc.

Tal como se ha comentado anteriormente, es muy importante que, en la consulta de ERC avanzada, los pacientes reciban información reglada sobre las distintas modalidades terapéuticas,

haciendo hincapié en los posibles beneficios, la eficacia y la seguridad de las técnicas domiciliarias. Hay estudios que demuestran que este tipo de programas educacionales facilita la elección de estas técnicas<sup>45</sup>. Es más, también son eficaces cuando se aplican a pacientes que han tenido que comenzar la diálisis de manera urgente no programada, observando cómo hasta un tercio de ellos posteriormente se cambia a una modalidad domiciliaria<sup>46</sup>.

Otro tipo de actuaciones, como reuniones con pacientes y familiares que ya están realizando la técnica, asistencia a sesiones de aprendizaje de otros pacientes, prácticas de canulación de fístula arteriovenosa, etc., también pueden resultar eficaces<sup>42</sup>.

En algunos países existe la monitorización remota por vía telemática de las sesiones de HD, pero en nuestro medio no es habitual. Los pacientes y cuidadores no deben sentirse solos en ningún momento y deben tener acceso telefónico las 24 h del día, tanto al servicio técnico de mantenimiento como a la unidad de HD, para solventar cualquier tipo de duda o problema que se presente durante el desarrollo de la técnica.

Cualquier monitor de HD sirve para hacer HD domiciliaria, y hasta hace poco se hacía con los mismos equipos que había en las unidades de HD. En los últimos años hay un creciente interés por parte de la industria en el diseño de equipos de diálisis más adaptados al entorno domiciliario: tamaño reducido y transportable, manejo sencillo e intuitivo, con mejoras en la accesibilidad y visualización de la pantalla, con programas de mantenimiento y desinfección sencillos, sin menoscabo de su seguridad y fiabilidad<sup>12</sup>.

Una importante barrera en el desarrollo de la HD domiciliaria es la ausencia de formación entre los profesionales sanitarios. En una encuesta reciente entre más de 400 nefrólogos de todo el mundo, un 56% de los que respondieron a la encuesta reconocía que en sus unidades no había ningún paciente en HD domiciliaria<sup>47</sup>.

En los países con mayor implementación de la técnica, Australia y Nueva Zelanda, los nefrólogos en formación deben acreditar conocimientos sobre la diálisis peritoneal y la HD domiciliaria<sup>48</sup>. Sin embargo, en una encuesta realizada a nefrólogos en formación de Estados Unidos, apenas un 16% se sentía capacitado para el abordaje de los pacientes en HD domiciliaria<sup>49</sup>.

Parece muy poco probable que profesionales sanitarios con falta de experiencia y formación en una técnica determinada sean capaces de promover entre los pacientes el desarrollo de esta.

Una encuesta realizada a nefrólogos en nuestro país en el año 2015 revela un creciente interés por la HD domiciliaria. Tras analizar 142 encuestas de 76 unidades de diálisis diferentes, se confirmó la existencia de un programa de HD domiciliaria en 32 centros (42,1%). Casi la mitad de estos centros inició el programa después del año 2011 y un 60,5% de las unidades de nefrología respondió que serían capaces de disponer de un programa propio de HD domiciliaria a 1 año vista. De manera

similar a lo que se describe en otros estudios realizados, consideran que la falta de información de los pacientes, así como la ausencia de formación de profesionales y las barreras de tipo económico (falta de espacio físico y ausencia de personal), son los principales problemas en el desarrollo del programa<sup>50</sup>.

El análisis de la supervivencia de la técnica también muestra importantes diferencias entre los distintos países. En una cohorte canadiense de HD domiciliaria nocturna, la supervivencia de la técnica a 1 y 5 años fue del 98 y el 95%<sup>39</sup>. Estudios del Reino Unido<sup>51</sup> y Australia muestran resultados similares. Por el contrario, en Estados Unidos, la tasa de fallo de la técnica al primer año es del 24,9%<sup>52</sup>. Esto se podría atribuir a la mayor prevalencia de diabetes y enfermedad cardíaca en los pacientes que comienzan HD domiciliaria, pero hay estudios que muestran que los principales motivos del fallo de la técnica no son razones médicas sino interferencias en la vida familiar, pérdida del soporte facilitado por el cuidador, pérdida de confianza en la realización de tareas complicadas, etc.<sup>51</sup>.

La experiencia en diálisis peritoneal muestra que las unidades de pequeño tamaño tienen una mayor tasa de fallo de la técnica que las grandes. Es posible que centralizar la HD domiciliaria en unidades con mayor experiencia pueda mejorar los resultados. El uso de equipos de HD pequeños, portátiles y de fácil manejo también puede contribuir a una mayor supervivencia de la técnica<sup>4</sup>.

## REFLEXIONES Y CONCLUSIONES FINALES

No cabe duda de que la popularidad de la HD domiciliaria está aumentando en los últimos años. Se trata de una técnica eficaz, que aporta una serie de ventajas para los pacientes y para el sistema sanitario.

Al igual que en la HD convencional, hay que individualizar el tratamiento prescribiendo la dosis de diálisis necesaria para alcanzar los objetivos terapéuticos programados, con el convencimiento de que si un paciente puede estar bien dializado en una unidad hospitalaria, también lo puede estar en el ámbito domiciliario.

Se debe hacer un esfuerzo en la educación y formación de pacientes y profesionales sanitarios, para que, cuando llegue el momento de elegir la técnica de diálisis, ambos estén capacitados en la toma de decisiones.

Aún persisten importantes barreras en el desarrollo de esta técnica, pero un abordaje multidisciplinar (educación de pacientes, formación de profesionales, mejoras técnicas como la monitorización de la diálisis y el desarrollo de equipos de diálisis de más fácil manejo, etc.) puede hacer que esta perspectiva vaya cambiando en los próximos años.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## Conceptos clave

1. La HD domiciliaria es un concepto muy amplio que incluye varias técnicas muy diferentes.
2. Cada vez son mayores las evidencias de beneficios clínicos, sociales y económicos con la HD diaria y la HD nocturna (ambas, HD frecuente).
3. Es necesario informar y educar a los pacientes con ERC avanzada en todas las opciones terapéuticas, incluyendo el tratamiento conservador.
4. Es necesario promover las terapias domiciliarias (diálisis peritoneal y HD domiciliaria) como primera opción, siempre que sea posible.
5. Es necesario implementar programas formativos en técnicas domiciliarias para todos los especialistas en formación.
6. Importancia del desarrollo por parte de la industria de equipos de HD que sean “más amigables” para el paciente, con el objetivo de facilitar el aprendizaje de estos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blagg CR. A brief history of home hemodialysis. *Adv Ren Replace Ther.* 1996;3:99-105.
2. Agar JW. International variations and trends in home hemodialysis. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16:205-14.
3. Valles Prats M, García García M. Informe anual del Registro de Pacientes en Diálisis y Trasplante Renal en España. 1979. *Nefrología.* 1981;1:83-92.
4. Trinh E, Chan CT. The Rise, Fall, and Resurgence of Home Hemodialysis. *Semin Dial.* 2017;30:174-80.
5. Blagg CR. The renaissance of home hemodialysis: where we are, why we got here, what is happening in the United States and elsewhere. *Hemodial Int.* 2008;12 Suppl 1:S2-5.
6. Feraud P, Wauters JP. The decline of home hemodialysis: how and why? *Nephron.* 1999;81:249-55.
7. Pérez-Alba A, Barril-Cuadrado G, Castellano-Cervino I, Martín-Reyes G, Pérez-Melón C, Slon-Roblero F, et al. Home haemodialysis in Spain. *Nefrología.* 2015;35:1-5.
8. Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Wallace L, Sit W, Vas S, et al. Slow nocturnal home hemodialysis at the Wellesley Hospital. *Adv Ren Replace Ther.* 1996;3:133-6.
9. McFarlane PA, Pierratos A, Redelmeier DA. Cost savings of home nocturnal versus conventional in-center hemodialysis. *Kidney Int.* 2002;62:2216-22.
10. Komenda P, Gavaghan MB, Garfield SS, Poret AW, Sood MM. An economic assessment model for in-center, conventional home, and more frequent home hemodialysis. *Kidney Int.* 2012;81:307-13.
11. National Institutes of Health NIDDK. United States Renal Data System. 2015 USRDS annual data report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. Bethesda, MD: NIH; 2015.
12. Nesrallah G. Hemodiálisis en casa e intensiva. En: Daugirdas J, Blake P, Ing T, editors. *Manual de diálisis.* 5.ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health España; 2015. p. 305-20.
13. Kjellstrand CM, Buoncristiani U, Ting G, Traeger J, Piccoli GB, Sibai-Galland R, et al. Short daily haemodialysis: survival in 415 patients treated for 1006 patient-years. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3283-9.
14. Pauly RP, Gill JS, Rose CL, Asad RA, Chery A, Pierratos A, et al. Survival among nocturnal home haemodialysis patients compared to kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2915-9.
15. Johansen KL, Zhang R, Huang Y, Chen SC, Blagg CR, Goldfarb-Rumyantzev AS, et al. Survival and hospitalization among patients using nocturnal and short daily compared to conventional hemodialysis: a USRDS study. *Kidney Int.* 2009;76:984-90.
16. Kjellstrand C, Buoncristiani U, Ting G, Traeger J, Piccoli GB, Sibai-Galland R, et al. Survival with short-daily hemodialysis: association of time, site, and dose of dialysis. *Hemodial Int.* 2010;14:464-70.
17. Nesrallah GE, Lindsay RM, Cuerden MS, Garg AX, Port F, Austin PC, et al. Intensive hemodialysis associates with improved survival compared with conventional hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:696-705.
18. McPhatter LL, Lockridge RS Jr, Albert J, Anderson H, Craft V, Jennings FM, et al. Nightly home hemodialysis: improvement in nutrition and quality of life. *Adv Ren Replace Ther.* 1999;6:358-65.
19. Heidenheim AP, Muirhead N, Moist L, Lindsay RM. Patient quality of life on quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:36-41.
20. Finkelstein FO, Schiller B, Daoui R, Gehr TW, Kraus MA, Lea J, et al. At-home short daily hemodialysis improves the long-term health-related quality of life. *Kidney Int.* 2012;82:561-9.
21. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn RR, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;298:1291-9.
22. FHN Trial Group, Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, Depner TA, Eggers PW, Gassman JJ, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med.* 2010;363:2287-300.

23. Chan CT, Floras JS, Miller JA, Richardson RM, Pierratos A. Regression of left ventricular hypertrophy after conversion to nocturnal hemodialysis. *Kidney Int.* 2002;61:2235-9.
24. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, Pasini P, Cio G, Cicconi B, et al. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:371-6.
25. Schwartz DI, Pierratos A, Richardson RM, Fenton SS, Chan CT. Impact of nocturnal home hemodialysis on anemia management in patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2005;63:202-8.
26. Ayus JC, Achinger SG, Mizani MR, Chertow GM, Furgaga W, Lee S, et al. Phosphorus balance and mineral metabolism with 3 h daily hemodialysis. *Kidney Int.* 2007;71:336-42.
27. Daugirdas JT, Chertow GM, Larive B, Pierratos A, Greene T, Ayus JC, et al; Frequent Hemodialysis Network (FHN) Trial Group. Effects of frequent hemodialysis on measures of CKD mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:727-38.
28. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R, Vas S, Raj DS, Ecclestone AM, et al. Nocturnal hemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9:859-68.
29. Galland R, Traeger J, Arkouche W, Cleaud C, Delawari E, Fouque D. Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001;60:1555-60.
30. Kaysen GA, Greene T, Larive B, Mehta RL, Lindsay RM, Depner TA, et al; FHN Trial Group. The effect of frequent hemodialysis on nutrition and body composition: frequent Hemodialysis Network Trial. *Kidney Int.* 2012;82:90-9.
31. McFarlane PA, Bayoumi AM, Pierratos A, Redelmeier DA. The quality of life and cost utility of home nocturnal and conventional in-center hemodialysis. *Kidney Int.* 2003;64:1004-11.
32. Rocco MV, Lockridge RS Jr, Beck GJ, Eggers PW, Gassman JJ, Greene T, et al. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int.* 2011;80:1080-91.
33. Glassock RJ, Pecoits-Filho R, Barberato SH. Left ventricular mass in chronic kidney disease and ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4 Suppl 1:S79-91.
34. Nesrallah G, Suri R, Moist L, Kortas C, Lindsay RM. Volume control and blood pressure management in patients undergoing quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:13-7.
35. Trinh E, Chan CT. Intensive Home Hemodialysis Results in Regression of Left Ventricular Hypertrophy and Better Clinical Outcomes. *Am J Nephrol.* 2016;44:300-7.
36. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2011;365:1099-107.
37. Tennankore K, Nadeau-Fredette AC, Chan CT. Intensified home hemodialysis: clinical benefits, risks and target populations. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:1342-9.
38. Chan CT, Harvey PJ, Picton P, Pierratos A, Miller JA, Floras JS. Short-term blood pressure, noradrenergic, and vascular effects of nocturnal home hemodialysis. *Hypertension.* 2003;42:925-31.
39. Pauly RP, Maximova K, Coppens J, Asad RA, Pierratos A, Komenda P, et al; CAN-SLEEP Collaborative Group. Patient and technique survival among a Canadian multicenter nocturnal home hemodialysis cohort. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1815-20.
40. Jun M, Jardine MJ, Gray N, Masterson R, Kerr PG, Agar JW, et al. Outcomes of extended-hours hemodialysis performed predominantly at home. *Am J Kidney Dis.* 2013;61:247-53.
41. Rivara MB, Adams SV, Kuttykrishnan S, Kalantar-Zadeh K, Arah OA, Cheung AK, et al. Extended-hours hemodialysis is associated with lower mortality risk in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2016;90:1312-20.
42. Young BA, Chan C, Blagg C, Lockridge R, Golper T, Finkelstein F, et al. How to overcome barriers and establish a successful home HD program. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:2023-32.
43. Griva K, Nandakumar M, Ng JH, Lam KFY, McBain H, Newman SP. Hemodialysis Self-management Intervention Randomized Trial (HED-SMART): A Practical Low-Intensity Intervention to Improve Adherence and Clinical Markers in Patients Receiving Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:371-81.
44. Nesrallah GE, Mustafa RA, MacRae J, Pauly RP, Perkins DN, Gangji A, et al. Canadian Society of Nephrology guidelines for the management of patients with ESRD treated with intensive hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:187-98.
45. McLaughlin K, Jones H, VanderStraeten C, Mills C, Visser M, Taub K, et al. Why do patients choose self-care dialysis? *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3972-6.
46. Rioux JP, Cheema H, Bargman JM, Watson D, Chan CT. Effect of an in-hospital chronic kidney disease education program among patients with unplanned urgent-start dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:799-804.
47. Jayanti A, Morris J, Stenvinkel P, Mitra S. Home hemodialysis: beliefs, attitudes, and practice patterns. *Hemodial Int.* 2014;18:767-76.
48. Agar JW, Schatell D, Walker R. Home hemodialysis needs you! *Hemodial Int.* 2015;19 Suppl 1:S4-7.
49. Berns JS. A survey-based evaluation of self-perceived competency after nephrology fellowship training. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:490-6.
50. Pérez Alba A, Slon Roblero F, Castellano Gasch S, Bajo Rubio MA. Barriers for the development of home hemodialysis in Spain. Spanish nephrologists survey. *Nefrologia.* 2017;37:665-8.
51. Jayanti A, Nikam M, Ebah L, Dutton G, Morris J, Mitra S. Technique survival in home haemodialysis: a composite success rate and its risk predictors in a prospective longitudinal cohort from a tertiary renal network programme. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2612-20.
52. Seshasai RK, Mitra N, Chaknos CM, Li J, Wirtalla C, Negoianu D, et al. Factors Associated With Discontinuation of Home Hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2016;67:629-37.

# Cuidados paliativos en la enfermedad renal crónica

Rosa Sánchez Hernández, Rocío Zamora González-Mariño,  
Laura Rodríguez-Osorio Jiménez

Servicio de Nefrología. Hospital General de Villalba. Collado Villalba, Madrid

NefroPlus 2018;10(1):8-15

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

El tratamiento renal conservador es una opción de tratamiento más de la enfermedad renal crónica avanzada, sobre todo para pacientes ancianos con factores de mal pronóstico, elevada comorbilidad y mal estado funcional. Siempre tiene que ir acompañado de un programa de cuidados paliativos renales que asegure la calidad y la continuidad en los cuidados. También es necesario para pacientes en diálisis con criterios de retirada de terapia renal sustitutiva.

Las 2 bases fundamentales de un programa de cuidados paliativos renales consisten en hacer una correcta toma de decisiones compartida con el paciente y la familia, y elaborar un plan de cuidado integral centrado en el paciente con enfermedad renal crónica avanzada G5. Los objetivos fundamentales son valorar qué pacientes se van a beneficiar del tratamiento renal conservador, el tratamiento del dolor y de los síntomas, ofrecer soporte psicológico y social, así como planificar los cuidados al final de vida.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica avanzada. Tratamiento renal conservador. Cuidados paliativos renales. Retirada de diálisis. Plan de cuidados paliativos avanzados.

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la enfermedad renal crónica (ERC) es elevada (6,8%), con predominio de pacientes mayores de 75 años, la mayoría diabéticos y con una gran morbilidad asociada<sup>1</sup>. En la última década ha habido un aumento en el número de pacientes que inicia tratamiento renal sustitutivo (TRS). En el año 2016, la incidencia de TRS en España fue del 78,6%, con una prevalencia de pacientes mayores de 75 años del 22%<sup>2</sup>.

El tratamiento conservador se oferta como una opción más para la ERC avanzada (ERCA). Debe ser una alternativa al TRS y disponer de un programa completo de abordaje conservador con un plan de cuidados paliativos avanzados (PCPA). Los pacientes y familiares deben contar con una asistencia coordinada al final de la vida que implique a la atención primaria y al especialista en cuidados paliativos<sup>3</sup>.

### Correspondencia: Rosa Sánchez Hernández

Servicio de Nefrología.

Hospital General de Villalba.

Ctra. de Alpedrete a Moratalaz M608.

28400 Collado Villalba, Madrid.

rsanchez@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

## MÉTODO

Para realizar la revisión se han buscado artículos en PubMed que lleven los términos "cuidados paliativos renales", "enfermedad renal crónica avanzada", "retirada de diálisis" y "plan de cuidados paliativos avanzados" publicados en inglés y castellano desde enero de 2000. Se incluyen páginas web con datos epidemiológicos y guías clínicas.

## JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO PALIATIVO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

Hay una reciente preocupación de las sociedades científicas por implementar mejoras en el cuidado y el tratamiento paliativo del paciente con ERCA<sup>4</sup>.

Las personas con ERC, en los últimos años de vida, presentan un importante acúmulo de síntomas y limitaciones funcionales. La prevalencia de síntomas en la ERCA estadios 4 y 5 es similar o superior a la observada en los pacientes con cáncer<sup>5</sup>. El dolor también es un problema comúnmente subdiagnosticado e infratratado en pacientes con ERCA<sup>6</sup>.

Aunque el tratamiento con diálisis puede prolongar la vida, muchos pacientes, sobre todo los ancianos, empeoran su estado funcional tras el inicio de dicha técnica<sup>7</sup>. La corrección de la uremia no siempre se acompaña de una mejoría de los sínto-

mas, muchos de ellos atribuidos a síndromes geriátricos. Estos pacientes, si se comparan con enfermos oncológicos o con fallo cardíaco congestivo, reciben mayor cantidad de procedimientos intensivos al final de la vida<sup>8</sup>. Todo esto refleja la complejidad de los cuidados que requiere este grupo de pacientes y los costes derivados de su atención, principalmente estancias hospitalarias.

### DEFINICIÓN DE CUIDADOS PALIATIVOS RENALES

Los cuidados paliativos (CP) son una respuesta profesional y humana para ayudar al paciente, a la familia y al equipo de cuidados, cuyo objetivo es aliviar el sufrimiento buscando el mayor bienestar del enfermo y de la familia. Según la definición de la Organización Mundial de la Salud, el acceso a los CP debe estar basado en la necesidad más que en el diagnóstico-pronóstico.

Los CP parten del objetivo de cuidar, con base en el pronóstico. Los pacientes con ERCA son una población apropiada para recibir CP, dado que se caracterizan por tener una edad avanzada, una alta comorbilidad, una elevada carga de síntomas y una mortalidad más alta que la población general. A pesar de ello, muy pocos tienen definidas directrices de cuidados avanzados. Por esta razón, la investigación en este campo es un área de interés creciente para nefrólogos y médicos paliativistas.

Los cuidados de soporte y paliativos renales (CPR) son conceptos emergentes. Se definen como un modelo de cuidados de transición entre la diálisis orientada a la enfermedad con objetivo rehabilitador y el paso a una medicina centrada en el paciente basada en el tratamiento de los síntomas, respeto a sus preferencias y mejoría de su calidad de vida. Deben estar disponibles desde el diagnóstico de la ERC hasta el fallecimiento, con énfasis en una claridad pronóstica y en el impacto sobre la calidad de vida de la ERCA (fig. 1). Es muy importante que tengan un enfoque terapéutico multidisciplinario y requieren una formación básica del nefrólogo en CPR, principalmente en lugares donde la cobertura de los CP no llega a la patología no oncológica.

Estos conocimientos y la incorporación en la atención del enfermo de equipos especializados pueden mejorar la atención y su calidad de vida en la fase de deterioro y en sus últimos días. El profesional que realiza los CPR debe atender a las necesidades del cuidador y de la familia, y debe tener habilidades de comunicación terapéutica que aseguren una buena y oportuna toma de decisiones compartida<sup>9</sup>.

### EXPERIENCIA GLOBAL EN PROGRAMAS DE CUIDADOS PALIATIVOS RENALES

En muchas partes del mundo, ya existen programas consolidados de CPR. La American Society of Nephrology creó el grupo de trabajo Promoting Excellence in End-Stage-Renal-Disease, con el objetivo principal de atender las necesidades de CP en la población con ERCA estadio 5. Sus cuidados están orientados por las guías clínicas sobre la toma de decisiones en tratamiento sustitutivo o conservador<sup>10</sup> y, adicionalmente, el sistema de salud promueve políticas para potenciar los cuidados paliativos al paciente con ERCA, entre las que se encuentra hacer un *screening* de las necesidades de CPR<sup>11</sup>. A su vez, ya hay guías clínicas acerca de la toma de decisiones de inicio, no inicio y retirada de diálisis en pacientes con ERCA<sup>12</sup>.

En Reino Unido, el proyecto de CPR dirigido por la médica paliativista Fliss Murtagh se fundó a través del Cicely Saunders Institute del Kings College of London<sup>13</sup>. Por su parte, en Australia ya existe una estrategia nacional liderada por nefrólogos y paliativistas, con guías de implementación de cuidados de soporte y paliativos en la población con ERCA<sup>14</sup>.

El enfoque de la ERCA abarca el TRS y también el tratamiento renal conservador (TRC). Las últimas guías KDIGO sobre el abordaje de la ERC incluyen como novedad cómo debe ser la estructura y el proceso del TRC<sup>3</sup>.

En España, Leiva, especialista en medicina paliativa, Sánchez, especialista en nefrología, García Llana, especialista en psicología,

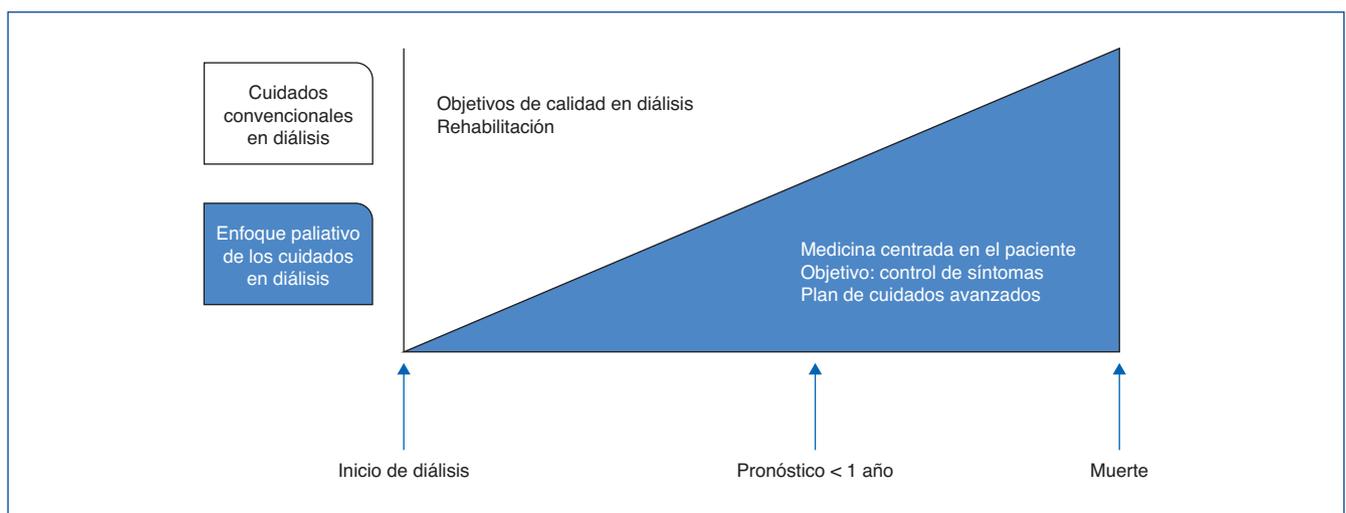


Figura 1. Enfoque paliativo de los cuidados en diálisis.

y sus colaboradores proponen un modelo multidisciplinar de los CPR, que deben estar disponibles desde el diagnóstico de la ERC, aplicables a todas las modalidades de TRS hasta el final de la vida (fig. 2). La implementación de programas de soporte renal y de CPR comienza detectando a los pacientes con ERCA susceptibles de CP y estableciendo unos objetivos de cuidados sobre la base del pronóstico. Para ello, hay que disponer de los recursos necesarios para asegurar una atención adecuada de la ERCA conservadora, que facilite una toma de decisiones éticamente admisible y discusiones con el paciente y la familia sobre tratamientos paliativos<sup>15</sup>. El interés y la necesidad de los CPR han ido creciendo con el desarrollo de guías para el tratamiento conservador en pacientes con ERCA, que ya están incluidas dentro del plan estratégico de salud del Gobierno de las Islas Baleares<sup>16</sup>.

Los expertos en CPR de las guías KDIGO proponen un mapa de ruta que lleve a mejorar la atención y la calidad de vida de los paciente paliativos renales. Recalcan aspectos fundamentales de los CPR, sobre el porqué y para quién son necesarios y cuál es el enfoque deseable de los programas de desarrollo de ERCA conservadora y CPR<sup>17</sup> (tabla 1).

### ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA CONSERVADORA

El TRC es una alternativa válida para el paciente de edad avanzada y factores de mal pronóstico en diálisis. Así lo demuestra la revisión sistemática de O'Connor y Kumar, en la que concluyen que la supervivencia media suele estar entre 6 y 23 meses. Cuando comparan el TRC con el TRS en ancianos con elevada comorbilidad, encuentran beneficios en la supervivencia. Los pacientes en TRC tienen un mejor acceso a los programas de CPR, con una menor incidencia de permanencia, mortalidad e ingresos en el hospital. Es cierto que tienen una mayor carga de síntomas físicos y psicológicos, lo que justifica la necesidad de CP. En los estudios revisados, la calidad de vida fue similar en TRC y en TRS<sup>18</sup>.

La definición de consenso, propuesta por Fliss Murtagh, de la ERCA conservadora ha sido un acierto para ayudarnos en el tratamiento de estos pacientes. El TRC se define como un plan de cuidado integral centrado en el paciente con ERCA G5, cuyo objetivo es retrasar la progresión de la ERCA y tratar las compli-

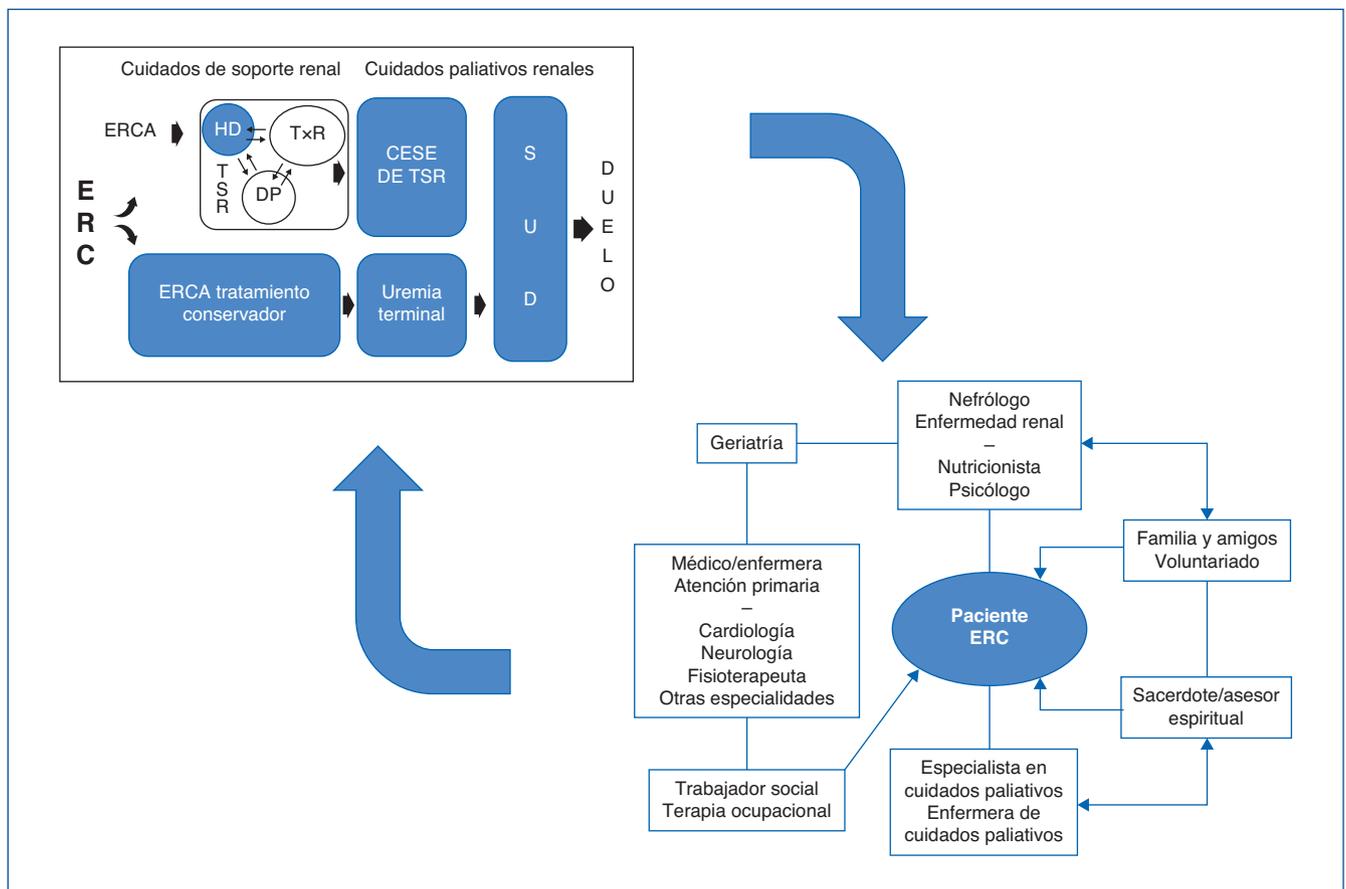


Figura 2. Modelo de organización de programas de cuidados plaiativos renales (CPR).

DP: diálisis peritoneal; ERC: enfermedad renal crónica; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; HD: hemodiálisis; SUD: situación de últimos días; TSR: terapia sustitutiva renal; TxR: trasplante renal.

Los recuadros sombreados son aquellos escenarios en los que es más intensa la intervención de los cuidados de soporte renal y los CPR.

**Tabla 1. Mapa de ruta para el desarrollo de programas de cuidados de soporte y paliativos renales**

**¿Por qué son necesarios los CPR?**

- Elevada carga de síntomas físicos y psicológicos en la ERCA
- Mortalidad anual muy elevada en diálisis, > 20%
- Retirada de diálisis frecuente
- Cuidados al final de la vida insuficientes en los pacientes con ERCA
- Muchos procedimientos intensivos en situación de últimos días
- Imprescindibles en pacientes con ERCA conservadora

**¿Para quién son necesarios los programas de CPR?**

- Pacientes susceptibles de diálisis que deciden TRC
- Pacientes ancianos con elevada comorbilidad y mal pronóstico en diálisis
- Situación clínica en la que no está indicada la diálisis
- Pacientes con falta de capacidad de decisión a quienes no se les oferta TRS

**Enfoque de desarrollo de programas de CPR**

- Liderazgo. Equipo multidisciplinar
- Toma de decisiones compartida
- Estimación pronóstica específica
- Discutir siempre los objetivos de cuidados con el paciente y la familia. Plan de cuidados paliativos avanzados
- Monitorización y tratamiento del dolor y los síntomas
- Formación básica en cuidados paliativos y en habilidades de comunicación

CPR: cuidados paliativos renales; ERCA: enfermedad renal crónica avanzada; TRC: tratamiento renal conservador; TRS: tratamiento renal sustitutivo.

caciones asociadas, realizar una toma de decisiones compartida, tratar activamente el dolor y los síntomas asociados a la ERCA, comunicar e informar detalladamente, planificar cuidados paliativos avanzados, asegurar soporte psicológico y social, planificar los cuidados al final de vida y atender también los aspectos culturales y espirituales. El objetivo final es mejorar la calidad de vida de estos pacientes y hacer comfortable la trayectoria de la enfermedad<sup>19</sup>.

La valoración pronóstica en la ERCA, el conocimiento de la trayectoria funcional, la detección de síntomas refractarios y los criterios de enfermedad terminal van a ser determinantes para saber si el paciente va a tener necesidad de CPR y hacer una apropiada toma de decisiones.

El pronóstico de los pacientes con ERCA en diálisis se relaciona con la edad, especialmente si son diabéticos. Otros factores asociados con malos resultados en diálisis son los señalados en la tabla 2. También la respuesta “no” a la pregunta de si sorprendería que el paciente falleciera al año y a los 6 meses (*surprise question*) es un predictor de mortalidad en hemodiálisis<sup>20,21</sup>.

Estudios que comparan pacientes con ERCA 5 tratados con diálisis y TRC muestran que los factores asociados con mayor mortalidad en diálisis son la comorbilidad y el deterioro funcional, y que el TRC es una opción similar, en términos de supervivencia<sup>22,23</sup>. En la mayoría de los estudios de TRC se observan un mejor acceso de estos pacientes a los CP, menos ingresos y muertes hospitalarias y una reducción de procedimientos invasivos al final de la vida<sup>24</sup>.

**RETIRADA DE DIÁLISIS**

La retirada de diálisis significa que, en el curso regular de la técnica, la diálisis se para porque las complicaciones del tratamiento son inasumibles. Esto implica un acto clínico que lleva implícito que el TRS se puede detener permanentemente. No es muerte tras retirada si la suspensión de la diálisis se sigue de una complicación aguda o por falta de cumplimiento terapéutico. Esta definición se ha propuesto tras revisar las amplias variaciones internacionales para clasificar la retirada de diálisis, y se propone codificar en 3 categorías la muerte del paciente tras la retirada. Esto es muy importante para programar los cuidados al final de la vida<sup>25</sup> (tabla 3).

**Tabla 2. Indicadores de mal pronóstico en la enfermedad renal crónica avanzada con tratamiento renal sustitutivo**

- Edad > 75 años
- Comorbilidad (Charlson Comorbidity Index Score > 8)
- Deterioro funcional (Karnofsky/*performance status* < 40)
- Enfermedad cardiovascular (sobre todo cardiopatía isquémica)
- Estado nutricional: albúmina < 2,5 mg/dl; síndrome de desgaste calórico proteico
- *Surprise question* «no», predictor mortalidad a los 6 meses y al año
- Demencia

**Tabla 3. Causas de muerte tras retirada de diálisis**

**Muerte precedida de retirada de diálisis de causa renal/urémica**

- Elección del paciente del TRC
- Moderado o bajo score de comorbilidad
- Tiempo de muerte desde la retirada de diálisis > 8 días, dependiendo de la FRR
- Causa primaria de muerte: complicaciones de la uremia

**Muerte precedida de retirada de diálisis por causa no renal**

- Generalmente toma de decisiones equipo/familia/paciente
- Elevado score de comorbilidad/paciente anciano frágil
- Tiempo desde la última diálisis hasta la muerte < 8 días o menos en función de la SUD
- Causa primaria de muerte: fallo de órgano no renal

**Muerte en diálisis**

- Sin proceso de decisión de retirada
- Tiempo desde la última diálisis hasta la muerte < 3 días
- Causa primaria de muerte: enfermedad que ha iniciado el proceso
- La diálisis no se ha realizado antes de la muerte debido a proceso de inestabilidad

FRR: función renal residual; SUD: situación de los últimos días; TRC: tratamiento renal conservador.

Cuando se analizan los datos de supervivencia de estudios realizados en pacientes en diálisis, la mortalidad más elevada sucede en los primeros 120 días desde el inicio, y es más frecuente en individuos con edad superior a 85 años. Durante estos primeros meses también hay más retiradas de diálisis<sup>26</sup>.

Los motivos de retirada son similares en diálisis peritoneal y en hemodiálisis (tabla 4)<sup>27,28</sup>.

Mientras la retirada de diálisis se considera como una opción, muchos pacientes y familiares pueden no estar preparados para la suspensión completa, porque consideran que el cese ocasionará mucha sintomatología y la muerte inminente. Está descrito que la supervivencia media, en ausencia de diuresis residual, suele estar entre 8 y 10 días. Adaptar el esfuerzo terapéutico con una técnica de diálisis paliativa en estas circunstancias podría servir de transición mientras se valora la retirada. Durante

**Tabla 4. Factores asociados con la retirada de diálisis**

- Deterioro funcional
- Comorbilidad
- Enfermedad de mal pronóstico
- Intolerancia a la técnica
- Depresión, soledad, dolor y mal control de síntomas
- Pérdida de acceso vascular
- Edad avanzada
- Demencia
- ERC o fracaso renal agudo con enfermedad crítica en hospital
- Documento de voluntades anticipadas

ERC: enfermedad renal crónica.

esta etapa se puede reducir el tiempo y la frecuencia dialítica, disminuir el número de pastillas e incorporar en el seguimiento del paciente a los equipos de CP.

La elaboración o existencia de un documento de instrucciones previas va a facilitar la toma de decisiones y la comunicación con el paciente, fomentando el diálogo y la sensación de autocontrol<sup>26</sup>.

**PROCESO DE TOMA DE DECISIONES COMPARTIDA**

Las guías de práctica clínica sobre la toma de decisiones de inicio, no inicio o retirada de diálisis recomiendan que los pasos que se deberán seguir se tienen que compartir con el paciente y la familia. Debe constar de una deliberación éticoclínica y de una información adecuada de las opciones de tratamientos de la ERCA. Si existen dudas, una opción válida es un período de prueba en diálisis. Se debe valorar con estos la calidad de vida en TRS y TRC. Cada paciente requiere un proceso individual de PCPA, que se podría iniciar con algún profesional con habilidades de comunicación, que le informe de la situación de la enfermedad y el pronóstico, explore sus deseos, facilite la transmisión de malas noticias y trate de forma adecuada la respuesta emocional. En este sentido, la integración en la planificación de equipos de CP puede facilitar mucho el trabajo.

Si el paciente elige TRC, hay que tener y exponer un plan de soporte avanzado que cuente con los equipos específicos de CP y la atención primaria. La incorporación del equipo de psicólogos en el proceso de toma de decisiones aporta una gran ayuda a la hora de comunicar malas noticias y controlar las emociones del paciente, de la familia y también de los profesionales<sup>29,30</sup>.

### PLAN DE CUIDADOS PALIATIVOS RENALES AVANZADOS

El PCPA se define como aquel que es llevado por un equipo de cuidados renales interdisciplinar (nefrología, CP, psicólogos, trabajadores sociales, atención primaria, etc.), con objetivos centrados en el paciente y la familia. Debe ser un proceso estructurado, eficaz, accesible y continuo. En esta fase son fundamentales el tratamiento de los síntomas, las medidas de bienestar y las habilidades de comunicación para abordar situaciones difíciles. El paciente y la familia deben participar en este plan de cuidados. Esto va a permitir estar preparados para las decisiones que se tomen y tener una atención efectiva al final de la vida y del duelo<sup>31,32</sup>. La incorporación de equipos de CP puede mejorar estos cuidados, porque los pacientes con ERCA y los familiares tienen necesidades comunes al final de su vida con los pacientes con cáncer, que incluyen los síntomas físicos y el apoyo social, psicológico y espiritual (fig. 3).

Estos cuidados tienen que ser coordinados. Se debe conocer el patrón funcional de los pacientes con ERC en TRC. Murthag et al describen muy bien el declive funcional rápido de los pacientes con ERCA conservadora antes de la muerte<sup>33</sup>. Es ahí donde la carga de síntomas es más intensa, por lo que se necesita una atención eficaz (fig. 4).

### ORGANIZACIÓN DE LA CONSULTA DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA CONSERVADORA Y ATENCIÓN EN DOMICILIO

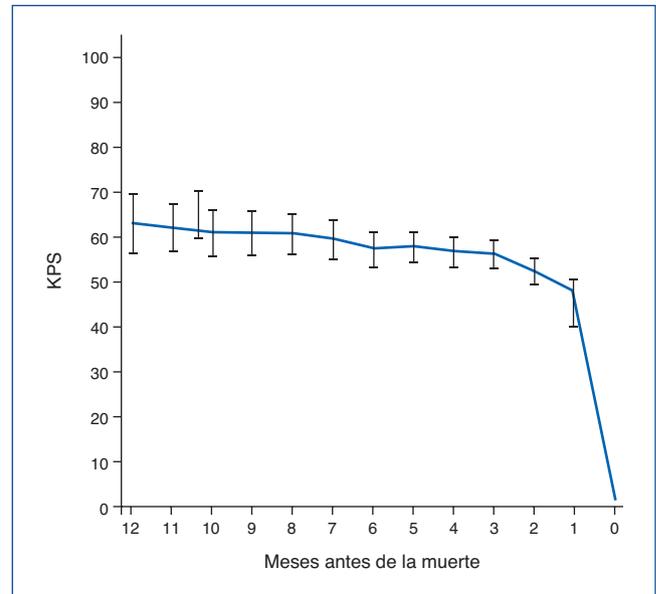
Los pilares básicos para conseguir una adecuada atención en la consulta y en el domicilio de los pacientes con ERCA en TRC, retirada de diálisis o en diálisis con criterios paliativos son:

1. Conseguir una adecuada coordinación entre nefrología, paliativos y atención primaria<sup>34</sup>.
2. Según el grado de estabilidad y síntomas, establecer la frecuencia de las visitas (7-30 días) en ERCA conservadora, y que sea diaria en la retirada de diálisis.



**Figura 3. Plan de cuidados paliativos avanzados.**

CPR: cuidados paliativos renales.



**Figura 4. Patrón funcional del paciente con enfermedad renal crónica avanzada en tratamiento renal conservador (TRC).**

KPS: escala Karnofsky.

3. Hacer una valoración integral en domicilio y en consultas de ERCA conservadora: a) clínica; b) funcional; c) cognitiva; d) nutricional; e) afectiva; f) social, con apoyo al cuidador, y e) espiritual. La valoración integral geriátrica del paciente va a ayudar a planificar los cuidados al final de la vida<sup>35</sup>.
4. Los objetivos clínicos y las intervenciones básicas sobre el control de la sobrecarga hidrosalina, la hipertensión, el metabolismo del calcio-fósforo, la hiperpotasemia y la acidosis (tabla 5).
5. Valoración, monitorización y tratamiento del dolor y de los síntomas.
6. Se debe intentar simplificar el tratamiento al máximo teniendo en cuenta que: a) el control de la anemia con hierro y estimulantes de la eritropoyesis puede ayudar a tratar la disnea, la astenia y la anorexia; b) el uso de quelantes del fósforo ayuda a mejorar el prurito; c) corregir la hiperpotasemia y la acidosis con dieta, resinas de intercambio iónico, bicarbonato y diuréticos del asa disminuye la debilidad muscular, los calambres y la disnea, y d) el uso de diuréticos del asa y tiacídicos a altas dosis aumenta la diuresis y puede prevenir el edema pulmonar. En situaciones de final de vida (período que va desde los últimos 2 meses a semanas) se debe reducir el número de fármacos, priorizar comidas apetecibles y permitir comer lo que se desee<sup>36</sup>.
7. Otras intervenciones importantes son fomentar el autocuidado y la actividad física, planificar de antemano el lugar del fallecimiento, la atención al paciente y la familia en situación de últimos días y la atención posterior del duelo<sup>37</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

**Tabla 5. Recomendaciones dietéticas en la enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) conservadora**

	ERCA 4-5 TRC	ERCA	Hemodiálisis	Diálisis peritoneal
<b>Energía, kc/kg/día</b>	Individualizada. Basada en estado nutricional, estado funcional y actividad física	30-35 kc	30-35 kc	30-35 kc
<b>Proteínas, g/kg/día</b>	0,75-1 g	0,75-1 g	1,2 g	1,2 g
<b>Fósforo, mg</b>	Individualizada. Restricción si prurito	800-100 mg	800-100 mg	800-100 mg
<b>Potasio</b>	Si K elevado discutir estrategias (p. ej., sustituir comidas)	Si K > 6 mmol/l restringir a 1 mmol/kg/día	1 mmol/kg/día	Si K > 6 mmol/l restringir a 1 mmol/kg/día
<b>Sodio, mg/día</b>	Individualizado. Basado en los síntomas (HTA, ICC) y preferencias del paciente	1.800-2.300	1.800-2.300	1.800-2.300
<b>Líquidos, ml/día</b>	Individualizados. Según pauta médica	Individualizados. Según pauta médica	500 ml + orina	800 ml + orina

HTA: hipertensión arterial; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; TRC: tratamiento renal conservador.

## Conceptos clave

1. Los CP y de soporte deberían estar disponibles y fácilmente accesibles para todos los pacientes con ERCA que lo necesiten a lo largo de la trayectoria de su enfermedad y sus familias.
2. El TRC es una opción más de tratamiento que el paciente debe conocer a la hora de ser informado sobre el abordaje de la ERCA.
3. El proceso de toma de decisiones compartida es la base fundamental para el desarrollo de programas de CPR.
4. Los pacientes que deciden optar por el TRC de la ERCA y aquellos en los que se va a realizar una retirada de diálisis necesitan un plan organizado de cuidados paliativos y de soporte.
5. El entrenamiento del nefrólogo en CPR y el conocimiento del médico paliativista de las complicaciones secundarias de la ERCA son fundamentales para llevar a cabo los programas de CPR.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Otero A, De Francisco A, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30:78-86.
2. Sociedad Española de Nefrología (SEN). Registro de Enfermos Renales. Informe de 2016. Registros de Diálisis y Trasplante 2016. Disponible en: <http://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=128>
3. Group KDIGO 2012. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
4. Williams AW, Dwyer AC, Eddy AA, Fink JC, Jaber BL, Linas SL, et al. Critical and honest conversations: the evidence behind the "Choosing Wisely" campaign recommendations by the American Society of Nephrology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7:1664-72.

5. Murphy EL, Murtagh FEM, Carey I, Sheerin NS. Understanding symptoms in patients with advanced chronic kidney disease managed without dialysis: use of a short patient-completed assessment tool. *Nephron Clin Pract.* 2009;111:c74-80.
6. Murtagh FEM, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson IJ. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2007;21:5-16.
7. KurellaTamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2009;361:1539-47.
8. Wong SPY, Kreuter W, O'Hare AM. Treatment intensity at the end of life in older adults receiving long-term dialysis. *Arch Intern Med.* 2012;172:661-3.
9. Grubbs V, Moss AH, Cohen LM, Fischer MJ, Germain MJ, Jassal SV, et al; Dialysis Advisory Group of the American Society of Nephrology. A palliative approach to dialysis care: a patient-centered transition to the end of life. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:2203-9.
10. Galla JH. Clinical practice guideline on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. The Renal and the American Society of Nephrology. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1340-2.
11. Tamura MK, Meier DE. Five policies to promote palliative care for patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:1783-90.
12. Renal Physicians Association. Shared decision making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. 2nd ed. Rockville, MD: Renal Physicians Association; 2010.
13. King's College London, Cicely Saunders Institute. Cicely Saunders International. Better care at the end of life. 2010. Disponible en: <https://www.kcl.ac.uk/nursing/departments/cicelysaunders/index.aspx>
14. Brown MA, Crail SM, Masterson R, Foote C, Robins J, Katz I, et al. ANZSN renal supportive care guidelines 2013. *Nephrology (Carlton).* 2013;18:401-54.
15. Leiva-Santos JP, Sánchez-Hernández R, García-Llana H, Fernández-Reyes MJ, Heras-Benito M, Molina-Ordas A, et al. Renal supportive care and palliative care: revision and proposal in kidney replacement therapy. *Nefrología.* 2012;32:20-7.
16. Govern de les Illes Balears. Estrategia Cuidados Paliativos renales Islas Baleares. Guía para el tratamiento conservador en pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada. Disponible en: <http://www.caib.es/sacmicrofront/archivopub.do?ctrl=MCRST-3145Z1190069&id=190069>
17. Davison D, Levin A, Moss A, Jha V, Brown EA, Brennan F, et al; Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a road map to improving quality care. *Kidney Int.* 2015;88:447-59.
18. O'Connor NR, Kumar P. Conservative management of end stage renal disease without dialysis: a systematic review. *J Palliative Med.* 2012;15:228-35.
19. Murtagh F, Burns A, Murrane O, Morton RL, Naicker S. Supportive Care: Comprehensive care in end-stage kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1909-14.
20. Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, Germain MJ. Predicting six month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:72-9.
21. Pang WF, Kwan BC, Chow KM, Leung CB, Li PK, Szeto CC. Predicting 12-month mortality for peritoneal dialysis patients using the "surprise" question. *Perit Dial Int.* 2013;33:60-6.
22. Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C, Warwicker P, Greenwood RN, Farrington K. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:1608-14.
23. Shum CK, Tam KF, Chak WL, Chan TC, Mak YF, Chau KF. Outcomes in older adults with stage 5 chronic kidney disease: comparison of peritoneal dialysis and conservative management. *J Gerontology A Biol Sci Med Sci.* 2014;69:308-14.
24. Hussain JA, Mooney A, Russon L. Comparison of survival analysis and palliative care involvement in patients aged over 70 years choosing conservative management or renal replacement therapy in advanced chronic kidney disease. *Palliat Med.* 2013;27:829-39.
25. Murphy E, Germain M, Cairns H, Higginson IJ, Murtagh FE. International variation in classification of dialysis withdrawal. A systematic review. *Nephrol Dial Transpl.* 2014;29:625-35.
26. Robinson BM, Zhang J, Morgenstern H, Bradbury B, Ng LJ, McCullough KP, et al. Worldwide, mortality risk is high soon after initiation of hemodialysis. *Kidney Int.* 2014;85:158-65.
27. Murtagh F, Cohen LM, Germain MJ. Dialysis discontinuation: quo vadis? *Adv Chronic Kidney Dis.* 2007;14:379-401.
28. Kjellstrand NS. Stopping longterm dialysis: an empirical study of life supporting treatment. *N Eng J Med.* 1986;314:14-20.
29. Arranz P, Barbero J, Barreto P, Bayés R. Intervención emocional en cuidados paliativos. Modelo y protocolos. Barcelona: Editorial Ariel, S.A.; 2005.
30. Barbero J, Prados C, González A. Hacia un modelo de toma de decisiones compartida para el final de la vida. *Psicooncología.* 2011;8:143-68.
31. Davison SN, Torgunrud C. The creation of an advance care planning process for patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:27-36.
32. Davison SN, Murtagh F. Methodological considerations for end of life research in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2008;21:268-78.
33. Murtagh F, Addingtong J, Higginson I. End-stage renal disease A new trajectory in functional decline in the last year of life. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59:304-8.
34. Teruel JL, Rexach L, Burguere V, Gomis A, Rodríguez-Mendiola N, Díaz A, et al. Programa de atención domiciliaria a pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Experiencia de dos años. *Nefrología.* 2014;34:611-6.
35. Hall RK, Haines C, Gorbalkin SM, et al. Incorporating geriatric assessment into a nephrology clinic: preliminary data from two models of care. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:2154-58.
36. Stevenson J, Meade A, Randall AM, Manley K, Notaras S, Heaney S, et al. Nutrition in renal Supportive care: patient-driven and flexible. *Nephrology.* 2017;22:739-47.
37. Brown MA, Crail SM, Masterson R, Foote C, Robins J, Katz I, et al; Australian and New Zealand Society of Nephrology. ANZSN Renal Supportive Care Guidelines. *Nephrology.* 2013;18:401-54.

# Evaluar actividades complejas a través de rúbricas

Jesús Morán Barrios

Presidente de la Sociedad Española de Formación Sanitaria Especializada (SEFSE-AREDA)

NefroPlus 2018;10(1):16-19

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## COMPETENCIAS, ACTIVIDADES PROFESIONALES COMPLEJAS Y EVALUACIÓN FORMATIVA Y SUMATIVA

Las competencias de un profesional solo se pueden expresar a través de acciones, generalmente acciones complejas. En el artículo anterior<sup>1</sup> tratamos de clarificar que la formación y la evaluación han de realizarse a través de la selección de tareas o actividades profesionales complejas de la especialidad, en las que se expresan las competencias necesarias para resolverlas (que las agrupamos en saber, saber hacer, saber estar y saber ser). Generalmente se confunden competencias con objetivos de aprendizaje, por ejemplo, “tratar la hiperpotasemia” es un objetivo de aprendizaje y no una competencia, ya que puedo tratar la hiperpotasemia sin ser capaz de abordar el conjunto del problema, que es: “identificar al paciente con trastornos hidroelectrolíticos, corregir sus causas y tratar los que ponen en riesgo la vida del paciente” (esta definición es solo un ejemplo). Esto sí que es una competencia o una actividad compleja. Debemos ir abandonando la planificación de la formación basada en la “rotación” y cambiarla por actividades profesionales complejas.

Una vez planificada la actividad, el siguiente paso consistiría en evaluarla. La evaluación puede ser formativa o sumativa y se ha de tratar de minimizar al máximo la subjetividad del evaluador. En la tabla 1 se observa cuál es la diferencia entre evaluación formativa y sumativa<sup>2</sup>.

## MINIMIZAR LA SUBJETIVIDAD: MÉTODOS DE ESCALA Y RÚBRICAS

La evaluación durante el período de residencia debe ir dirigida a la formación, a comprobar el progreso del residente, para ello hemos de ayudarnos de una recogida de información lo más objetiva posible con formularios bien diseñados. Estos se denominan *métodos de escala o rating scales*<sup>3</sup>, que consisten en una relación de criterios sobre las competencias que se deben evaluar y una escala con más de 2 niveles, lo cual *permite graduar la presencia o ausencia de una determinada conducta*, no con

un sí/no como las listas de cotejo (*check-list*), sino reflejando la variabilidad del comportamiento. Las listas de cotejo se limitan a verificar, mientras que los modelos de escala indican el grado de competencia alcanzado en cada uno de los criterios descritos en el formulario. En la cita 3 se presentan una detallada descripción de estos métodos, los errores en su aplicación y cómo planificar la evaluación. En este artículo exponemos un ejemplo que puede servir de modelo para desarrollar otros formularios en las diferentes áreas de la nefrología.

## DISEÑO Y CONTENIDO BÁSICO DE UN MODELO DE ESCALA (tabla 2)

- **Propósito:** tarea o actividad profesional compleja que hay que evaluar (encabezado del formulario). Cuidados del paciente en diálisis crónica. **Descripción:** evaluar y abordar adecuadamente a los pacientes en diálisis crónica, coordinadamente con el equipo interdisciplinar. Seleccionar y proporcionar las terapias más adecuadas de diálisis crónica, incluyendo un consejo apropiado, la selección de la modalidad de tratamiento y los cuidados a largo plazo (esta redacción es solo un ejemplo, no una propuesta formal).
- **Criterios (en filas):** definidos en términos de comportamientos observables con frases descriptivas amplias de lenguaje claro, específico, fácilmente entendible por el residente y el evaluador y utilizando verbos de acción. La interpretación de la competencia nunca debe quedar abierta a la opinión del observador con descriptores simples como: “valore la comunicación con el paciente”. El número de criterios ha de reflejar el conjunto de competencias de la actividad que se evalúa, evitando listas excesivamente largas y complejas, ya que generan resistencias en el evaluador.
- **Escala (en columnas):** las escalas que más ayudan a valorar el aprendizaje y a minimizar la subjetividad son las *verbales o descriptivas*, acompañadas o no de números<sup>3</sup>. Las escalas deben ser cualitativas, procurando olvidar los números, ya que lo importante es cualificar conductas y no cuantificar. Se trata de identificar el grado alcanzado en el desempeño y minimizar la subjetividad al máximo, teniendo en cuenta que esta nunca desaparece, ya que hablamos de comportamientos humanos o profesionales. El número óptimo de niveles varía entre 3 y 7, y generalmente, en los centenares de formularios diseñados para evaluar en medicina, los niveles varían entre 3 y 6. Son preferibles escalas pares (4 o 6 niveles), con un nivel positivo y otro negativo, sin un centro neu-

**Correspondencia:** Jesús Morán Barrios

Plaza de Julio Lazurtegui, 15. 48014 Bilbao.  
jmoranbarrios25@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

**Tabla 1. Diferencia entre evaluación formativa y sumativa**

Evaluación formativa	Evaluación sumativa
1. Inicio temprano, durante el programa	1. Inicio al final del programa o en tiempos concretos
2. Identificar déficits (fortalezas y debilidades), objetivar progresos e introducir medidas correctoras	2. Registro del nivel alcanzado por el alumno sobre la base de estándares
3. Desarrollar competencias	3. Registrar competencias
4. Guía y dirige el desarrollo profesional	4. Resume los resultados del desarrollo profesional
5. Menor rigor en términos psicométricos	5. Rigor psicométrico
6. Finalidad: seguir la pista del progreso, <i>feedback</i> , autoevaluación	6. Finalidad: calificar, sancionar, acreditar, clasificar, certificar, dar títulos

tro (ni bien-ni mal), para evitar la tendencia central del evaluador no comprometido. Hay que tener en cuenta que en la evaluación formativa interesa detectar áreas de mejora. Tipos de expresiones en las escalas verbales:

- En función del resultado: menor de lo esperado, en el límite de lo esperado, lo esperado, por encima de lo esperado.

- Según el nivel de destreza: novato, aprendiz, competente, experto.
- En función del comportamiento: muy preocupante, preocupante, nada preocupante.
- Por la frecuencia: nunca, a veces, frecuentemente, siempre.

**Tabla 2. Formulario tipo método de escala verbal y rúbrica para evaluar una actividad profesional**

Rúbrica diseñada sobre la base del programa de nefrología de Estados Unidos, el cual está redactado en términos de *milestones* (es un ejemplo, no una propuesta)<sup>4,5</sup>

**Actividad:** cuidados del paciente en diálisis crónica

**Descripción:** evaluar y abordar adecuadamente a los pacientes en diálisis crónica, coordinadamente con el equipo interdisciplinar. Seleccionar y proporcionar las terapias más adecuadas de diálisis crónica, incluyendo un consejo apropiado, la selección de la modalidad de tratamiento y los cuidados a largo plazo

Criterio	Escala verbal			
1. Evalúa y aborda adecuadamente los problemas básicos de la diálisis crónica (anemia, alteraciones del metabolismo óseo mineral, complicaciones cardiovasculares y otros trastornos hidroelectrolíticos)	Por debajo de lo esperado (varias áreas de mejora)	En el límite de lo esperado (pocas áreas de mejora)	Lo esperado según lo descrito en esta competencia	Por encima de lo esperado
2. Trabaja eficazmente dentro de un equipo interprofesional (compañeros, consultores, enfermeras, profesionales auxiliares y otro personal de soporte)				

(Continúa)

**Tabla 2. Formulario tipo método de escala verbal y rúbrica para evaluar una actividad profesional (cont.)**

Escala tipo rúbrica (solo es un ejemplo)				
	Por debajo de lo esperado (deficiencias importantes)	En el límite de lo esperado (escasas deficiencias propias de un principiante)	Lo esperado (residente avanzado con autonomía limitada)	Por encima de lo esperado (residente preparado para ser autónomo)
1. Abordaje de las complicaciones de la diálisis crónica (anemia, alteraciones del metabolismo óseo mineral, cardiovasculares y otros trastornos hidroelectrolíticos)	Tiene claras dificultades para reconocer las complicaciones ligadas a la diálisis crónica, no las aborda adecuadamente y no garantiza la seguridad del paciente	Identifica las complicaciones básicas, pero tiene algunas limitaciones en su abordaje y no garantiza plenamente la seguridad del paciente, que precisa supervisión directa	Identifica y aborda adecuadamente las complicaciones básicas de la diálisis crónica, garantiza la seguridad del paciente, y la supervisión es diferida	Identifica y aborda las complicaciones básicas y complejas con plena autonomía y gestiona eficientemente los recursos diagnósticos y terapéuticos
2. Trabaja eficazmente dentro de un equipo interprofesional (compañeros, consultores, enfermeras, profesionales auxiliares y otro personal de soporte)	No reconoce las contribuciones de otros miembros del equipo Genera problemas por ineficiencia y errores Requiere con frecuencia recordatorios para cumplir con sus responsabilidades	Comprende la estructura del equipo y la importancia de la comunicación entre los miembros, si bien tiene dificultades para su coordinación y es consciente de ello	Comprende los roles y las responsabilidades del equipo, se coordina efectivamente con todos ellos para optimizar la atención y prioriza la calidad de esta	Además de lo anterior, desarrolla y entrena al equipo respecto a eventos inesperados o nuevas estrategias de abordaje del paciente Es visto como un líder respecto a una atención de alta calidad

**Comentario del evaluador**

- Por la cantidad: nada, poco, bastante, mucho.
- En función de la percepción: de acuerdo, parcialmente de acuerdo, en desacuerdo.

expone un ejemplo, tomado del programa de nefrología de la American Society of Nephrology, con 2 criterios o competencias<sup>7,8</sup>.

**RÚBRICAS<sup>4,5</sup>**

Son el método más preciso y el ideal para minimizar al máximo la subjetividad, haciéndola más simple, transparente y justa. Se trata de un tipo expandido de escala verbal en el que cada nivel de desempeño tiene un descriptor cualitativo específico. Proporcionan descripciones del comportamiento asociado a cada nivel, y delimitan claramente el nivel de desarrollo o ejecución de una tarea. Facilitan la evaluación de actividades o tareas complejas, una mayor coherencia en la medición del progreso y el diálogo entre evaluado y evaluador sobre los criterios concretos reflejados en la escala (evaluación formativa). También se pueden emplear como evaluación sumativa. El tipo de rúbrica más utilizada es la analítica<sup>3</sup>, que disecciona las competencias por niveles e identifica las fortalezas y deficiencias con más claridad. Al evaluarse cada aspecto de forma individual, aportan más información para la autoevaluación y para el *feedback*. En Estados Unidos<sup>6</sup>, los programas de las especialidades se han diseñado por *milestones* o "hitos de educativos", sobre la base de rúbricas analíticas. En el mismo documento se une la redacción de competencias y el nivel de desempeño alcanzado. En la tabla 2 se

**CONCLUSIONES**

- La formación y la evaluación han de basarse en la selección de las actividades complejas más relevantes de la especialidad e ir abandonando la formación y la evaluación basadas en la "rotación".
- La evaluación formativa debe priorizarse, ya que es la que permite realizar un seguimiento adecuado del residente y garantizar la consecución de los objetivos de la especialidad.
- Los formularios tipo método de escala verbal son los más adecuados para la evaluación, tanto formativa como sumativa, si bien esta ha de basarse en rigurosas pruebas psicométricas.
- Para minimizar al máximo la subjetividad, los formularios y su aplicación deben cumplir al menos estas condiciones:
  - Una descripción clara de la actividad que hay que evaluar (propósito).
  - Criterios redactados con precisión.
  - Un escala verbal con niveles claramente discriminativos, *preferentemente rúbricas*.
  - Consensuar con los evaluadores y emplear más de un evaluador (360°).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morán-Barrios J. Formar y evaluar a través de tareas o actividades complejas. *NefroPlus*. 2017;9:28-30.
2. Amin Z, Hoon Eng K. *Basics in Medical Education*. New Jersey: World Scientific Publishing; 2003. p. 217.
3. Morán-Barrios J. La evaluación del desempeño o de las competencias en la práctica clínica. 2.ª parte: tipos de formularios, diseño, errores en su uso, principios y planificación de la evaluación. *Educación Médica*. 2017;18:2-12 [consultado 1-4-2018]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-educacion-medica-71-articulo-la-evaluacion-del-desempeno-o-S1575181316301292>
4. Hawes G. Evaluación: Estándares y rúbricas. Universidad de Talca. Proyecto MECESUP TAL101. 2004. Disponible en: <http://www.free-webs.com/gustavohawes/Educacion%20Superior/2004Estandares-Rubricas.pdf>
5. Gatica-Lara F, Uribarren-Berrueta T. ¿Cómo elaborar una rúbrica? *Inv Ed Med*. 2013;2:61-5.
6. Accreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME). Milestones by Specialty [consultado 1-4-2018]. Disponible en: <http://www.acgme.org/What-We-Do/Accreditation/Milestones/Milestones-by-Specialty>
7. American Society of Nephrology Training Program Directors. Nephrology Curricular Milestones [consultado 1-4-2018]. Disponible en: [https://www.asn-online.org/education/training/tpd/ASN\\_Nephrology\\_Curricular\\_Milestones.pdf](https://www.asn-online.org/education/training/tpd/ASN_Nephrology_Curricular_Milestones.pdf)
8. ACGME Program Requirements for Graduate Medical Education in Nephrology [consultado 1-4-2018]. Disponible en: [https://www.acgme.org/Portals/0/PFAssets/ProgramRequirements/148\\_nephrology\\_2017-07-01.pdf?ver=2017-04-27-153225-583](https://www.acgme.org/Portals/0/PFAssets/ProgramRequirements/148_nephrology_2017-07-01.pdf?ver=2017-04-27-153225-583)

## RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA: CONCEPTO Y OBJETIVOS

Los RESÚMENES ESTRUCTURADOS son resúmenes de artículos originales publicados en la literatura médica nefrológica, evaluados siguiendo criterios de lectura crítica de MBE, y que son estructurados para darles un formato sencillo y útil para su interpretación por el clínico y que, a su vez, sea homologable y permita la comparación de varios trabajos del mismo tema. Finalmente –con base en este proceso–, los trabajos son comentados por los revisores, desde el punto de vista clínico y metodológico.

El objetivo principal de la publicación de estos resúmenes es facilitar al nefrólogo información acerca de novedades científicas en los distintos campos de la especialidad mediante la selección de artículos con relevancia para la práctica clínica. Como hemos comentado, esta información ha sido previamente ponderada, para que el lector pueda entender fácilmente las fortalezas y debilidades del trabajo y, por tanto, tener una opinión de este, con independencia de las opiniones personales de los revisores.

Por otra parte, desde esta sección queremos colaborar en el desarrollo del espíritu analítico y crítico que existe en nuestra Sociedad, facilitando apoyo metodológico y el aprendizaje de técnicas de lectura crítica. Por esto, los temas irán acompañados de comentarios metodológicos y clínicos.

El proceso para la elaboración de los resúmenes sigue los siguientes pasos:

1. Detección de los artículos que se publican sobre causas, evolución, diagnóstico, prevención, tratamiento, calidad de vida o análisis económico en el campo de la nefrología, mediante unos criterios preestablecidos.
2. Los artículos seleccionados se situarán en la web de *Nefrología* ([www.revistanefrologia.com](http://www.revistanefrologia.com)) indicando el nombre de los revisores encargados de su revisión.
3. Realización de resúmenes estructurados que describan la pregunta que sustenta la hipótesis del trabajo y, siguiendo criterios de análisis sistemático de lectura crítica, sus objetivos, métodos, resultados y conclusiones.
4. Comentario de estos artículos por parte de los revisores, valorando su importancia clínica y rigor metodológico para sustentar los resultados y conclusiones.

5. Finalmente, la colección de resúmenes quedará recogida en la red y clasificada por temas que serán publicados, periódicamente, en números de *NefroPlus*.

### CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS PARA RESUMIR:

1. GENERALES: artículos publicados en inglés o en español en alguna de las revistas seleccionadas a condición de que aborden materias importantes para la práctica clínica en nefrología.
2. PREVENCIÓN O TRATAMIENTO, MEJORA DE LA CALIDAD: reparto aleatorio de los participantes a las intervenciones. Variables de resultado o desenlace de importancia clínica conocida o probable.
3. DIAGNÓSTICO: inclusión de un espectro amplio de participantes, de modo que algunos, pero no todos, tengan el trastorno o alteración objeto del estudio. Los participantes reciben la prueba diagnóstica prueba y la prueba diagnóstica definitiva, definidas ambas con claridad.
4. PRONÓSTICO: se estudia una cohorte de sujetos desde el inicio de presentar el trastorno o alteración definida, y sin haber presentado el desenlace o resultado objeto del estudio.
5. CAUSALIDAD: observaciones acerca de la relación entre exposición y desenlaces clínicos.
6. ECONOMÍA DE LOS PROGRAMAS O INTERVENCIONES DE ASISTENCIA SANITARIA: la pregunta económica debe comparar distintas alternativas de acción en pacientes reales o hipotéticos. Las distintas alternativas que se comparan deben compararse tanto por los desenlaces o resultados clínicos que producen (efectividad) como por los recursos que consumen (coste).
7. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: guías desarrolladas por el análisis crítico y jerarquización de datos de investigación clínica publicados y que se ocupen del tratamiento, diagnóstico, pronóstico o etiología.
8. REVISIONES SISTEMÁTICAS: definición clara de la pregunta clínica que se estudia, con descripción de la estrategia de búsqueda de la evidencia científica, de las fuentes de búsqueda y de los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos analizados.

### QUEREMOS QUE ESTA INICIATIVA SEA DE TODA LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

Los interesados en formar parte de los grupos de trabajo que participarán en la selección, análisis, crítica y difusión de trabajos publicados en alguna de las subespecialidades nefrológicas, escribidnos\* indicando nombre, servicio o unidad de trabajo y área principal de interés (nefrología clínica, hemodiálisis, CAPD, trasplante renal, fracaso renal agudo, hipertensión, nefropediatría, etc.).

\*[revistanefrologia@senefro.org](mailto:revistanefrologia@senefro.org)

## ¿Reduce la liraglutida la tasa de eventos renales en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular?

Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:839-48.

Análisis crítico: Juan F. Navarro González<sup>1,2</sup>, Carmen Mora Fernández<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. GEENDIAB. REDINREN (RD16/0009/0022)

<sup>2</sup> Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. GEENDIAB. REDINREN (RD16/0009/0022)

NefroPlus 2018;10(1):21-25

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis de objetivos secundarios preespecificados del estudio LEADER (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, realizado desde septiembre de 2010 a diciembre de 2015, con una mediana de seguimiento de 3,8 años. Registrado en ClinicalTrials.gov con número NCT01179048.

### ■ Asignación



Asignación aleatorizada a placebo o liraglutida con una relación 1:1, estratificada en función del filtrado glomerular estimado —FGe— ( $< 30$  o  $\geq 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal) calculado mediante la ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

### ■ Enmascaramiento



Doble ciego.

### ■ Ámbito



Pacientes reclutados en 410 centros de 32 países.

### ■ Pacientes



#### ■ Criterios de inclusión

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sin tratamiento o tratados con uno o más antidiabéticos orales (ADO) o insulina NPH premezclada o análogos de insulina de acción prolongada, sola o en combinación con ADO, con una hemoglobina glucosilada (HbA1c)  $\geq 7\%$ . Sobre esta base, los pacientes podrían ser de alto riesgo cardiovascular sin enfermedad cardiovascular establecida, definidos como individuos con edad  $\geq 60$  años y uno de los siguientes criterios: macroalbuminuria o proteinuria, hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiografía o técnicas de imagen, disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica por técnicas de imagen, o índice tobillo-brazo  $< 0,9$ ; o bien, pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Estos se definen

por la presencia de uno o más de los siguientes criterios: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o accidente cerebrovascular transitorio; revascularización coronaria, carotídea o de extremidades inferiores; estenosis  $> 50\%$  a nivel coronario, carotídeo o en extremidades inferiores; enfermedad coronaria sintomática documentada por ergometría o técnicas de imagen, o angina inestable con cambios electrocardiográficos; isquemia cardíaca asintomática documentada por estudios isotópicos o ecocardiografía de estrés; insuficiencia cardíaca crónica clases II-III de la NYHA; enfermedad renal crónica, definida por un FGe  $< 60$  ml/min usando la fórmula de Cockcroft-Gault, o  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal usando la fórmula MDRD.

#### ■ Criterios de exclusión

DM tipo 1; concentración de calcitonina  $\geq 50$  ng/l; uso de agonistas del receptor de GLP-1 o inhibidores de la DPP-4 o pramlintida en los 3 meses previos al *screening*; empleo de insulinas diferentes a la insulina NPH premezclada o análogos de insulina de acción prolongada; descompensación aguda del control glucémico; evento agudo coronario o cerebrovascular en los 14 días previos; revascularización coronaria, carotídea o periférica previamente planificada; insuficiencia cardíaca clase IV de la NYHA; terapia de reemplazo renal; enfermedad hepática terminal; historia de trasplante de órgano sólido o en lista de espera; neoplasia; historia personal o familiar de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o carcinoma medular de tiroides familiar; historia personal de carcinoma medular de tiroides no familiar.

### ■ Intervención

Después de un período abierto de 2 semanas para establecer si los pacientes eran adherentes al régimen de inyección, estos se asignaron aleatoriamente a recibir diariamente, mediante administración subcutánea, 1,8 mg de liraglutida (o la máxima dosis tolerada) o placebo. En los pacientes que no alcanzaban el objetivo recomendado de control glucémico después de la alea-

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

torización ( $HbA1c \leq 7\%$  o el objetivo individualizado a criterio del investigador), se permitía la adición de cualquier agente antidiabético, excepto agonistas del receptor del GLP-1, inhibidores de la DPP-4 o pramlintida.

### ■ Variables de resultado

#### Variable principal

En el estudio LEADER se preespecificó una variable de resultado secundaria microvascular, compuesta por objetivos renales y oculares. El presente estudio analiza los objetivos renales.

La variable de resultado renal es un compuesto de nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente, doblar la creatinina sérica con un  $FGe < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$  de superficie corporal de forma persistente, necesidad de tratamiento renal sustitutivo (enfermedad renal terminal) con causa no reversible de enfermedad renal o muerte por enfermedad renal. Los objetivos renales fueron comprobados cada 12 meses y al final del estudio.

### ■ Tamaño muestral



En este análisis secundario, el tamaño muestral está basado en la variable principal cardiovascular. El poder estadístico del estudio no se calculó según las variables de

resultado renales, aunque se realizó un cálculo post hoc, que mostró que el estudio tenía un poder estadístico del 85% para detectar una diferencia un 22% inferior en el riesgo de la variable compuesta renal en el grupo que recibió liraglutida en relación con el grupo placebo.

Se aleatorizaron 9.340 pacientes, 4.668 asignados a recibir liraglutida y 4.672 a recibir placebo. El estatus vital final se conoció en el 99,7% de los participantes. La mediana de exposición a liraglutida o placebo fue de 3,5 años. El porcentaje medio de tiempo durante el cual los pacientes recibieron el régimen del ensayo fue del 84% para liraglutida y del 83% para placebo.

### ■ Promoción

Estudio financiado por Novo Nordisk y por una beca del NIH de Estados Unidos al Dr. Buse (Ref. UL1TR001111). El Comité de Dirección del estudio estaba compuesto por 17 personas, 6 de las cuales pertenecían a Novo Nordisk. Todos los autores tuvieron acceso a los resultados finales y dieron fe de la fidelidad del estudio al protocolo. Los primeros 2 autores (Dr. Mann y Dr. Orsted) redactaron el artículo, que fue revisado y aprobado por todos los autores, quienes también dieron fe de la exactitud e integridad de los análisis.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES (tabla 1)

### Análisis basal de los grupos

Las características basales de los pacientes estaban bien equilibradas entre los 2 grupos de estudio en relación con las diferentes variables. En el material suplementario se presenta la tabla que recoge las características detalladas de los 2 grupos (liraglutida y placebo). La única diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estaba en relación con el tratamiento con bloqueadores beta, concretamente, en el grupo asignado a liraglutida había una mayor proporción de pacientes que recibían estos fármacos que en el grupo asignado a placebo (el 56,8 frente al 54,1%). La proporción de pacientes que recibía fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina fue del 83,7% en el grupo liraglutida y del 82,1% en el grupo placebo. El valor medio del  $FGe$  en ambos grupos fue similar ( $80 \text{ ml/min/1,73m}^2$  de superficie corporal), y fue destacable que entre un 22-23% de los pacientes en cada grupo presentaba un  $FGe < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  de superficie corporal.

### Variable principal

La variable de resultado principal ocurrió en un menor número de pacientes en el grupo liraglutida (268 en 4.668 pacientes, 5,7%) que en el grupo placebo (337 en 4.672 pacientes, 7,2%), con una tasa/1.000 pacientes-año de 15 frente a 19 (cociente de riesgo: 0,78; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,67-0,92;  $p = 0,003$ ). El número que es necesario tratar para evitar un evento compuesto renal fue de 68 (IC del 95%, 40-213).

En relación con los componentes individuales que formaban la variable compuesta principal, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de doblar la creatinina sérica, la necesidad de terapia renal sustitutiva ni la muerte de causa renal. Sin embargo, el nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente ocurrió en un menor número de pacientes en el grupo liraglutida (161 en 4.668 pacientes, 3,4%) que en el grupo placebo (215 en 4.672 pacientes, 4,6%) (cociente de riesgo: 0,74; IC del 95%, 0,60-0,91;  $p = 0,004$ ).

### Análisis por subgrupos

Antes de la rotura del ciego, se definieron subgrupos de pacientes con un riesgo renal aumentado en función del nivel de  $FGe$  y del cociente albúmina/creatinina urinaria en el momento basal. Estos subgrupos incluían 3.422 pacientes con microalbuminuria o macroalbuminuria, 2.158 con un  $FGe < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  de superficie corporal y 1.130 con ambas condiciones. El efecto de la liraglutida sobre la variable principal compuesta fue independiente de los subgrupos. En el subgrupo de pacientes con microalbuminuria o macroalbuminuria, el evento compuesto renal ocurrió en un menor número de pacientes en el grupo liraglutida que en el grupo placebo: 230 de 1.684 (13,7%) frente a 283 de 1.738 (16,3%) (cociente de riesgo: 0,81; IC del 95%, 0,68-0,96;

**Tabla 1. Objetivo primario del estudio**

Resultados	Liraglutida (n = 4.668)		Placebo (n = 4.672)		Cociente de riesgo — <i>hazard ratio</i> — (IC del 95%)	p
	n (%)	Tasa/1.000 pacientes-año	n (%)	Tasa/1.000 pacientes-año		
Variable renal compuesta	268 (5,7)	15	337 (7,2)	19	0,78 (0,67-0,92)	0,003
<b>Componentes de la variable renal compuesta</b>						
Nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente	161 (3,4)	9	215 (4,6)	12,1	0,74 (0,60-0,91)	0,004
Doblar la creatinina sérica	87 (1,8)	4,9	97 (2,0)	5,5	0,89 (0,67-1,19)	0,43
Tratamiento renal sustitutivo	56 (1,1)	3,1	64 (1,3)	3,6	0,87 (0,61-1,24)	0,44
Muerte por enfermedad renal	8 (0,1)	0,4	5 (0,1)	0,3	1,59 (0,52-4,87)	0,41

IC: intervalo de confianza.

Hubo 17.822 pacientes-años de observación en el grupo liraglutida y 17.741 en el grupo placebo. La variable renal compuesta consistió en nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente, doblar la creatinina sérica con un FGe < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> de superficie corporal de forma persistente, necesidad de tratamiento renal sustitutivo (enfermedad renal terminal) con causa no reversible de enfermedad renal, o muerte por enfermedad renal.

p = 0,02). En el subgrupo de pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superficie corporal, el evento compuesto renal ocurrió en 146 de 1.116 pacientes (13,1%) en el grupo liraglutida y en 156 de 1.042 (15,0%) en el grupo placebo (cociente de riesgo: 0,84; IC del 95%, 0,67-1,05; p = 0,13). Finalmente, en pacientes con ambas condiciones, el evento compuesto renal ocurrió en 131 de 583 (22,5%) en el grupo liraglutida y en 141 de 547 (25,8%) en el grupo placebo (cociente de riesgo: 0,81; IC del 95%, 0,64-1,03; p = 0,09). No se observó interacción significativa en función del FGe mayor o menor de 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superficie corporal, presencia o ausencia de microalbuminuria o macroalbuminuria, o el combinado de ambos (p > 0,05 en todos los casos).

### Evolución del filtrado glomerular estimado y de la excreción urinaria de albúmina

El FGe experimentó una reducción en ambos grupos durante el estudio, aunque el descenso fue ligeramente más lento en el grupo liraglutida, con una ratio estimada entre grupos a los 36 meses de 1,02 (IC del 95%, 1,00-1,03; p = 0,01), lo que representa una reducción del FGe un 2% menor que en el grupo placebo. El descenso en el FGe en el grupo liraglutida a los 36 meses fue de 7,44 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superficie corporal, mientras que en el grupo placebo fue de 7,84 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superficie corporal.

El cociente albúmina/creatinina en orina aumentó menos en el grupo liraglutida, con un cociente un 17% menor a los 36 meses en comparación con el grupo placebo (ratio estimada entre grupos a los 36 meses de 0,83; IC del 95%, 0,79-0,88; p < 0,001). Este menor incremento de la excreción urinaria de albúmina en el grupo liraglutida fue independiente de los valores basales del FGe y de la albuminuria.

### Seguridad y efectos adversos

Las tasas de eventos adversos renales fueron similares en ambos grupos (15,1 eventos/1.000 pacientes-años en el grupo liraglutida y 16,5 eventos/1.000 pacientes-años en el grupo placebo), incluyendo la tasa de daño renal agudo (7,1 y 6,2 eventos/1.000 pacientes-años, respectivamente). Las tasas de eventos adversos fueron independientes del nivel del FGe basal.

## CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con DM2 y alto riesgo de enfermedad cardiovascular bajo tratamiento habitual, la adición de liraglutida resultó en un menor riesgo de presentar el evento compuesto renal que el placebo, primariamente en relación con una menor tasa de nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El número de fármacos disponibles para lograr un adecuado control glucémico en la diabetes tipo 2 es cada vez mayor, con importantes innovaciones terapéuticas en los últimos años. Uno de los grupos farmacológicos de más reciente introducción ha sido el de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1, y hay diferentes moléculas que han mostrado en diversos estudios su eficacia en el control glucémico.

En el año 2008, tras la retirada del mercado de la rosiglitazona por su potencial efecto favorecedor de eventos cardiovasculares y mortalidad<sup>1</sup>, dentro del proceso regulatorio de aprobación de nuevos fármacos antidiabéticos, la Food and Drug Administration lanzó una directiva que instaba a la industria farmacéutica a efectuar ensayos clínicos específicamente dirigidos a evaluar la seguridad cardiovascular de todos los nuevos antidiabéticos que salieran al mercado, de forma que estos nuevos fármacos debían demostrar que no estaban asociados a un inaceptable incremento del riesgo cardiovascular<sup>2</sup>. Desde entonces se han publicado numerosos ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos, aleatorizados y controlados, con el objetivo primario de evaluar la seguridad cardiovascular de los fármacos empleados en el tratamiento de la DM2. Adicionalmente, la mayor parte de estos estudios ha incluido objetivos secundarios preespecificados de naturaleza microvascular, incluyendo variables de resultado renales, lo que ha resultado en una información muy importante para valorar la potencial nefroprotección ofrecida por los nuevos antidiabéticos<sup>3</sup>.

Dentro de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1, en julio de 2016 se publicaba el estudio LEADER, estudio de seguridad cardiovascular con liraglutida<sup>4</sup>, y más recientemente, en agosto de 2017<sup>5</sup>, el artículo objeto de este análisis, un estudio post hoc focalizado en la evaluación de los resultados renales.

El estudio LEADER es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con tamaño muestral muy amplio y grupos de estudio homogéneos. Aunque es de reseñar que el poder estadístico del ensayo se basó en la tasa de eventos cardiovasculares, y no renales, un cálculo post hoc mostró que el estudio tenía un poder estadístico del 85% para detectar una diferencia un 22% inferior en el riesgo de la variable compuesta renal en el grupo que recibió liraglutida en relación con el grupo placebo. Otros aspectos que aportan solidez al estudio son el conocimiento del estatus vital final de los participantes, que fue > 99%, así como el porcentaje de tiempo durante el cual los pacientes recibieron el régimen del ensayo, que fue > 80%. Finalmente, cabe señalar que se realizaron análisis de sensibilidad considerando la muerte de cualquier causa como un riesgo competitivo y tomando en cuenta las diferencias entre grupos en el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina, nivel de HbA1c, peso corporal y presión arterial, lo cual no supuso ningún cambio en los resultados.

Los resultados muestran una reducción del riesgo de un 22% para el desarrollo del evento compuesto renal primario en los pacientes que recibieron liraglutida, un resultado primariamente en relación con una menor tasa de nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente. Es de destacar la relevancia de este resultado teniendo en cuenta el perfil de los participantes en el estudio en cuanto a que se trataba de pacientes de alto riesgo cardiovascular, alto riesgo renal (el 36,6% de los participantes presentaba microalbuminuria o macroalbuminuria, y un 23,1%, un FGe < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> de superficie corporal) y que recibían, en su gran mayoría (> 80%), tratamiento renoprotector estándar con inhibidores del sistema renina-angiotensina.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La adición de liraglutida al tratamiento estándar en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular resulta en un menor riesgo de presentar el evento compuesto renal que el placebo, primariamente en relación con una menor tasa de nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente. Son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados de larga duración, con variables de resultado primarias renales, para evaluar un posible efecto sobre la progresión de la enfermedad renal crónica.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Liraglutida y eventos renales en pacientes con DM2

**Subespecialidad:** Nefrología clínica

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Diabetes mellitus. Liraglutida. Agonistas del receptor del GLP-1. Eventos renales. Macroalbuminuria

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
2. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes; 2008. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>
3. Górriz JL, Nieto J, Navarro-González JF, Molina P, Martínez-Castelao A, Pallardó LM. Nephroprotection by hypoglycemic agents: do we have supporting data? *J Clin Med*. 2015;4:1865-89.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
5. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839-48.

## ¿Se asocia el síndrome de apnea obstructiva del sueño con la presencia de eventos renales?

Hwu DW, Lin KD, Lin KC, Lee YJ, Chang YH. The association of OSA and renal outcomes-a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*. 2017;18:313.

Análisis crítico: **Pedro Jesús Labrador**<sup>1,4</sup>, **Jaime Corral**<sup>2,3,4</sup>, **Juan Ramón Gómez-Martino**<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres

<sup>2</sup> Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres. Cáceres

<sup>3</sup> CIBER de Enfermedades Respiratorias. ISCIII. Madrid.

<sup>4</sup> Investigadores del estudio RENAS (NCT03319888)

*NefroPlus* 2018;10(1):26-29

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Revisión sistemática y metaanálisis que seguían las guías PRISMA (elementos de referencia para la realización de revisiones sistemáticas y metaanálisis) durante todas sus fases. Se registró en la base PROSPERO (CRD42015023791).

### ■ Objetivo

Proporcionar una visión más completa de la relación entre el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) y la función renal.

### ■ Fuente de datos

Dos investigadores realizaron una búsqueda sistemática en PubMed, la Web of Science y el registro central de ensayos clínicos de Cochrane (CENTRAL) hasta marzo de 2017, siguiendo una combinación libre de las palabras clave "apnea obstructiva del sueño", "alteraciones respiratorias del sueño", "enfermedad renal crónica", "albuminuria", "proteinuria", "función renal" y "nefropatía", incluyendo sus términos MeSH. También examinaron las revisiones publicadas para identificar estudios potencialmente elegibles.

### ■ Estudios

#### ■ Criterios de inclusión de estudios

Se incluyeron los estudios realizados en mayores de 18 años.

#### ■ Criterios de exclusión de estudios

Se excluyeron los artículos según los siguientes criterios: artículos de revisión de expertos, cartas y resúmenes de congresos, artículos no escritos en inglés y artículos que analizaban el SAOS en una población de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), dado que el objetivo de los autores era examinar los eventos renales en la población afectada de SAOS.

Las discrepancias se resolvieron por consenso con otros 2 revisores.

### ■ Extracción de datos

La extracción de datos se realizó mediante un formulario de extracción de datos estandarizado. Cuando un estudio examinaba más de una población de interés o evento renal, los resultados se trataron de forma independiente para cada subgrupo. En los estudios longitudinales, solo se recogieron los datos correspondientes a la variación final respecto a los valores basales del evento renal.

En el caso de pérdida importante de datos, se intentó contactar con los autores originales.

### ■ Evaluación de la calidad

La calidad de los estudios se evaluó con la escala de Newcastle-Ottawa, que fue fuerte en 6 estudios, moderada en 8 y débil en 4. Los componentes de calidad más deficitarios fueron el enmascaramiento y el diseño del estudio.

No se encontraron sesgos de publicación con el test de Egger. Ningún estudio influyó de forma dramática en el resultado global del metaanálisis, de acuerdo con los resultados del test de sensibilidad de quitar un estudio.

### ■ Tratamiento de los resultados

La variable primaria de resultado fue el riesgo de desarrollar ERC (albuminuria/proteinuria o reducción del filtrado glomerular [FG]) en pacientes con SAOS. También se realizó un análisis por subgrupos en función del evento renal analizado (albuminuria/proteinuria o reducción del FG), la presencia o no de diabetes, la gravedad del SAOS o el tipo de estudio (longitudinal o transversal).

Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para realizar el metaanálisis. Los datos se convirtieron en medias y sus desviaciones estándares cuando fue necesario. Las variables continuas se transformaron en *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza (IC) del 95% para presentar la relación entre el SAOS y la ERC.

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

### ■ Promoción

Se declaró la ausencia de apoyo financiero o de conflicto de intereses por parte de los autores.

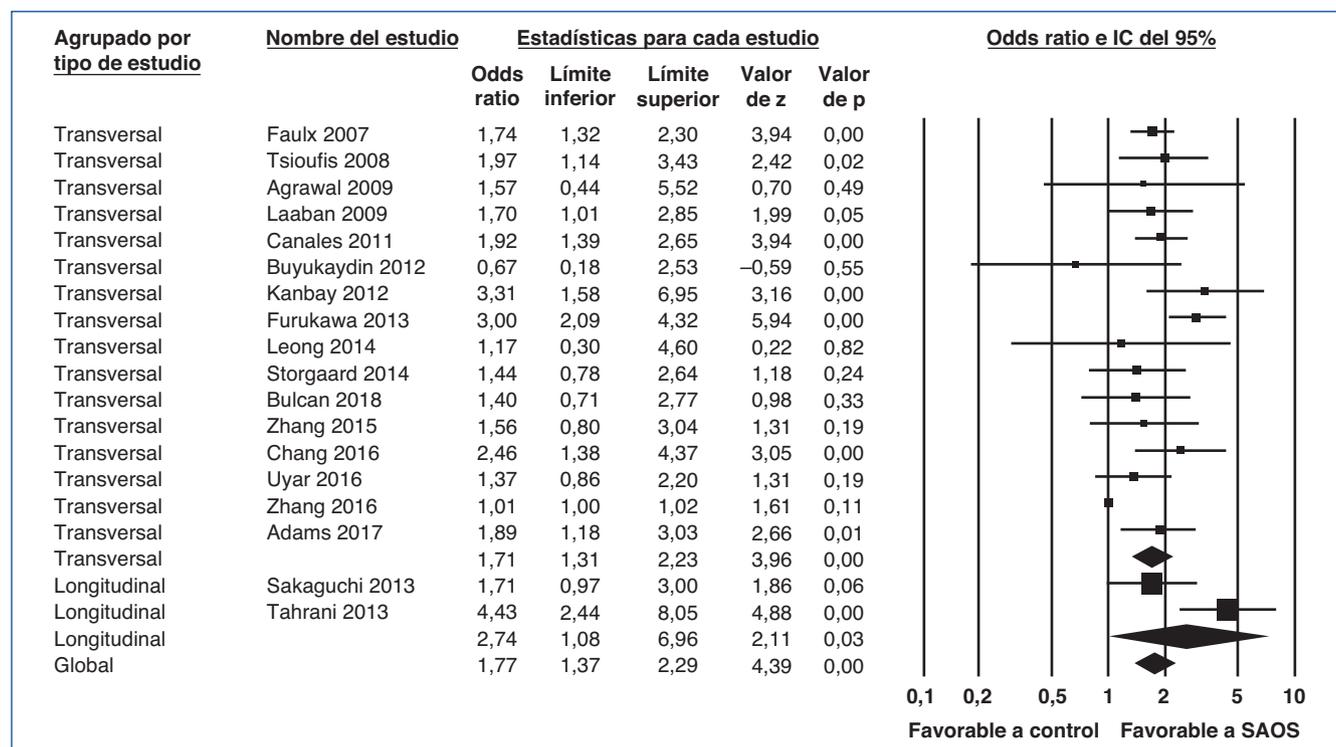
## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

Inicialmente se analizaron 1.240 estudios, de los que 37 se estudiaron en detalle. Finalmente se incluyeron en el metaanálisis 18 estudios que incluían a 7.090 pacientes. Todos los estudios eran transversales, excepto 2, que eran longitudinales. De los 18 estudios, en 14 de ellos se usó el índice de apnea-hipopnea para diagnosticar SAOS, en 2 estudios se usó el *respiratory disturbance index* (RDI) y, finalmente, en 2 de ellos se usó el índice de desaturación de oxígeno por hora de sueño (ODI). Asimismo, es destacable que, aunque en la mayoría de los estudios se realizó una polisomnografía (técnica de referencia para diagnosticar SAOS) para el diagnóstico, en 3 estudios se utilizaron métodos supersimplificados o estudios tipo IV según la AASM (American Academy of Sleep Medicine).

Se identificó una relación significativa entre el SAOS y una peor función renal (tanto con la presencia de albuminuria/proteinuria como con el deterioro del FG), con una OR agrupada de 1,77 (IC del 95%, 1,37-2,29;  $p < 0,001$ ) (fig. 1), que no se modificó con el tipo de estudio o el evento renal analizado. Esta relación fue significativa tanto para pacientes diabéticos como no diabéticos, y fue mayor en pacientes con SAOS moderado-grave (OR: 2,39; IC del 95%, 1,96-2,9;  $p < 0,001$ ), aunque también se observó la asociación con el deterioro renal en los pacientes con SAOS leve (OR: 1,45; IC del 95%, 1,19-1,77;  $p < 0,001$ ).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El SAOS se relaciona de forma significativa con una peor función renal, lo que sugiere que el diagnóstico de SAOS no se debería pasar por alto en la práctica clínica. Sin embargo, se necesitan estudios prospectivos más amplios para comparar los resultados renales en función de la intervención médica para proporcionar mayor evidencia sobre la relación entre el SAOS y la función renal, particularmente en pacientes con SAOS leve.



**Figura 1. Resultados del metaanálisis respecto al impacto del síndrome de la apnea obstructiva del sueño (SAOS) sobre la enfermedad renal crónica (ERC). Tomada de Hwu et al, 2017, publicado bajo los términos de la licencia CC BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).**

IC: intervalo de confianza.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El SAOS se ha relacionado con la aparición de diferente comorbilidad, fundamentalmente cardiovascular. Su asociación con la hipertensión arterial es sólida y frecuente, no solo de novo sino con la hipertensión arterial refractaria, en la que incluso el tratamiento de elección para el SAOS, que es la presión positiva continua en la vía respiratoria (CPAP), consigue disminuir las cifras de presión arterial si la adherencia a esta es adecuada. El SAOS también se ha asociado con insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, ictus, diabetes mellitus tipo 2, fibrilación auricular, mayor accidentabilidad de tráfico o laboral e incluso distintos tipos de tumores<sup>1</sup>. En la génesis de esta asociación, encontramos 3 hechos fundamentales: la hipoxia intermitente (mecanismo fundamental de las consecuencias clínicas derivadas del SAOS), la fragmentación del sueño y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Estos 3 mecanismos intermedios se producen cada noche y de forma repetida en los pacientes con SAOS. Así, durante el sueño se producen los eventos respiratorios (apneas o hipoapneas) que van a provocar el colapso de la vía aérea superior y, por consiguiente, fenómenos de hipoxia. Posteriormente, estos eventos se resolverán al producirse un despertar cerebral, con la liberación de catecolaminas que activarán a la musculatura dilatadora de la vía aérea superior, lo que producirá la reoxigenación. Así, por tanto, estos fenómenos de hipoxia-reoxigenación establecerán el *índice de hipoxia intermitente*, claramente asociado con el aumento del estrés oxidativo, la formación de especies reactivas de oxígeno, la disfunción endotelial y los fenómenos inflamatorios, y que es el principal responsable de las complicaciones clínicas derivadas del SAOS. Por otro lado, la *fragmentación del sueño* debida a los numerosos despertares durante el sueño y la *activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona*, gracias a la liberación intensa de catecolaminas tras los episodios de apneas o hipoapneas, cierran el círculo patogénico del SAOS y su comorbilidad.

El SAOS, a través de estos 3 mecanismos, provocaría la elevación de la presión arterial sistémica e intraglomerular, y su asociación con la aparición y progresión de la ERC es más que razonable<sup>2,3</sup>.

Los estudios recogidos en este metaanálisis muestran una gran homogeneidad en cuanto a los resultados, a pesar de su heterogeneidad y a que en su mayoría son estudios transversales. No obstante, aportan solidez a la relación entre el SAOS y el empeoramiento observado en las variables renales de estos pacientes, como indican los autores. Sin embargo, todavía se carece de evidencia clínica sólida que muestre esta asociación entre SAOS y ERC o que analice la eficacia del tratamiento con la CPAP en el declive de la función renal, incluso en los pacientes con SAOS menos grave (en los que el uso de la CPAP puede ser más controvertido), mediante el diseño de estudios prospectivos con tamaño muestral grande y cuyas variables de examen sean parámetros sobre la función renal. En este sentido, quizá los resultados del estudio RENAS (Effect of CPAP in the Worsening of Renal Function in Early Stages of Chronic Kidney Disease; NCT03319888)<sup>4</sup>, actualmente el mayor ensayo clínico controlado en marcha en el ámbito mundial, que trata de determinar la asociación entre el SAOS y la ERC y analizar el efecto que la CPAP puede tener en el enlentecimiento del deterioro de la función renal, aporten la evidencia que se necesita en un futuro próximo.

Finalmente, entre las limitaciones del presente metaanálisis está que la mayoría de estudios incluidos son transversales, que el diagnóstico de SAOS se estableció con diferentes criterios, igual que el diagnóstico de ERC (en unos casos por albuminuria/proteinuria, en otros por FG estimado y en otros por ambos), y que para comparar los resultados se ha realizado una transformación artificial a OR que sobrestima los resultados.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El metaanálisis nos ofrece resultados relevantes para la práctica clínica sobre la asociación del SAOS y la ERC, incluso en pacientes con SAOS leve. El tamaño del efecto de esta asociación es consistente. Sin embargo, se necesitarían estudios prospectivos que muestren más sólidamente esta asociación y si el tratamiento con CPAP es eficaz en frenar el declive progresivo de la función renal en estos pacientes, no solo en pacientes con SAOS grave sino incluso en aquellos con SAOS leve, y además de una forma coste-efectiva.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Enfermedad renal crónica

**Subespecialidad:** Nefrología clínica

**Tipo de artículo:** Pronóstico

**Palabras clave:** Síndrome de apnea obstructiva del sueño. Enfermedad renal crónica. Diabetes. Proteinuria. Albuminuria

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, Szabo Z, Freire AX, Huch KM, et al. Association of incident obstructive sleep apnea with outcomes in a large cohort of US Veterans. *Thorax*. 2015;70:888-95.
2. Hanly PJ, Ahmed SB. Sleep apnea and the kidney: is sleep apnea a risk factor for chronic kidney disease? *Chest*. 2014;146:1114-22.
3. Abuyassin B, Sharma K, Ayas N, Laher I. Obstructive sleep apnea and kidney disease: a potential bidirectional relationship? *J Clin Sleep Med*. 2015;11:915-24.
4. Corral J. Effect of CPAP in the worsening of renal function in early stages of chronic kidney disease (RENAS). *ClinicalTrials.gov*. NCT03319888 [consultado 6-3-2018]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03319888>

## Elbasvir más grazoprevir en la enfermedad renal crónica estadios 4-5. ¿Mantienen la respuesta viral sostenida y mejoran la calidad de vida y la seguridad?

Bruchfeld A, Roth D, Martin P, Nelson DR, Pol S, Londoño MC, et al. Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4-5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2:585-94.

Análisis crítico: **María Adoración Martín-Gómez, Rebeca García Agudo<sup>2\*</sup>**

<sup>1</sup> Unidad de Nefrología. Hospital de Poniente. El Ejido, Almería

<sup>2</sup> Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

NefroPlus 2018;10(1):30-32

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico fase 3, multicéntrico, internacional, aleatorizado, triple ciego en la primera fase y abierto posteriormente en la fase diferida, en la que se administra el tratamiento farmacológico al grupo que había sido previamente control y había tomado placebo; por tanto, se consideró un estudio entrecruzado. Seguimiento durante 24 semanas. Evaluación basal de los pacientes en las semanas 2, 4 y cada 4 semanas hasta la semana 24. Registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT02092350.

### ■ Asignación

■ Aleatorización central mediante sistema de voz interactivo del tratamiento 1:1 y para la seguridad, estratificada binariamente, según presencia o no de diabetes y diálisis, en grupos de 4.

### ■ Enmascaramiento

■ Doble ciego.

### ■ Ámbito

■ Pacientes reclutados en 68 centros hospitalarios de 4 continentes (Estados Unidos, Canadá, Argentina, Australia, Corea del Sur, Israel, Estonia, Lituania, Países Bajos, Suecia, Francia y España).

### ■ Pacientes

#### ■ Criterios de inclusión

■ Adultos de 18 a 65 años, con infección crónica (6 meses al menos) por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipo 1, F0-4 mediante biopsia hepática, elastografía (FibroScan) o la combinación de una puntuación > 0,75 en el FibroTest junto con un índice de GOT/plaquetas > 2, en pacientes *naïve* o no respondedores a biterapia con interferón y ribavirina que tuvieran enfermedad

renal crónica (ERC) estadios 4-5, estuvieran o no en hemodiálisis, entre marzo y noviembre de 2014.

#### ■ Criterios de exclusión

■ Cirrosis descompensada, diálisis peritoneal, coinfección por el virus de la hepatitis B o con el de la inmunodeficiencia humana (VIH), neoplasia, drogodependencia, embarazadas o en lactancia, trasplante previo de médula ósea u órgano sólido (salvo riñón, córnea y pelo), enfermedad que requiera corticoterapia, hipertensión arterial no controlada, enfermedad cardiovascular o cerebrovascular significativa en los 3 meses anteriores o enfermedad vascular periférica grave.

### ■ Intervención

■ Combinación de elbasvir (MK-8742) 50 mg vía oral más grazoprevir (MK-5172) 100 mg vía oral, ambos una vez al día durante 12 semanas. Los 328 pacientes cribados se dividieron en 3 grupos:

- *Grupo 1*: recibió el tratamiento, no enmascarado, para análisis farmacocinético (n = 11).
- *Grupos 2 y 3*: se aleatorizaron a doble ciego para tratamiento farmacológico inmediato; el grupo 2 (n = 111) recibió el fármaco, mientras que el grupo 3 (n = 113) tomó placebo y posteriormente, tras 4 semanas de lavado, recibió el tratamiento farmacológico en fase abierta.

### ■ Variables de resultado

■ Son todas variables de resultado secundarias del estudio C-SURFER, incluyendo:

- Respuesta viral sostenida (RVS) a las 12 semanas en el grupo diferido (grupo 3) y RVS a las 12 semanas uniendo los grupos 1, 2 y 3, así como calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) mediante SF-36, versión 2 (comparación grupo 2 frente a 3, placebo).

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- Parámetros de seguridad del grupo 3, medidas como Tier 1: nivel de transaminasas, y Tier 2: eventos adversos y cambios en la función renal.
- Aparición de resistencias virológicas (NS5A).
- Farmacocinética.

#### ■ Estadística

Estudio de superioridad (45%) en términos de eficacia, intervalo de confianza (IC) del 95%, método Clopper-Pearson (SAS, versión 9.3); los resultados sobre CVRS se basaron en la clasificación de Cohen, y los resultados de seguridad Tier 1, en el método estratificado de Miettinen y Nurminen, con un IC del 95%. El

análisis se realizó mediante intención de tratar en pacientes que habían recibido al menos una dosis del fármaco (*Full Analysis Set*, FAS) o por protocolo (*modified Full Analysis Set*, mFAS).

#### ■ Promoción

El ensayo fue financiado por el laboratorio Merck Sharp & Dohme Corp., que también participó en el diseño del ensayo, recogida de datos, análisis estadístico, escritura y revisión. Todos los autores tenían acceso a los datos y análisis y aprobaron el manuscrito final, con sus declaraciones de intereses respectivas.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Edad media de 55 años, predominio de varones (73%), homogéneos en raza (el 46%, caucásicos, el 46%, afroamericanos), el 30%, diabéticos, predominio de diálisis (76%). La mitad presentaba genotipo 1a y la otra mitad, 1b, similar en ambos grupos salvo en el de farmacocinética, que solo disponía de un paciente con genotipo 1b. Un 80% era *naïve*, un 70%, con F0-2, un 6%, cirrótico y ninguno en el grupo de farmacocinética (segundo y último, dato este último que permite inferir la heterogeneidad del grupo 1 con respecto al resto), un 73%, con IL-28B no-CC.

### Variable principal

Por intención de tratar se analizaron 11 pacientes del grupo 1, 111 del grupo 2 y 113 del grupo 3 en la fase de placebo y 102 en la fase de tratamiento diferido. Por protocolo, 116 pacientes de los grupos 1 y 2 completaron el tratamiento (11 y 106, respectivamente), 107 del grupo 3 en la fase de placebo y 99 en la fase de tratamiento diferido.

- RVS en la semana 12: uniendo los grupos 1, 2 y 3, 212/215 pacientes (98,6%) alcanzaron el objetivo principal (tabla 2 en Bruchfeld et al, 2016). En el grupo diferido (3), un 95% en el análisis por intención de tratar y un 98% en el de protocolo alcanzó esta misma variable de resultado. Los 12 pacientes cirróticos se incluyeron en estos respondedores. Se realizó también un análisis de los subgrupos y no se hallaron diferencias de los diabéticos frente a los no diabéticos y los pacientes con o sin diálisis.
- RVS en la semana 24: un 97% (111/114) del grupo 1+2 y un 98% (97/98) del grupo 3 diferido alcanzaron este *end-point* en el análisis por protocolo.
- Resistencias: 3 pacientes recayeron, incluyendo 2 con genotipo 1a que tenían NS5A RAS en el análisis basal, lo que constituyó la variable más importante de respuesta al tratamiento.
- CVRS: no hubo cambios significativos en esta escala en ninguno de los 3 grupos al comparar el estado basal con el de las semanas 12 y 24, y tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos 1+2 y el 3 de placebo.

### Seguridad (tabla 3 en Bruchfeld et al, 2016)

No se encontraron diferencias significativas en eventos adversos entre los grupos 1+2 y 3 diferido (el 76 frente al 60%) ni tampoco en el aumento escaso de transaminasas que se objetivó (< 6%). La bilirrubina aumentó en un solo paciente y la fosfatasa alcalina, en el 38 y el 23% de los pacientes de los grupos 1+2 y 3 diferido, respectivamente, sin hallarse tampoco diferencias significativas.

### Farmacocinética

No se encontraron diferencias significativas entre los estadios de ERC (con o sin diálisis).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con dosis fijas de elbasvir más grazoprevir en pacientes con ERC 4-5 es eficaz y seguro, y su aceptación es muy alta por parte de los pacientes. Los sujetos con más riesgo de recaída son los infectados por el genotipo 1 NS5A RAS.

## ■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

La hepatitis C y las limitaciones de su tratamiento en los pacientes con ERC han supuesto un importante y duradero problema de salud para los servicios de nefrología, tanto a nivel clínico como de tratamiento renal sustitutivo, ya que, hasta hace apenas 10 años, solo se disponía de interferón +/- rivabirina<sup>1</sup>. Posteriormente surgieron los inhibidores de la proteasa de primera generación (boceprevir, telaprevir), pero suponían numerosos efectos secundarios añadidos a la biterapia. El considerable número de pacientes con ERC e infección crónica por el VHC, un 5,6% en las unidades de hemodiálisis de España<sup>2</sup>, hacía necesario un tratamiento antiviral más eficaz y seguro, que no llegaría hasta 2012. Por primera vez, los pacientes renales fueron incluidos en los ensayos clínicos respectivos, lo que aceleró su acceso a los nuevos inhibidores de la proteasa de segunda generación. Aun así, se hizo preciso el uso de sofosbuvir fuera de ficha técnica en individuos con una tasa de filtrado glomerular estimado < 30 ml/min. Simpreprevir y daclatasvir, con excreción prácticamente fecal, tampoco estaban exentos de efectos secundarios y su elevado precio limitó su uso. Con la llegada de la combinación ombistavir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir para el genotipo 1b sin cirrosis, el estudio RUBY I abrió una gran puerta para tratar a los pacientes con ERC estadios 4-5 sin rivabirina, en diálisis o no; la complejidad radicó en las múltiples interacciones. Con el ensayo C-SURFER se ha sido testigo de la alta eficacia de los nuevos antivirales directos con casi apenas eventos adversos, lo que ha desatado la esperanza de poder erradicar el VHC en las unidades de ERC avanzada, diálisis y trasplante.

En este trabajo añadido al estudio C-SURFER, coincidimos con los autores en confirmar, con elevado nivel de evidencia, la eficacia de elbasvir y grazoprevir en población renal avanzada y diálisis, logrando la RVS hasta las 24 semanas y ampliando la muestra inicial, y también la seguridad, a corto y medio plazo.

En cuanto a la farmacocinética, la muestra de sujetos no es alta, pero no revela diferencias en los pacientes renales respecto a población no renal, y tampoco se observan diferencias en caucásicos frente a afroamericanos.

El nuevo reto parece que va a recaer en las resistencias a los inhibidores de la proteasa de segunda generación. Sofosbuvir es el fármaco con una mayor barrera genética. No se recomienda hacer panel de resistencias al VHC en todos los pacientes, salvo en los no respondedores a tratamientos con inibidores de la proteasa de segunda generación, con el fin de planificar una nueva estrategia terapéutica y evitar los fármacos con resistencias cruzadas, como es el caso de los NS5A<sup>3</sup>.

Los inmunosupresores utilizados en el trasplante renal no interaccionan de manera significativa con los nuevos antivirales directos, a excepción de la combinación de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir<sup>4</sup>.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Hepatitis C en ERC

**Subespecialidad:** Nefrología clínica

**Palabras clave:** Virus de la hepatitis C. Diálisis. Enfermedad renal crónica. Agentes antivirales directos. Elbasvir. Grazoprevir

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 1+/alto (SIGN/GRADE)

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** A-B/fuerte (SIGN/GRADE)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Martín-Gómez MA, Jordán-Madrid T, Pérez-Camacho I, Palacios-Gómez E, González-Oller C, Fernández-Martín J, et al. Experiencia del nefrólogo en el tratamiento de la hepatitis C crónica. *Nefrología Suplemento Extraordinario*. 2013;4:38-44.
- García Agudo R, Aoufi Rabih S, Barril Cuadrado G; Grupo de Virus en Diálisis de la Sociedad Española de Nefrología. SHECTS multi-centre Spanish study: liver situation of patients with chronic hepatitis from HCV on renal replacement therapy with haemodialysis. *Nefrología*. 2013;33:188-95.
- Koutsoudakis G, Forns X, Pérez del Pulgar S. Biología molecular aplicada del virus de la hepatitis C. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:280-93.
- Aoufi-Rabih S, García-Agudo R, Londoño MC, Fraga-Fuentes MD, Barril-Cuadrado G; on behalf on the Spanish Association of the Liver and the Kidney (AEHR). Recommendations for the treatment of hepatitis C virus infection in chronic kidney disease: a position statement by the Spanish association of the liver and the kidney. *J Nephrol*. 2018;31:1-13.

## ¿Son los corticoides orales eficaces y seguros en el tratamiento de la nefropatía IgA en riesgo de progresión?

Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al; TESTING Study Group. Effect of oral methylprednisolone on clinical outcomes in patients with IgA nephropathy. The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318:432-42.

Análisis crítico: Ángel M. Sevillano, Eduardo Gutiérrez\*

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2018;10(1):33-35

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico, iniciado en mayo de 2012 y finalizado en noviembre de 2015 de manera prematura (el tiempo de seguimiento mínimo programado de los enfermos era de 5 años, y finalmente fue de 2,1 años) tras análisis intermedio, por la alta incidencia de efectos adversos en el grupo tratado. Registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT01560052.

### ■ Asignación

- Aleatorizaron en proporción 1:1 mediante un interfaz de un sitio web encriptado y protegido con contraseña.

### ■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

### ■ Ámbito

- Más de 100 centros de China y Australia.

### ■ Pacientes

#### ■ Criterios de inclusión

- Diagnóstico de nefropatía IgA (NlgA) primaria mediante biopsia renal. Una tasa de filtrado glomerular (TFGe) de entre 20 y 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (CKD-EPI) y proteinuria > 1 g/día.

#### ■ Criterios de exclusión

Edad menor de 14 años; haber recibido tratamiento inmunosupresor sistémico el año anterior al reclutamiento; necesidad o contraindicación por parte del médico tratante del paciente de una terapia basada en esteroides; presión arterial > 160/110 mmHg.

### ■ Intervenciones

Se cribaron 523 pacientes. Tras 4-12 semanas de ajuste de tratamiento hasta alcanzar la dosis máxima tolerada de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (b-SRAA), los 262 pacientes que fueron

adherentes al tratamiento, mantuvieron una TFGe entre 20 y 120 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y presentaron una proteinuria > 1 g/día se aleatorizaron en 2 grupos:

- Grupo tratamiento (GT) (n = 136): 0,6-0,8 mg/kg/día de metilprednisolona oral durante 2 meses y después descenso de 8 mg/mes hasta su suspensión en 4-6 meses (en total, 6-8 meses de tratamiento).
- Grupo placebo (GP) (n = 126): placebo con misma pauta de inducción y descenso.

### ■ Variables de resultado

#### ■ Variable principal

Evento combinado consistente en descenso del 40% de la TFGe basal y/o aparición de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y/o fallecimiento por causas renales.

#### ■ Variables secundarias

Muerte por cualquier causa, tasa de descenso de la TFGe durante el seguimiento, proteinuria mediana ajustada por tiempo.

### ■ Tamaño muestral

- Estimado en 750 pacientes, para conseguir un poder > 90% de detectar una reducción del riesgo del 30% de la variable principal en el GT respecto al GP tras un seguimiento estimado de 5,5 años. Se usó test de *log-rank*, y se asumió una tasa anual de la variable principal del 12% en el GP.

### ■ Promoción

Trabajo financiado por el Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica de Australia, el Proyecto de Investigación Clínica de la Universidad Central de la Salud de Pekín y el Instituto de Investigación de la Salud Canadiense. La medicación fue proporcionada por laboratorios Pfizer. Los financiadores no intervinieron en el diseño, desarrollo, escritura, ni publicación del estudio. Los investigadores reflejaron sus conflictos de intereses.

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Grupos homogéneos con edad media de 38,6 años. Basalmente, la TFGe fue de  $60 \pm 24,8$  y  $58,6 \pm 25,2$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, la proteinuria, de 2,55 y 2,22 g/día, la prevalencia de microhematuria, del 62,2 y el 61,1% y de hipertensión arterial, del 52,2 y el 41,3% en GT y GP, respectivamente. Existió un mayor porcentaje de pacientes con TFGe < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> en GP (el 8,2 frente al 12,2%). Los hallazgos histológicos según la clasificación de Oxford fueron similares en los 2 grupos, con datos de cronicidad en ambos: GT S1 en el 71,2% y T1-T2 en el 61,2%, y GP S1 en el 72,4% y T1-T2 en el 65,1%.

### Variable principal

La variable principal —descenso del 40% de la TFGe/ERCT/muerte por causas renales— ocurrió más frecuentemente en GP ( $p = 0,02$ ). En GT ( $n = 136$ ) ocurrió en 8 pacientes (5,9%) y en GP ( $n = 126$ ), en 20 (15,9%) (reducción absoluta de riesgo: 0,37%, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,17-0,85; diferencia de riesgo: 10%, IC del 95%, 2,5-17,9).

### Variabes secundarias

No existió diferencia en la tasa de fallecimientos por cualquier causa (GT, 1,5% frente a GP, 0,8%;  $p > 0,9$ ). En el GT fue menor la tasa de descenso de la función renal ( $-1,79$  [ $-4,74$  a  $1,16$ ] frente a  $-6,95$  [ $-10,68$  a  $-3,21$ ];  $p = 0,03$ ) y la proteinuria mediana ajustada por tiempo ( $1,37$  [ $1,18$ - $1,56$ ] frente a  $2,36$  [ $2,06$ - $2,66$ ];  $p < 0,01$ ).

### Efectos secundarios

El número de enfermos que presentaron efectos adversos graves fue superior en GT (20 frente a 4;  $p = 0,001$ ), sobre todo de carácter infeccioso (11 frente a 0;  $p < 0,001$ ). Las infecciones más frecuentes fueron las respiratorias, que afectaron a 4 enfermos. No existieron diferencias estadísticamente significativas en otros efectos secundarios típicos del tratamiento con esteroides, como la aparición de diabetes o la afectación ósea.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Entre los pacientes con NlgA y proteinuria  $\geq 1$  g/día, el tratamiento con corticoides orales se asoció con un incremento de los efectos adversos graves, sobre todo infecciones. Aunque los resultados mostraron potenciales beneficios sobre la función renal y la proteinuria, no se pudieron obtener conclusiones definitivas dada la finalización precoz del estudio.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La NlgA es la glomerulopatía primaria más frecuente en el mundo y la evolución renal a largo plazo de los enfermos que la padecen puede ser mala. El tratamiento más adecuado en esta entidad sigue en debate. Existe consenso en el uso de b-SRAA para conseguir una proteinuria < 1 g/día, dado su papel en la progresión de la enfermedad renal<sup>1</sup>. Además, las guías KDIGO recomiendan administrar un ciclo de corticosteroides de 6 meses en el caso de que el objetivo de proteinuria no se alcance con dosis máximas toleradas de b-SRAA. En la bibliografía hay trabajos a favor y en contra de este abordaje<sup>2</sup>.

En el estudio TESTING, el uso de corticosteroides orales en pacientes considerados de alto riesgo de progresión tras un correcto ajuste del tratamiento b-SRAA mostró en el GT beneficios sobre los parámetros renales, pero a su vez una elevada tasa de infecciones, que ocasionó la finalización precoz del trabajo.

La inclusión de pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y la existencia de datos de cronicidad en la histología según la clasificación de Oxford hacen que los resultados de este estudio se deban tomar con cautela, ya que los enfermos con insuficiencia renal crónica establecida son los que menos se benefician y más efectos adversos sufren con el tratamiento inmunosupresor<sup>2</sup>.

En este estudio, el GT no recibió profilaxis antibiótica con trimetoprima/sulfametoxazol, tal como recomiendan algunos trabajos en pacientes tratados con esteroides a altas dosis<sup>3</sup>. Quizás este abordaje permitiera mantener los efectos beneficiosos del tratamiento esteroideo disminuyendo la tasa de infecciones.

Desde el punto de vista metodológico, se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, con un tamaño muestral inferior al calculado como adecuado y un tiempo de seguimiento inferior al planeado (2,1 frente a 5 años), lo que limita su poder para detectar sus riesgos y beneficios. Además, la mayoría de los enfermos son de raza asiática, cuya evolución de la enfermedad y respuesta al tratamiento podría ser diferente a la de otras etnias.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidente con la de los autores. Se deben realizar nuevos ensayos clínicos, con una mejor estratificación de los enfermos según sus factores de riesgo, para decidir si deben recibir tratamiento con esteroides.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Tratamiento de la nefropatía IgA

**Subespecialidad:** Nefrología clínica y glomerulopatías

**Palabras clave:** Nefropatía IgA. Proteinuria. Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Progresión de la enfermedad renal. Corticosteroides. Efectos adversos. Infecciones

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford : [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry: Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:3177-83.
2. Coppo R. Corticosteroids in IgA Nephropathy: Lessons from Recent Studies. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:25-33.
3. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:644-9.

# ¿Es eficaz el levamisol, como tratamiento ahorrador de esteroides, en retrasar la recaída y mantener la remisión de los pacientes con síndrome nefrótico corticosensible?

Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska A, Maternik M, et al; all members of the Levamisole Study Group. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2018;93:510-8.

Análisis crítico: **Mar Espino Hernández\***

Nefrología Pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2018;10(1):36-38

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, internacional, doble ciego y placebo-control.
- Seguimiento de 1 año, con extensión a largo plazo en los pacientes que al terminar el estudio seguían en remisión con levamisol.

## ■ Asignación

- Aleatorizado.

## ■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

## ■ Ámbito

- Once centros de 6 países: Países Bajos, Bélgica, Francia, Italia, Polonia e India.

## ■ Pacientes

- Se incluyen 103 pacientes, 51 para el grupo de levamisol y 52 para el grupo de placebo. Un paciente del grupo de levamisol presenta proteinuria antes de iniciar el tratamiento y 2 no pueden continuar el estudio porque la medicación no llega a tiempo. No se pierde el seguimiento de ningún paciente. En el grupo de levamisol se retiran del estudio 4 pacientes: 1 por aumento de AST —aspartato transaminasa— (hepatitis B positivo), 1 porque no desea continuar y 2 a petición de los investigadores (aumento de creatinina y presencia de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos

[ANCA]); en el grupo de placebo se retiran 4 pacientes: 1 por neutropenia y 3 a petición de los investigadores (1 por uso de mebendazol y 2 por pérdida del ciego en el etiquetado).

## ■ Intervención

Administración de levamisol o placebo cuando están recibiendo prednisona en una recaída y el paciente está en remisión.

## ■ Variables de resultado

### Variable principal

Tiempo en tener una recaída.

### Variable secundaria

Incidencia de necesitar prednisona por haber presentado una recaída.

## ■ Tamaño muestral

- Se basan en un metaanálisis relevante, calculando un riesgo de recaída de 0,6 (el 75% con prednisona con placebo y el 45% con prednisona con levamisol). Cuarenta y dos pacientes por cada brazo serían suficientes con una potencia del 80%, con un nivel de significación por 2 lados de 0,05. Estiman un 10-20% de pérdidas, por lo que deciden incluir 50 pacientes en cada brazo.

## ■ Promoción

No hay conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

No hay diferencia entre los 2 grupos en tratamiento previo con ciclofosfamida, número de corticodependientes, tratamiento con dosis bajas de prednisona, país de origen y raza, edad de aleatorización y duración de la enfermedad.

En el análisis estratificado de edad y años de corticodependencia, no hay diferencia, pero llama la atención que los pacientes incluidos de la India tienen un menor porcentaje de corticodependencia.

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Tabla 1. Variables

	Grupo I (n = 50)	Grupo II (n = 49)
<b>Variable principal</b> (tiempo hasta la recaída)	50	49
Kaplan Meyer, cociente de riesgo instantáneo ( <i>hazard ratio</i> ) 100 días	1,14; IC del 95%, 0,56-2,34; p = 0,72	
Kaplan Meyer, cociente de riesgo instantáneo final	0,22 IC del 95%, 0,11-0,43; p = 0,001	
<b>Variable secundaria</b> (necesidad de esteroides tras 1 año de tratamiento)	50	49
RR (%) (IC del 95%)	0,77 (0,61-0,97)	
RAR (%) (IC del 95%)	19,7 (3,3-36,1)	
RRR (%) (IC del 95%)	23 (3-39)	
NNT (IC del 95%)	6 (3-31)	

IC: intervalo de confianza; NNT: número que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

#### Variables (tabla 1)

#### Efectos secundarios

Se objetivan más efectos secundarios en el grupo de levamisol (29 frente a 19), pero los efectos secundarios son los mismos: tos, nasofaringitis, pirexia y neutropenia. En el grupo de levamisol se objetivan 10 efectos secundarios graves (4 neutropenias entre 500 y 1.000 neutrófilos; 1 neutropenia grave, menor de 500, que revierte al retirar el fármaco; 3 ingresos; disminución del filtrado glomerular en un paciente, y artritis ANCA positivo en otro); en el grupo del placebo se observa un caso de neutropenia entre 500 y 1.000 neutrófilos.

### CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El levamisol asociado al tratamiento con esteroides aumenta el tiempo libre de recaída en niños con síndrome nefrótico con recaídas frecuentes. El efecto secundario más frecuente fue neutropenia, que revirtió espontáneamente o tras retirada de levamisol. Dado que la neutropenia es reversible, este ensayo justifica el uso de levamisol como fármaco de primera-segunda líneas en el síndrome nefrótico con recaídas frecuentes, para prevenirlas y evitar efectos secundarios de los corticoides.

### COMENTARIOS DEL REVISOR

Este ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y doble ciego para comparar prednisona con placebo frente a prednisona con levamisol en pacientes con síndrome nefrótico con recaída (corticodependiente o recaedor frecuente) es intachable. Los resultados apoyan el uso del levamisol asociado a la prednisona en este grupo de pacientes.

Aunque basalmente no hay diferencias entre los 2 grupos, puede existir un factor de confusión debido a que los pacientes de la India tienen una menor incidencia de corticodependencia, lo que puede sugerir diferencias raciales/genéticas y, por otro lado, diferencias en el tratamiento, ya que los protocolos de la escuela francesa, en las recaídas, mantienen la prednisona 4 meses, lo que hace difícil definir al paciente como recaedor frecuente y, sobre todo, supone una dosis acumulativa de corticoides mayor, que podría influir en la respuesta posterior. Esto impide analizar los resultados estratificando los grupos, pero no quita validez a los resultados globales, ya que los pacientes han sido aleatorizados.

Los resultados demuestran que mantiene a los pacientes más tiempo libre de recaída una vez superados los 100 días, e incluso que, a 1 año de seguimiento, es más probable no requerir corticoides.

Lamentablemente, el tiempo de seguimiento es 1 año y, aunque hay un período de extensión de 1 año más en el que entrarían los 13 pacientes que continúan en remisión al final del estudio, a 8 no se les puede incluir, ya que son de la India y su legislación no

permite continuar con la medicación; por lo tanto, solo se incluyen 5 pacientes, de los cuáles 1 recae a los 2 meses y otro solicita salir del estudio a los 4 meses. Los 3 restantes no recaen en tratamiento con levamisol, pero el número no permite hacer un análisis de seguridad a largo plazo.

Uno de los problemas que se le achacaba al levamisol era la recaída al retirar el fármaco; esa incógnita queda por resolver en este ensayo, ya que solo se sigue a un paciente durante 6 meses una vez que se retira el levamisol. Este paciente no recae.

A pesar de todo ello, los autores contestan correctamente a la pregunta planteada y, si bien es cierto que sería muy útil conocer si, efectivamente, en el seguimiento, los pacientes recaen, el hecho de saber que hay una terapia con bajo coste y escasos efectos secundarios capaz de retrasar las recaídas y mantener la remisión es de gran importancia para el clínico.

## ■ CONCLUSIONES DEL REVISOR

Es el primer ensayo aleatorizado y doble ciego frente a placebo a largo plazo que se publica sobre el tratamiento con levamisol en niños con síndrome nefrótico corticodependiente o recaídas frecuentes. Demuestra que es capaz de mantener a los pacientes libres de recaídas más tiempo y, también, que al finalizar el tratamiento de 1 año requieren menos corticoides con escasos y no muy graves efectos adversos, y es una buena opción para estos pacientes.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Síndrome nefrótico

**Subespecialidad:** Nefrología pediátrica

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Levamisol. Síndrome nefrótico. Corticodependencia. Recaedor frecuente. Recaídas

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Niaudet P. Treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. En: Mattoo TK, Kim MS, editors. Uptodate; 2018. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-idiopathic-nephrotic-syndrome-in-children>
- Pravitsittikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(10):CD002290.

## ¿Es el etelcalcetide un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes en hemodiálisis?

Fukagawa M, Yokoyama K, Shigematsu T, Akiba T, Fujii A, Kuramoto T, et al; ONO-5163 Study Group. A phase 3, multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of etelcalcetide (ONO-5163/AMG 416), a novel intravenous calcimimetic, for secondary hyperparathyroidism in Japanese haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1723-30.

Análisis crítico: **Raquel Ojeda, Marta Arias-Guillén\***

Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

*NefroPlus* 2018;10(1):39-42

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de estudio y seguimiento

- Ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con 2 grupos paralelos: un grupo control, que recibió placebo, y otro grupo, que recibió etelcalcetide a dosis variables, durante un período de 12 semanas.

### ■ Asignación

- La aleatorización se realizó según niveles de hormona paratiroidea (PTH) intacta (iPTH) (niveles < 500 pg/ml, entre 500-700 pg/ml y > 700 pg/ml) y de calcio (8,4-10 mg/dl y > 10 mg/dl), y si tomaban o no cinacalcet previamente a la inclusión en el estudio.

### ■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

### ■ Ámbito

- El estudio se desarrolló exclusivamente en Japón, con pacientes que se dializaban en 34 centros diferentes.

### ■ Pacientes

Se incluyeron un total de 155 pacientes en el estudio. Los criterios de inclusión y de exclusión fueron:

#### ■ Criterios de inclusión

- Pacientes adultos (> 20 años) en programa de hemodiálisis (HD) 3 veces por semana durante un tiempo mínimo de 90 días. El principal criterio de inclusión era tener cifras de iPTH  $\geq$  300 pg/ml determinadas 14 días antes de la primera dosis, con un calcio corregido por albúmina (cCa)  $\geq$  8,4 mg/dl y un calcio en el baño de diálisis  $\geq$  2,25 mEq/l.

#### ■ Criterios de exclusión

Hiperparatiroidismo primario, antecedente de paratiroidectomía en los 90 días previos al inicio del *screening*, angina de pecho sintomática o insuficiencia cardíaca congestiva, y diabetes o hipertensión arterial mal controladas.

### ■ Intervención

Los pacientes recibieron etelcalcetide 3 veces por semana a una dosis inicial de 5 mg/día. Las dosis fueron

ajustadas entre 2,5 y 15 mg según los resultados analíticos realizados cada 4 semanas, hasta la semana 12 (final del estudio). Las dosis se ajustaban si los niveles de PTH eran > 240 pg/ml, el cCa era  $\geq$  8,4 mg/dl y no había eventos adversos (EA). El fármaco se dejaba de administrar si se objetivaban cifras de cCa < 7,5 mg/dl prediálisis en los controles realizados o había síntomas de hipocalcemia.

### ■ Variables de resultados

#### Variable principal

- *De eficacia*: el objetivo primario del estudio fue la proporción de pacientes con iPTH con niveles de entre 60 y 240 pg/ml el día 85 de estudio; este parámetro también se utiliza en el estudio para valorar la superioridad de etelcalcetide frente a placebo.

#### Variables secundarias

- *De eficacia*: como objetivo secundario de eficacia, se tiene en cuenta el cambio porcentual de las cifras de iPTH respecto a las cifras basales, en cada punto del estudio. También se determinaron las cifras del inhibidor del factor de crecimiento fibroblástico (FGF)-23, de la fosfatasa alcalina ósea (FAO) y de la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRACP-5b), para valorar la eficacia del fármaco.
- *De seguridad*: los perfiles de seguridad y tolerabilidad de etelcalcetide se evaluaron en función de los EA, los signos vitales, las determinaciones de laboratorio, los electrocardiogramas (ECG) de 12 derivaciones y mediante la determinación de anticuerpos anti-etelcalcetide.

### ■ Tamaño muestral



Se estimó que un 10 % de los pacientes en el grupo placebo y hasta un 35% en el de etelcalcetide podrían alcanzar el objetivo primario de niveles de iPTH entre 60-240 pg/ml en el día 85, y por ello se estimó que sería necesario incluir a 67 pacientes por grupo para poder alcanzar un 94% de potencia y poder detectar diferencias estadísticamente significativas. Teniendo en cuenta que en este tipo de estudios se estima que se

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

puede tener una pérdida de aproximadamente un 10% de los pacientes analizados inicialmente, el número final necesario que calculan es de 75 pacientes por grupo. Finalmente incluyeron 155 pacientes, que fueron aleatorizados al grupo de placebo (n = 77) o al de etelcalcetide (n = 78).

#### ■ Análisis estadístico

El objetivo primario se evaluó mediante un test de Mantel-Haenszel estratificado según los niveles séricos de iPTH, cCa y cinacalcet pretratamiento (análisis primario). Los pacientes que recibieron como mínimo una dosis de fármaco se incluyeron en el análisis de eficacia. El porcentaje de pacientes que consiguieron el objetivo secundario de alcanzar un descenso de las cifras séricas de iPTH > 30% respecto a su basal en el día 85 se analizó con el mismo test de Mantel-Haenszel. Respecto a los datos de eficacia, se analizaron como variables continuas, con test descriptivos.

Para determinar la media de cambios porcentuales en la iPTH sérica, cCa y fosfato sérico (P), se utilizó el análisis de medidas repetidas del método de covarianza (ANCOVA).

#### ■ Ética y registro

El protocolo fue aprobado por el comité de ensayos clínicos de cada centro participante, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los pacientes. El estudio se llevó a cabo conforme a las guías *Internal Council for Harmonisation-Good Clinical Practice Guidelines* y a la Declaración de Helsinki. El estudio se registró como JapicCTI-142664.

#### ■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio fue financiado por Ono Pharmaceutical Co., Ltd. Todos los autores reconocen haber recibido honorarios económicos de algún tipo de Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Se trata de 2 grupos homogéneos, con características basales similares, con un número total de 78 pacientes en el grupo que recibió el fármaco y de 77 en el grupo que recibió placebo. Tanto los datos demográficos (edad, distribución por sexos, peso e índice de masa corporal), como los datos relacionados con tratamientos previos recibidos por los pacientes para el adecuado control del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) (vitamina D y/o quelantes de P), así como los parámetros bioquímicos relacionados con esta patología (niveles séricos de cCa, P, iPTH, FAO, FGF-23 y TRACP-5b), fueron similares en ambos grupos.

### Valores de laboratorio

Basalmente, todos los pacientes presentaban cifras elevadas de iPTH, > 300 pg/ml, con cifras medias de  $536,2 \pm 245,7$  en el grupo de etelcalcetide y de  $568,1 \pm 354,1$  pg/ml en el grupo control. Las cifras de calcio eran de  $9,58 \pm 0,65$  frente a  $9,48 \pm 0,76$  mg/dl en el grupo de etelcalcetide frente al grupo control; las de fósforo, de  $5,94 \pm 1,44$  frente a  $6,33 \pm 1,41$  mg/dl.

Respecto a las cifras de FGF-23, FAO y TRCP-5b, los valores eran similares en ambos grupos, siendo los niveles de FGF-23 de  $22.769,7 \pm 39.726,9$  pg/ml en el grupo de etelcalcetide y de  $23.928,5 \pm 38.857,2$  en el grupo control. Los niveles de FAO eran de  $19,35 \pm 8,96$  frente a  $19,56 \pm 10,62$  µg/l en el grupo de tratamiento frente al de placebo y los de TRCAP-5b, de  $854,5 \pm 351,5$  frente a  $873,3 \pm 344,5$  mU/dl.

### Variable principal

Tras 12 semanas de tratamiento, un 59% de los pacientes del grupo con etelcalcetide alcanzó el objetivo primario de obtener cifras de iPTH entre 60-240 pg/ml en el día 85, y este objetivo solo se alcanzó en el 1,3% del grupo placebo; las diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas.

### Variables secundarias

Tras las 12 semanas del estudio, un 76,9% de los pacientes del grupo de etelcalcetide alcanzó el objetivo secundario determinado por presentar un descenso > 30% sobre sus cifras basales de iPTH; esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Respecto a otros parámetros bioquímicos, los niveles séricos de FAO aumentaron al inicio del tratamiento en el grupo tratado, pero, a lo largo del estudio, los niveles volvieron a los basales. Respecto a TRACP-5b, un marcador de resorción ósea, los niveles descendieron en el grupo tratado, igual que lo hizo el FGF-23, sin que los niveles de ambos parámetros se vieran modificados en el grupo control.

### Efectos adversos

En el grupo de etelcalcetide, en el 65,4% de los pacientes (51/78), se registró, como mínimo, un EA y en el grupo control, en el 72,7% de los pacientes (56/77). Los efectos atribuibles al fármaco se describen en un 19,2% (15/78) de los pacientes del grupo de

tratamiento y en un 3,9% (3/77) de los del grupo control. En un 2,6% de los pacientes que recibieron el fármaco, se tuvo que interrumpir el tratamiento. No se describieron EA graves relacionados con la administración de etelcalcetide durante el estudio.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Etelcalcetide es un fármaco efectivo en la reducción de las cifras de iPTH, seguro y bien tolerado en pacientes japoneses en HD con HPTS. Su administración intravenosa (i.v.) permite un correcto control de esta enfermedad, con una disminución del número de pastillas que deben tomar los pacientes, suponiendo una nueva alternativa para el tratamiento del HPTS.

### ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El correcto control del HPTS en pacientes con enfermedad renal crónica es uno de los principales retos de los nefrólogos en la práctica clínica diaria, y este objetivo es más difícil de conseguir a medida que avanza la enfermedad renal. Se ha relacionado un mal control del HPTS con un aumento de la morbimortalidad de causa cardiovascular en pacientes con enfermedad renal; esta relación es mayor en estadios finales, sobre todo en pacientes en HD.

Clásicamente, esta patología se ha tratado con vitamina D o sus análogos, que se pueden administrar a los pacientes tanto por vía oral como por vía i.v. Pero el uso de estos fármacos conlleva un aumento de los niveles de Ca y P plasmáticos y, por tanto, un mayor balance de Ca y fósforo en el paciente, lo que impide que se puedan utilizar de forma generalizada, y no se pueden administrar en los pacientes con un mal control del producto calcio-fósforo, lo que dificulta conseguir un correcto control del HPTS.

La aparición de los calcimiméticos, fármacos que actúan como moduladores alostéricos del receptor de calcio en la glándula paratiroidea, ha ayudado a mejorar significativamente el control del HPTS en los pacientes en HD. El principal problema que presenta este fármaco es la elevada tasa de EA que aparece, y que, a pesar de no ser graves, sí se presentan en una elevada proporción de pacientes, sobre todo los relacionados con la aparición de molestias gastrointestinales. Estos EA hacen que los pacientes cumplieren mal el tratamiento y tengan una mala adherencia.

Etelcalcetide es un calcimimético que tiene la ventaja de que se puede administrar por vía i.v., por lo que se puede administrar en HD; de esta forma nos aseguramos de que el paciente recibe el tratamiento.

En este trabajo se confirma que es un fármaco que ayuda a controlar el HPTS, con un buen perfil de seguridad y eficacia, que viene expresado por determinar un descenso significativo de las cifras de iPTH y también de cCa y P, lo que mejora el balance de Ca y P.

Por otra parte, el estudio demuestra un descenso significativo de los niveles de FGF-23. Los niveles elevados de FGF-23 se han asociado con un aumento de la insuficiencia cardíaca y de mortalidad; por tanto, el hecho de que descienda cuando se da tratamiento con etelcalcetide es positivo, lo que se desconoce es el mecanismo por el que lo hace. Este descenso se ha relacionado, indirectamente, con el descenso que produce de las cifras de calcio, fósforo y PTH, pero, hasta el momento, el mecanismo se desconoce.

Otro dato interesante aportado por este trabajo es el descenso de TRACP-5b en los pacientes tratados con etelcalcetide; este es un marcador de resorción ósea, por lo que su descenso podría indicar un descenso del *turnover* óseo en este grupo de pacientes, aunque se requieren más datos para poder confirmar este hecho.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Etelcalcetide es un calcimimético que se puede administrar por vía i.v.; su perfil de seguridad y eficacia son buenos, convirtiéndolo en una buena alternativa para controlar el HPTS. Su posología permite administrarlo en HD, asegurándonos que el paciente lo recibe. Los resultados de este estudio, junto con los de Block et al<sup>1</sup>, permiten recomendarlo como una alternativa eficaz y segura para el tratamiento del HPTS de pacientes en HD.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Etelcalcetide

**Subtema:** Alteraciones del metabolismo óseo mineral

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Hiperparatiroidismo secundario. Hemodiálisis. Calcimimético de nueva generación

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Fuerte

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Block GA, Bushinsky DA, Cunningham J, Drueke TB, Ketteler M, Kewalramani R, et al. Effect of Etelcalcetide vs Placebo on Serum Parathyroid Hormone in Patients Receiving Hemodialysis With Secondary Hyperparathyroidism: Two Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2017;317:146-55.

## ¿Se asocian las dosis altas de hemofiltración, respecto a las bajas, a un mejor pronóstico en el tratamiento del paciente crítico con fracaso renal agudo?

Li P, Qu LP, Qi D, Shen B, Wang YM, Xu JR, et al. High-dose versus low-dose haemofiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e014171.

Análisis crítico: **María Patrocinio Rodríguez Benítez, Alejandra Muñoz de Morales Rodríguez, Javier Carbayo López de Pablo\***

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

*NefroPlus* 2018;10(1):43-45

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Resumen

Estudio encaminado a examinar el efecto de la dosis de hemofiltración en la mortalidad y en el tiempo de hospitalización en pacientes críticos con fracaso renal agudo (FRA). Se concluye que, en estos pacientes, el tratamiento con dosis altas de hemofiltración comparado con dosis bajas obtiene resultados similares en cuanto a la mortalidad a corto plazo, tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y estancia hospitalaria total.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Revisión sistemática y metaanálisis, en el que se incluyen 8 estudios: 7 ensayos clínicos aleatorizados controlados y un estudio prospectivo, con 2 brazos.
- El seguimiento máximo se realiza hasta el fallecimiento del paciente o el alta del hospital.

### ■ Pacientes y asignación

- Se recogen 2.970 pacientes incluidos en los 8 estudios. Todos son pacientes críticos, ingresados en UCI y con FRA.
- Tres de los estudios están restringidos a pacientes posquirúrgicos, uno de los cuales incluye a pacientes en posoperatorio de cirugía cardíaca. Un porcentaje elevado de pacientes estaba diagnosticado de sepsis, y esta proporción fue muy variable entre los diferentes estudios: entre un 12 y un 100%.
- Seis de los estudios aportan una valoración del score APACHE: 5 de ellos recogen el APACHE II y 1, el III.

### ■ Intervenciones

Los 2.970 pacientes se clasificaron en 2 grupos, en función de la dosis de transporte convectivo aplicada: hemofiltración continua de alto volumen (dosis alta): 35-85 ml/kg/h, frente a la de bajo volumen (dosis baja): 20-36 ml/kg/h. Este punto de corte no corresponde al de cada uno de los estudios, sino a un reagrupamiento del análisis efectuado por los autores de este metaanálisis.

### ■ Variables de resultado

#### Variable principal

Mortalidad a los 90 días, mortalidad en UCI y mortalidad hospitalaria.

#### Variable secundaria

Tiempo de estancia en UCI y en el hospital.

### ■ Ámbito



Pacientes críticos en UCI que precisan tratamiento renal sustitutivo (TRS). Solo se valoran los tratamientos con hemofiltración continua. No se incluyen los pacientes que habían recibido hemodiálisis o hemodiafiltración continuas ni tampoco los tratados con hemodiálisis intermitente. Tampoco se incluyen, y por tanto quedan fuera de su ámbito, los cambios en la dosis de hemofiltración según la situación del paciente.

### ■ Tamaño muestral



En el punto de partida se identificaron 374 estudios, de los cuales 250 se excluyeron por tratarse de publicaciones duplicadas. De los 124 restantes, 106 se excluyeron por no considerarse relevantes a través de la revisión del título o resumen. Finalmente, se seleccionaron 18, de los que se excluyeron 10 por tener una variable principal diferente a la analizada o datos duplicados, por incluir pacientes con diálisis intermitente o por presentar datos incompletos.

### ■ Estadística

El metaanálisis se realizó de acuerdo con la guía *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Los estudios analizados se seleccionaron desde las *databases* PubMed, Medline, Cochrane y Google Scholar. La búsqueda se cerró con fecha de 22 de junio de 2016.

Los análisis sensibles, respecto a la variable principal, se realizaron utilizando *leave-one-out*.

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Los resultados acumulados no estaban influidos por cada uno de los estudios. Se utilizó un nuevo punto de corte para la dosis prescrita, diferente del que se había establecido en cada uno de los estudios.

El análisis con metarregresión indicó que el resultado no estaba afectado por el porcentaje de pacientes con sepsis o *shock* séptico en cada uno de los estudios.

Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando Comprehensive Meta-Analysis statistical software, V.2.0. (Biostat, Englewood, New Jersey, USA).

#### ■ Promoción

Metaanálisis independiente. Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

- Mortalidad a 90 días, dosis alta frente a dosis baja: *odds ratio* (OR): 0,90; intervalo de confianza (IC) del 95%, 0,73-1,11; p = 0,32.
- Mortalidad en la UCI: OR: 1,12; IC del 95%, 0,94-1,34; p = 0,21.
- Mortalidad durante la hospitalización: OR: 1,03; IC del 95%, 0,81-1,30; p = 0,84.

El tiempo de estancia en la UCI y el tiempo de estancia hospitalaria total fueron similares en ambos brazos.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes críticos con FRA, una dosis alta de hemofiltración comparada con una dosis baja consigue resultados similares en cuanto a la mortalidad y al tiempo de estancia, tanto en UCI como en el hospital.

## ■ LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

La principal limitación de este estudio es la considerable variación existente entre los estudios incluidos respecto a lo que consideran dosis altas y bajas de hemofiltración y, por tanto, la búsqueda de un punto de corte común adecuado en la dosis prescrita.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En pacientes críticos, el FRA es una patología frecuente y un factor de riesgo independiente de mortalidad. Esta mortalidad es mayor cuando se requiere TRS. Se ha intentado demostrar si el momento de iniciar la terapia (precoz/tardío), el tipo de técnica empleada (intermitente frente a continua), el transporte de solutos utilizado (convectivo/difusivo) o la dosis de diálisis (alta frente a baja) influyen en el pronóstico del paciente crítico con FRA.

En este metaanálisis, se examina si la dosis de hemofiltración influye en la mortalidad de pacientes críticos con FRA y en el tiempo de estancia hospitalaria, y no se encuentran diferencias entre dosis altas y bajas. Este resultado coincide con los resultados de otros metaanálisis previos y con los de 2 grandes ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos: el ATN, realizado en UCI de Estados Unidos, y el RENAL, realizado en UCI de Australia y Nueva Zelanda<sup>1,2</sup>.

Existen distintos hechos que pueden influir en los resultados obtenidos en estos trabajos, incluido este metaanálisis. Así, en el estudio ATN<sup>1</sup>, la elección de la técnica de diálisis se dejaba a criterio del médico, por lo que en ambas ramas se incluyeron pacientes tanto con hemodiafiltración continua (por lo general, pacientes más inestables) como en hemodiálisis intermitente (pacientes hemodinámicamente más estables). Por el contrario, este metaanálisis incluye solo a pacientes tratados con hemofiltración, subsanándose este sesgo. Otro factor clave es la sepsis. Hay un elevado porcentaje de pacientes sépticos en este metaanálisis. Sin embargo, el análisis de metarregresión muestra que la heterogeneidad de esta población no influye en los resultados globales. También se tuvo en cuenta la gravedad de los pacientes, similar en ambas ramas, como lo demuestran los valores medios del APACHE recogidos en 6 de los estudios incluidos. Como contrapunto, en este metaanálisis existen otros factores de confusión:

- Primero, la gran variación existente, entre los estudios, respecto a lo que se considera alta dosis (35-85 ml/kg/h) y baja dosis de hemofiltración (20-36 ml/kg/h). Además, una dosis de 20 ml/kg/h se considera hoy en día una dosis óptima de diálisis y una dosis de 36 ml/kg/h no puede considerarse una dosis baja.

- Segundo, el momento de inicio de la hemofiltración, que no está recogido. La influencia del TRS sobre el pronóstico de los pacientes críticos puede relacionarse con la precocidad en su instauración. Es en fases más precoces, con más inestabilidad hemodinámica del paciente, cuando una dosis más alta puede tener mayor impacto.
- Por último, en todos los estudios se mantiene una misma dosis a lo largo de todo el seguimiento. Esto no es adecuado, sino que se debería ajustar en función de la situación clínica y hemodinámica del enfermo: dosis más altas al principio, cuando el paciente está más inestable, e ir reduciendo la dosis conforme se consigue una estabilización clínica.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En este metaanálisis, realizado en pacientes críticos, una dosis alta de hemofiltración comparada con una dosis baja consigue resultados similares respecto a la mortalidad, el tiempo de estancia en UCI y el tiempo de estancia hospitalaria. Dentro del ámbito y de las limitaciones enumeradas, se demuestra que dosis de hemofiltración > 36 ml/kg/h no suponen ningún beneficio.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Diálisis en insuficiencia renal aguda en pacientes críticos

**Subespecialidad:** Nefrología clínica. Insuficiencia renal aguda

**Tipo artículo:** Metaanálisis de tratamiento

**Palabras clave:** Insuficiencia renal aguda. Pacientes críticos. Dosis de hemofiltración. Mortalidad. Hospitalización

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Alto

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, Choudhury D, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008;359:7-20.
2. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;361:1627-38.

## ¿Cómo influyen las características sociodemográficas de los pacientes y los atributos de organización de un sistema de salud en la elección de la modalidad de diálisis?

Walker RC, Morton RL, Palmer SC, Marshall MR, Tong A, Howard K. A Discrete Choice Study of Patient Preferences for Dialysis Modalities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:100-8.

Análisis crítico: Ana Rodríguez-Carmona, Miguel Pérez Fontán\*

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña

NefroPlus 2018;10(1):46-48

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Diseño prospectivo, observacional, basado en el método de elección según condiciones diferenciadas (*discrete choice experiment*). Formato de encuesta en el que el paciente asigna un nivel de prioridad a cada modalidad de diálisis según cambian su estado general y las características y prestaciones de su sistema de salud.

### ■ Asignación

- Selección consecutiva de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada.

### ■ Ámbito

- Dos centros con atención a pacientes renales en Nueva Zelanda. Ámbito temporal de la recogida de datos: de noviembre de 2015 a julio de 2016.

### ■ Pacientes

- Pacientes con enfermedad renal crónica avanzada que cumplan los siguientes criterios de inclusión: edad > 18 años, expectativa de inicio de diálisis < 1 año, que hayan recibido información reglada sobre el tratamiento sustitutivo renal y, nota importante, en los que sea viable cualquiera de las modalidades de diálisis objeto del estudio (diálisis peritoneal, hemodiálisis en domicilio y hemodiálisis en centro). Se solicita solo consentimiento verbal.

### ■ Intervención

Se somete a los pacientes a una entrevista personal, en la que se les solicita que establezcan una escala de preferencia sobre las diferentes modalidades de diálisis, que va variando de acuerdo con una serie de escenarios teóricos diferentes, relacionados con flexibilidad de pauta de diálisis, coste económico por mes, disponibilidad de transporte sanitario, accesibilidad del personal sanitario, expectativa de supervivencia, duración del entrenamiento, flexibilidad de horarios y tolerancia al tratamiento.

### ■ Variable de resultado

Preferencia de modalidad de diálisis según diferentes características presentadas.

### ■ Tamaño muestral

De los 170 pacientes elegibles, respondieron el cuestionario 143 (84%). No consta determinación previa del tamaño muestral. Los autores resaltan que el tamaño muestral relativamente pequeño puede invalidar el análisis de interacciones entre las variables analizadas.

### ■ Promoción o patrocinio

Los autores hacen declaración de otras actividades y potenciales conflictos generales de interés. No constan patrocinadores externos para este estudio.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal del grupo de estudio

Predominio de varones (55%) y de menores de 65 años (62%). Solo un 34% de los pacientes estaba empleado a tiempo parcial o completo. Educación primaria o sin completar secundaria (37%). Predominio de minorías étnicas (57%) y casados (59%). Casa propia en el 53% y conviviendo con familiares (86%). La mitad de los pacientes viven entre 11 y 50 km del centro de diálisis más cercano y solo un 30% a menos de 10 km. El 41% prefiere como acceso de diálisis el catéter peritoneal.

### Resultados en la variable principal

Las modalidades domiciliarias son preferidas por los pacientes en caso de expectativa de mayor supervivencia, mayor flexibilidad del tratamiento, mayor bienestar en diálisis, mayor disponibilidad de atención por profesionales y posibilidad de elegir dializarse duran-

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

te el día o por la noche frente a solo durante el día. La etnia influye en la selección de las modalidades domiciliarias (menor en las de las islas del Pacífico y mayor en los maoríes). Los mayores de 65 años tienen menor preferencia por las diálisis domiciliarias. La convivencia con múltiples familiares (más de 5) y la mayor distancia al centro de diálisis más próximo (> 100 km) hacen preferir a los pacientes las modalidades domiciliarias. Los pacientes con rentas inferiores a 42.000 dólares americanos son menos partidarios de modalidades domiciliarias.

La hemodiálisis domiciliar se prefiere en el caso de que el entrenamiento se realice en 6-18 semanas y cuando es posible realizar diálisis nocturna de 8 h (comparado con 5 h). No influye la frecuencia de las sesiones.

La diálisis peritoneal se prefiere cuando el tiempo de entrenamiento es más largo, la distancia al centro es > 100 km y el transporte no está pagado. La posibilidad de diálisis nocturna no influye en la preferencia por diálisis peritoneal. Sí lo hace si hay disponibilidad durante las 24 h de ser atendido telefónicamente por una enfermera y si existe posibilidad de visita domiciliaria.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes prefieren realizar diálisis domiciliaria cuando tienen soporte de enfermería y cuando se espera que se asocie a mayor supervivencia, bienestar y flexibilidad. Otras variables sociodemográficas como la edad, la etnicidad y la renta también influyen en las preferencias de los pacientes.

### ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Sobre estudios de coste-efectividad recientes descansa la idea vigente de que el incremento de la penetración de las técnicas de diálisis domiciliaria ayudaría a contener el gasto asociado a los tratamientos con diálisis. En general, la información-educación a los pacientes acerca de las diferentes técnicas de diálisis se asocia a una mayor elección de las modalidades domiciliarias, pero escasean los estudios que investiguen qué factores influyen más en la decisión de los pacientes a la hora de elegir unas u otras modalidades.

El presente estudio aborda esta cuestión, y se centra en la influencia de que algunos factores seleccionados, relacionados preferentemente con las características sociodemográficas, las condiciones del tratamiento y las prestaciones del sistema sanitario, puedan ser más determinantes a la hora de elegir la modalidad de diálisis. Para ello se valen de una metodología (*discrete choice experiment*) propia del ámbito de la gestión sanitaria, con la que los profesionales de la salud estamos, en general, poco familiarizados. En esencia, se considera que, ante la necesidad de elegir entre varias opciones terapéuticas en salud, cada una de estas tiene unos atributos individualizables, y las variaciones de cada uno de estos atributos tiene un efecto específico sobre la preferencia final por una u otra opción.

El estudio tiene cierto interés, y permite, al lector interesado, introducirse en esta estrategia de análisis. Algunos resultados tienen un interés evidente, aunque tengan un carácter confirmatorio de percepciones previas. Así, se objetiva la gran importancia que los pacientes conceden a la flexibilidad en la terapia, al bienestar durante los tratamientos o a disponer de acceso a la atención por personal sanitario cuando lo demanden, todos ellos factores que favorecen la elección de modalidades domiciliarias. Sin embargo, el análisis presenta también limitaciones importantes, en términos de validez externa, que dificultan su aplicación a nuestro entorno. Esencialmente, el análisis reporta datos relativos a 2 centros en Nueva Zelanda. Tanto la estructura sanitaria como la demografía, estructura social y, en general, la idiosincrasia de ese país son muy diferentes a las del nuestro, lo que levanta dudas sobre que los resultados de la encuesta podrían ser diferentes en España, ya que, en definitiva, hablamos de preferencias subjetivas. Otras limitaciones del estudio incluyen un tamaño muestral relativamente pequeño (un diseño multicéntrico habría resuelto muchos de estos problemas) y la exclusión de variables con gran capacidad para modificar las preferencias de los pacientes, como la comorbilidad o la posibilidad de acceso al trasplante renal.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio que analiza una cuestión insuficientemente tratada y que aplica una metodología novedosa fuera del ámbito de la gestión sanitaria. Proporciona algunos resultados de interés, aunque esencialmente confirmatorios. Entre sus limitaciones destacan un tamaño muestral probablemente insuficiente, la ausencia de algunas variables importantes en el análisis y, sobre todo, su realización en un ámbito geográfico y sanitario muy específico, lo que limita mucho su validez externa.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Elección de modalidad de diálisis

**Subespecialidad:** Enfermedad renal crónica y diálisis

**Tipo de artículo:** Encuesta clínica

**Palabras clave:** Hemodiálisis domiciliaria. Hemodiálisis en centro. Diálisis peritoneal. Prediálisis. Características sociodemográficas. Estructura sanitaria. Metodología *discrete choice experiment*

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Bajo, por validez externa limitada

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil

## ¿Existe relación entre la exposición a glucosa en las soluciones de diálisis peritoneal y las infecciones peritoneales?

Nataatmadja M, Cho Y, Pascoe EM, Darssan D, Hawley CM, Johnson DW; balANZ Trial Investigators. Association between peritoneal glucose exposure and peritonitis in peritoneal dialysis patients: The balANZ Trial. *Perit Dial Int.* 2017;37:407-13.

Análisis crítico: J. Emilio Sánchez-Álvarez, Elena Astudillo Cortés\*

UGC de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

NefroPlus 2018;10(1):49-51

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis post hoc de la base de datos creada para el estudio BalANZ Trial publicado previamente. Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado realizado en 185 pacientes incidentes en diálisis peritoneal (DP).

### ■ Objetivo

Determinar si existe una asociación entre el aporte de glucosa en las soluciones de DP y la incidencia y gravedad de las infecciones peritoneales y las hospitalizaciones por ese motivo.

### ■ Asignación (del BalANZ Trial)



Aleatorización en proporción 1:1 a recibir soluciones de DP con pH neutro. Se usó lactato como tampón y bajos productos de degradación de la glucosa (PDG) (Balance; Fresenius Medical Care, Waltham, MA, USA) o soluciones convencionales de DP que también usaban lactato como tampón (StaySafe; Fresenius Medical Care, Waltham, MA, USA).

### ■ Enmascaramiento



Doble ciego.

### ■ Ámbito



Pacientes reclutados en 15 centros de 3 países (Australia, Nueva Zelanda y Singapur).

### ■ Pacientes



#### ■ Criterios de inclusión

Pacientes adultos (mayores de 18 años) que hubieran iniciado tratamiento renal sustitutivo con DP en los 90 días anteriores debido a una enfermedad renal crónica. Debían tener un filtrado glomerular > 5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y una diuresis diaria > 400 ml.

#### ■ Criterios de exclusión

Expectativa de vida inferior a 12 meses, embarazo o lactancia, antecedentes de enfermedad neoplásica en los 5 años previos (con excepción de algunos carcinomas in situ cutáneos o mucosos), infección aguda en el momento de la asignación, contraindicación para hacer DP, cualquier problema físico o mental que interfiriera

con la capacidad del paciente para desarrollar este protocolo, presencia o sospecha de alergia a alguno de los productos estudiados o relacionados con ellos y la participación en cualquier otro ensayo clínico diseñado para modificar la tasa de cambio de la función renal residual.

### ■ Intervenciones

De los 532 pacientes cribados, finalmente se aleatorizaron 185 pacientes de la siguiente manera:

- Grupo que usó soluciones con pH neutro, lactato como tampón y baja concentración de PDG (n = 92).
- Grupo que usó soluciones convencionales (n = 93).

### ■ Variables de resultado

#### ■ Variable principal

Tasa de infecciones peritoneales.

#### ■ Variables secundarias

Gravedad de las infecciones peritoneales y tasas de hospitalización relacionadas con las peritonitis.

### ■ Tamaño muestral



Este trabajo consiste en un análisis post hoc del estudio BalANZ. Se estimó que dicho estudio debería reclutar a 336 pacientes (168 en cada brazo de tratamiento) para detectar diferencias en la pendiente de descenso de la función renal residual entre los 2 grupos, con una potencia estadística del 80%, asumiendo un error tipo 1 del 5%. El reclutamiento de pacientes comenzó en noviembre de 2004, con la idea de tenerlo finalizado en diciembre de 2008 y concluir el período de seguimiento en diciembre de 2010. Sin embargo, en octubre de 2008 solo se había reclutado a 185 pacientes (el 55% del objetivo). En ese momento, se decidió la suspensión del reclutamiento de pacientes debido a la escasa posibilidad de completar la tasa de reclutamiento en un período razonable, y se continuó con el seguimiento hasta que el último paciente reclutado completó los 2 años de seguimiento.

### ■ Determinación de la carga de glucosa administrada

La carga diaria de glucosa administrada se calculó como la suma en gramos de la glucosa contenida en todas las soluciones de DP recibidas cada día.

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

### ■ Estadística

Además de las pruebas estadísticas comúnmente utilizadas en estudios semejantes, los autores consideraron la sobrecarga de glucosa como una variable dependiente del tiempo, al incrementarse progresivamente a lo largo del período de seguimiento la cantidad de glucosa contenida en las soluciones de DP.

### ■ Definición de los grupos

La media de glucosa diaria recibida por los pacientes fue de 123,1 g diarios. Los autores definieron entonces

2 grupos para el análisis de resultados, que incluyeron a los pacientes que recibían una carga de glucosa por debajo o por encima de la media.

### ■ Promoción

Este estudio fue financiado por Fresenius Medical Care. Algunos de los autores habían recibido previamente honorarios y financiación para congresos por parte de Baxter y Fresenius Medical Care. Otros autores declararon ausencia de apoyo financiero o de conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Exposición a la glucosa

A lo largo de los 2 años de seguimiento, se produjo un incremento en la carga de glucosa de las soluciones de diálisis que recibieron los pacientes. Este incremento fue mayor entre los pacientes que recibían inicialmente menor carga de glucosa.

### Exposición a la glucosa y riesgo de peritonitis

No hubo diferencias significativas en cuanto a la tasa de peritonitis entre los pacientes que recibieron mayor o menor sobrecarga de glucosa en las soluciones de diálisis. Tampoco hubo diferencias en el número de pacientes que tuvo al menos una peritonitis ni en cuanto al tiempo libre de infección peritoneal. Estos resultados se mantuvieron usando la glucosa como variable dependiente del tiempo. Ninguna de las variables analizadas en este estudio fue predictora independiente de aparición de peritonitis, aunque el uso de soluciones con pH neutro y baja concentración de PDG se acercó a la significación ( $p = 0,06$ ). Los gérmenes que más frecuentemente causaron las infecciones peritoneales fueron *Staphylococcus* coagulasa negativos, seguidos de otros gérmenes Gram positivos. No hubo relación entre la carga de glucosa y la presencia de unos u otros gérmenes. Sí se encontró una relación entre peritonitis por varios organismos Gram negativos y el empleo de soluciones con menor carga de glucosa (el 85 frente al 15%;  $p = 0,045$ ).

### Exposición a la glucosa y gravedad del primer episodio de peritonitis

Los episodios de peritonitis fueron catalogados, por los médicos responsables, como leves, moderados y graves. No hubo diferencias entre la gravedad de la infección peritoneal y el uso de unas u otras soluciones de diálisis. Tampoco en la tasa de pacientes que requirió ingreso hospitalario por este motivo ni en la duración de la estancia hospitalaria.

### Otros análisis

No hubo diferencias en cuanto al número de pacientes con peritonitis recidivante, en los transferidos a hemodiálisis por fallo de la técnica de DP relacionada con la infección peritoneal ni en los que fallecieron.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

A pesar de que se ha descrito que la glucosa de las soluciones de DP produce efectos deletéreos a niveles local y sistémico, este análisis post hoc del estudio BalANZ no fue capaz de encontrar ninguna relación entre el uso de soluciones de DP bajas en glucosa y una menor frecuencia de aparición de episodios de infección peritoneal, el tiempo hasta la primera peritonitis, la gravedad de esta ni las tasas de hospitalización y días de ingreso hospitalario.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Interesante trabajo donde se trata de buscar asociación entre la carga de glucosa de las soluciones de DP que reciben los pacientes bajo esta modalidad de tratamiento renal sustitutivo y la aparición y gravedad de la peritonitis. A pesar de que se ha demostrado que la carga de glucosa condiciona efectos locales y sistémicos que podrían incrementar las tasas de peritonitis, este trabajo no encuentra tal asociación. A lo largo de los últimos años se han publicado varios trabajos que abogan por una asociación entre carga de glucosa y aparición de peritonitis y otros que no encuentran esta relación. Algunos estudios se realizaron en un único centro y otros fueron multicéntricos; hay trabajos en poblaciones incidentes y otros en prevalentes en DP; algunos consideran la función renal residual y otros no; hay trabajos que cuentan solo la primera peritonitis y otros, la suma de todas las peritonitis acaecidas

durante el período de seguimiento<sup>1-6</sup>. La heterogeneidad de los estudios hace que sea imposible una conclusión definitiva. El presente trabajo tiene importantes fortalezas, como que se trate de un estudio contemporáneo, con las pautas de DP que habitualmente se utilizan, que evalúe pacientes incidentes de varios centros sanitarios de 3 países, y que fueran seguidos durante 2 años. La carga de glucosa se analiza en un análisis por intención de tratar y también como variable dependiente del tiempo, lo cual da mayor solidez a los resultados. Además, se hacen diversos ajustes para validar los resultados.

Frente a la solidez del estudio, también existen algunos puntos débiles. Por un lado, se trata de un análisis post hoc, es decir, el estudio no estaba diseñado ni planeado para buscar este resultado, sino que es algo que se encontró a posteriori. Análisis post hoc implica que se formaron los grupos una vez que ya se disponía de los resultados finales, lo cual resta alguna credibilidad a las conclusiones; por este motivo, no se puede inferir causalidad (o falta de ella). Por otro lado, el estudio original (BalANZ Trial) no alcanzó el tamaño muestral deseado para demostrar lo que se buscaba, por la imposibilidad de reclutar a los pacientes en unos plazos oportunos. La incidencia de peritonitis fue moderada, lo cual puede derivar en la aparición de un error estadístico tipo 2. Finalmente, la fórmula para calcular la carga de glucosa procedente de las soluciones de DP que recibieron los pacientes, aunque procede de estudios previamente publicados, puede tener algún tipo de error.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

A pesar de que parece lógico pensar que la sobrecarga de glucosa de las soluciones de DP pudiera incrementar las tasas de incidencia y la gravedad de las infecciones peritoneales, este análisis post hoc de un ensayo clínico previo no encuentra tal asociación. Probablemente sean múltiples los factores que favorezcan la aparición de infecciones peritoneales, que van desde las propias de los materiales utilizados en la diálisis (la concentración de glucosa de las soluciones, la biocompatibilidad de estas, los sistemas de conexión) a la técnica de conexión (habilidades y dedicación del paciente) o a circunstancias propias de los pacientes (colonización por gérmenes, presencia de divertículos en el colon, microperforaciones en él, etc.). Por todo esto, va a resultar complicado que el abordaje de una sola de las variables implicadas pueda derivar en cambios sustanciales (o estadísticamente significativos) en la aparición de una complicación grave y frecuente, como la infección peritoneal en los pacientes en DP. Se requieren estudios con mayor número de pacientes y tiempo de seguimiento para alcanzar conclusiones fehacientes al respecto. En cualquier caso, y sobre la base de toda la bibliografía publicada hasta ahora, parece razonable utilizar regímenes de DP con pH neutro, lo más biocompatibles posible y con la menor carga de glucosa para el tratamiento de los pacientes en DP.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Infección peritoneal

**Subespecialidad:** Diálisis peritoneal

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Diálisis peritoneal. Infección peritoneal. Soluciones de diálisis peritoneal. Exposición a la glucosa

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderado

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Moderado

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wu HY, Hung KY, Huang TM, Hu FC, Peng YS, Huang JW, et al. Safety issues of long-term glucose load in patients on peritoneal dialysis—a 7-year cohort study. *PLOS One*. 2012;7:e30337.
2. Wen Y, Guo Q, Yang X, Wu X, Feng S, Tan J, et al. High glucose concentrations in peritoneal dialysate are associated with all-cause and cardiovascular disease mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2015;35:70-7.
3. Van Diepen AT, Van Esch S, Struijk DG, Krediet RT. The association between glucose exposure and the risk of peritonitis in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2016;36:533-9.
4. Jiang N, Zhang Z, Fang W, Qian J, Mou S, Ni Z. High peritoneal glucose exposure is associated with increased incidence of relapsing and recurrent bacterial peritonitis in patients undergoing peritoneal dialysis. *Blood Purif*. 2015;40:72-8.
5. Cho Y, Johnson DW, Badve S, Craig JC, Strippoli GF, Wiggins KJ. Impact of icodextrin on clinical outcomes in peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:1899-907.
6. Posthuma N, ter Wee P, Donker AJ, Dekker HA, Oe PL, Verbrugh HA. Peritoneal defense using icodextrin or glucose for daytime dwell in CCPD patients. *Perit Dial Int*. 1999;19:334-42.

# ¿Mejora los resultados del trasplante renal en asistolia la perfusión ex vivo del injerto con máquina de perfusión pulsátil en hipotermia?

Zhong Z, Lan J, Ye S, Liu Z, Fan L, Zhang Y, et al. Outcome improvement for hypothermic machine perfusion versus cold storage for kidneys from cardiac death donors. *Artif Organs*. 2017;41:647-53.

Análisis crítico: Isabel Pérez Flores<sup>1</sup>, Cristina Fernández Pérez<sup>2</sup>, Ana Isabel Sánchez Fructuoso<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. UCM. Madrid

<sup>2</sup> UGC de Medicina Preventiva. Instituto de Investigación Sanitaria. Hospital Clínico San Carlos (IdISSC). UCM. Madrid

NefroPlus 2018;10(1):52-54

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, unicéntrico, aleatorizado, triple ciego, realizado desde julio de 2010 hasta julio de 2015. Evaluación de la evolución de injertos renales procedentes de donantes en asistolia (DCD) tipo III la primera semana postrasplante y a corto-medio plazo (1 y 3 años).

## ■ Asignación

- Aleatorización en proporción 1:1, de tal forma que, de cada donante, un riñón se aleatorizó a máquina de perfusión pulsátil (MP) y el contralateral, a preservación estática en frío (CS). Método de aleatorización no especificado.

## ■ Enmascaramiento

- Un comité científico independiente, formado por clínicos y científicos, fue el responsable del diseño, abordaje, análisis de datos y preparación del manuscrito.

## ■ Ámbito

- Donantes supervisados por la Cruz Roja en las provincias de Hubei y Hunan, China. Receptores del Zhongnan Hospital de la Universidad de Wuhan, China.

## ■ Pacientes

- Se incluyeron en el estudio 282 riñones procedentes de 141 donantes.

### Criterios de inclusión

DCD tipo III,  $\geq 16$  años, con 2 riñones válidos para trasplante y que fueran trasplantados por el mismo equipo quirúrgico usando idéntica técnica.

### Criterios de exclusión

Receptores que hubieran recibido un trasplante previo, trasplantes dobles de riñón o trasplantes combinados.

## ■ Intervenciones

Se llevó a cabo un análisis por protocolo. Un riñón de cada donante se asignó a MP y el contralateral, a CS.

Los parámetros de perfusión de la MP no fueron revelados al equipo de trasplante para evitar sesgos en las decisiones clínicas.

## ■ Variables de resultado

### Variables principales

Disfunción primaria del injerto (PNF), retraso en la función inicial, definida como necesidad de diálisis en la primera semana (DGF) y como ausencia de descenso de la creatinina sérica, al menos un 10% cada día durante 3 días consecutivos (DGF funcional).

### Variables secundarias

Cifras medias de creatinina sérica y volúmenes de diuresis durante la primera semana, índices de resistencia arterial por Doppler en las primeras 48 h de arteria renal principal y arterias subsegmentarias del injerto, supervivencia censurada del injerto a 1 y 3 años.

## ■ Tamaño muestral

- Se seleccionaron un total de 168 DCD, pero se excluyeron 27 donantes por distintos motivos (cancelación de procedimiento, riñones no válidos para trasplante, fallo técnico de la máquina, etc.). El tamaño final de la muestra fue de 141 DCD y en el artículo no se especifica que se haya realizado una estimación de este con anterioridad. El error beta de este estudio es del 0,43. Para poder obtener una potencia estadística del 80%, teniendo en cuenta la incidencia de DGF, hubiera sido necesario un número de 242 DCD.

## ■ Estadística

Se realizó un análisis de riñones pareados procedentes de un mismo donante. Sin embargo, aunque para el diseño se utilizó el método del emparejamiento, en el análisis final de los datos se utilizaron test para muestras independientes (t de Student y  $\chi^2$ ). Se describen las características basales de los receptores de los 2 grupos, sin diferencias estadísticamente significativas, pero no especifican las comorbilidades de estos ni

\*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

las incidencias postrasplante. En el caso del análisis de la creatinina sérica y de los volúmenes de diuresis, se utilizó un ANOVA para muestras repetidas. Hay que destacar la importancia de la diuresis residual que pudieran mantener los receptores en la evolución de los volúmenes de diuresis postrasplante, que tampoco parece estar recogido. Se realizó un estudio de supervivencia del injerto, censurado por la muerte del pa-

ciente, mediante el test de *log-rank*. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 17.0.

#### ■ Promoción

Estudio apoyado por un programa científico estatal (No: U1403222) y una fundación de investigación básica universitaria (No: 2042014kf0101). Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Análisis basal de los grupos

Variable principal	Grupo MP (n = 141)	Grupo CS (n = 141)	OR (IC del 95%); p
DGF (n, %)	31 (22,0)	47 (33,3)	4,537 (-); 0,033
DGF-f (n, %)	32 (22,7)	48 (34,0)	4,467 (-); 0,035
<b>VARIABLES SECUNDARIAS</b>			
Creatinina sérica (media)			5,165 (-); 0,024
Volúmenes de diuresis (media)			3,962 (-); 0,047
IR arteria principal (media, DE)	0,673 ± 0,063	0,793 ± 0,124	3,115 (-); < 0,001
IR arteria subsegmentaria (media, DE)	0,660 ± 0,062	0,764 ± 0,077	1,275 (-); < 0,001
Supervivencia del injerto a 1 año (%)	98	93	0,026
Supervivencia del injerto a 3 años (%)	93	82	0,036

CS: preservación estática en frío; DE: desviación estándar; DGF: diálisis en la primera semana; DGF-f: diálisis en la primera semana funcional; IC: intervalo de confianza; IR: índice de resistencia; MP: máquina de perfusión pulsátil; OR: *odds ratio*.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La MP puede reducir la incidencia de DGF en los trasplantes procedentes de DCD tipo III, lo que se relaciona con menores índices de resistencia arterial, mejoría de la función renal inicial e incremento de la supervivencia del injerto a 1 y 3 años. Plantean la hipótesis de que la MP puede mejorar la viabilidad de los injertos al contrarrestar el vasoespasmo.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Uno de los principales retos de los trasplantes renales procedentes de DCD consiste en disminuir la mayor incidencia de PNF y DGF que presentan estos riñones frente a los de donantes en muerte encefálica. Por eso es tan importante en estos injertos optimizar su preservación. Varios estudios han evaluado el impacto de la MP en la evolución del trasplante, con resultados controvertidos.

Este ensayo clínico tiene importantes limitaciones. Evalúa riñones pareados, pero no utiliza los test estadísticos adecuados y, además, pueden existir sesgos de selección relacionados con el receptor que no se han tenido en cuenta. Aunque detalla en una tabla las características basales de los receptores, no menciona el grado de comorbilidad de los pacientes, las calcificaciones vasculares y otros datos tan importantes en la evolución del injerto como la incidencia de rechazo agudo, los niveles séricos de inhibidores de la calcineurina, la estabilidad hemodinámica del receptor en la primera semana, etc. El hecho de que no se recojan estos datos y se apliquen test multivariados en caso de que existan diferencias (altamente probable, porque es muy difícil aparear todas estas variables) nos lleva a pensar en la existencia de posibles sesgos y que los resultados no puedan ser concluyentes. Además, hay que resaltar la

existencia de diferencias, en el límite de la significación, en los tiempos de isquemia a favor del grupo de MP (isquemia fría: 10,3 frente a 11,8 h,  $p = 0,062$ ; isquemia caliente: 52 frente a 55 min,  $p = 0,074$ ), que deberían tenerse en cuenta a la hora del análisis, porque son una de las variables reconocidas de mayor impacto en los resultados. Otro dato que también llama la atención es la ausencia de PNF, cuya incidencia no suele ser muy elevada según los datos descritos en la bibliografía, pero esta siempre oscila entre un 3-10%<sup>1</sup>, con lo que este estudio no puede sacar conclusiones con respecto a esta variable principal del resultado. Tampoco se dispone de datos de función renal a partir de la primera semana, con lo que no podemos analizar si realmente influye en esta después de este período.

En una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos reciente, se ha descrito que el uso de MP en riñones procedentes de DCD disminuye la incidencia de DGF (riesgo relativo: 0,75; intervalo de confianza del 95%, 0,61-0,92), pero no tiene ningún impacto en la PNF ni supone una mejoría de la supervivencia del injerto<sup>2</sup>. Estas conclusiones apoyan los datos publicados por equipos con amplia experiencia en DCD, que afirman que la presencia de DGF en este tipo de riñones no tiene un efecto deletéreo directo sobre la función renal a medio y largo plazo, como ocurre en los de muerte encefálica<sup>1</sup>. En esta misma línea, un ensayo clínico aleatorizado internacional sobre la MP publicado recientemente afirma que esta disminuye la incidencia de DGF en todo tipo de donantes, sobre todo en el grupo de menor tiempo de isquemia fría, pero no consigue demostrar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto<sup>3</sup>.

### ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio no es concluyente para poder apoyar el uso de MP para la preservación de riñones procedentes de DCD. Serían necesarios estudios de coste-efectividad para generalizar su uso, dado que los beneficios referidos en los estudios mejor diseñados publicados en la bibliografía son mínimos y con escaso impacto en la supervivencia y función renal a medio-largo plazo.

### ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Máquina de perfusión pulsátil y trasplante renal de donantes en asistolia

**Subespecialidad:** Trasplante renal

**Tipo de artículo:** Pronóstico

**Palabras clave:** Donación en asistolia tipo III. Trasplante renal. Retraso en la función inicial del injerto. Máquina de perfusión pulsátil

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Moderada

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp))

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez-Fructuoso AI, Marqués M, Prats D, Conesa J, Calvo N, Pérez-Contín MJ, et al. Victims of cardiac arrest occurring outside the hospital: a source of transplantable kidneys. *Ann Intern Med.* 2006;145:157-64.
2. Martínez Arcos L, Fabuel Alcañiz JJ, Gómez Dos Santos V, Burgos Revilla FJ. Functional results of renal preservation in hypothermic pulsatile machine perfusion versus cold preservation: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Transplant Proceed.* 2018;50:24-32.
3. Kox J, Moers C, Monbaliu D, Strelniec A, Treckmann J, Jochmans I, et al. The benefits of hypothermic machine preservation and short cold ischemia times in deceased donor kidneys. *Transplantation.* 2018. DOI: 10.1097/TP.0000000000002188. [Epub ahead of print].

# Fracaso renal agudo y diátesis hemorrágica: un debut excepcional de una enfermedad poco frecuente

Verónica de la Espada Piña, Pedro L. Quirós Ganga, César Remón Rodríguez

UGC de Nefrología. Hospital Universitario Puerto Real. Puerto Real, Cádiz

NefroPlus 2018;10(1):55-59

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia (LAHS) es un extraño trastorno que se caracteriza por el déficit adquirido del factor II de la coagulación (protrombina), junto con la presencia de anticoagulante lúpico (AL), en el que predomina la diátesis hemorrágica sobre la trombofilia<sup>1</sup>. Presentamos el caso de un varón en el que debutó el lupus eritematoso sistémico (LES) con un fracaso renal agudo por una diátesis hemorrágica en el contexto del LAHS.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 14 años de edad, sin antecedentes familiares de enfermedad renal, con antecedentes personales de trastorno de déficit de atención e hiperactividad y de coartación de aorta, en seguimiento por psiquiatría y cardiología infantil, respectivamente.

Un mes antes de su ingreso, acude a urgencias por orinas hemáticas, por lo que es remitido a medicina interna. En la analítica presentó función renal normal y baja actividad de protrombina, con tiempo de tromboplastina parcial activado alargado.

Acude a urgencias por epistaxis masiva y hematuria macroscópica, motivo por el que consultan con el otorrinolaringólogo y el nefrólogo de guardia.

A su llegada a urgencias, se le realiza un taponamiento nasal, que resulta efectivo, y se extrae analítica tanto de sangre como de orina. Se detecta fracaso renal agudo: creatinina plasmática, 1,7 mg/dl (valores normales [VN], 0,5-1,2); urea, 68 mg/dl (VN, 15-45), y anemia (hemoglobina, 9,8 mg/dl; VN, 13-17,5), con frotis sanguíneo sin datos de hemólisis y una alteración de la

coagulación consistente en baja actividad de protrombina con tiempo de tromboplastina parcial activado alargado. En sedimento urinario destacaba hematuria (10% hematíes dismórficos) y proteinuria. Ante estos hallazgos, se decide ingreso a cargo de nefrología y se realiza interconsulta a hematología.

A su ingreso, el paciente presentaba buen estado general y exploración física normal, excepto eritema en zona malar y en lóbulos de las orejas y mínimos edemas maleolares. La presión arterial era de 148/75 mmHg.

Durante la estancia hospitalaria se realizaron diversos estudios, cuyos resultados más relevantes se detallan a continuación. Los datos analíticos más destacados se recogen en la tabla 1. Los ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) y las serologías para VHB (virus de la hepatitis B), VHC (virus de la hepatitis C) y VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) fueron negativos. La ecografía renal evidenció riñones de ecoestructura y tamaño normales. El electrocardiograma mostró un ritmo sinusal sin alteraciones.

Por parte de hematología se indica la administración de vitamina K y realizan estudio de coagulopatía (tabla 2). En primer lugar, realizan un estudio de mezclas con plasma normal, que consiste en la evaluación de la corrección del plasma del paciente con plasma normal en proporción 1:1 (fig. 1). Se solicitó un estudio de coagulación que demostró un AL circulante y un déficit en la actividad del factor II de la coagulación (protrombina), que se corregía con la mezcla.

Ante la coagulopatía que presentaba, se indicaron esteroides en bolos (500 mg/24 h durante 3 días), y, una vez corregida la coagulación, se realizó biopsia renal ecodirigida en tiempo real (fig. 2).

La función renal sufrió un deterioro progresivo, con disminución del ritmo de diuresis, que precisó sesiones de hemodiálisis en días alternos (fig. 3). El paciente, además, presentó durante su estancia hospitalaria otras complicaciones, como hipertensión arterial de muy difícil tratamiento, con necesidad de medicación intravenosa, estatus convulsivo, plaquetopenia y hemorragia pulmonar, motivo por el que se trasladó a la unidad de

---

### Correspondencia: Verónica de la Espada Piña

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerto Real. Carretera Nacional IV, km 665. 11510 Puerto Real, Cádiz. veronica.espadap@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

**Tabla 1. Datos de laboratorio al ingreso**

Variable	Rangos de referencia	Valores al ingreso
Hematíes (10 <sup>6</sup> µl)	4,2-5,4	3,74
Hematocrito (%)	39-51	29,2
Hemoglobina (g/dl)	13-17,5	9,8
Leucocitos (/µl)	4.500-10.800	4.140
Plaquetas (/µl)	130.000-400.000	130.000
Urea (mg/dl)	15-45	69
Creatinina (mg/dl)	0,5-1,2	1,9
Sodio (mEq/l)	135-145	141
Potasio (mEq/l)	3,5-5	4,4
C <sub>3</sub> (mg/dl)	90-180	24,2
C <sub>4</sub> (mg/dl)	10-40	6,55
ANA (índice)	0-1,00	7,53 título 1/640. Patrón homogéneo
Anticuerpos anti-dsADN (UI/ml)	0-50	> 600
Anticuerpos anti-ENA Sm (UA/ml)	0-10	15,8
<b>Orina</b>		
Densidad	1.015-1.025	1.013
Proteínas (mg/dl)	0-10	100
Hematíes (eritrocitos/µl)	0-10	> 200
<b>Albuminuria 24 h (g/24 h)</b>		0,12

ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: antígenos nucleares extraíbles.

cuidados intensivos (UCI), con necesidad de intubación orotraqueal, donde se realizaron 10 sesiones de plasmaféresis con reposición de plasma fresco y se inició ciclofosfamida en bolos quincenales de 500 mg (6 bolos en total).

Tras el alta de la UCI, la presión arterial se controló y se pudo suspender parte de la medicación hipotensora, y la función renal mejoró progresivamente, por lo que se pudieron suspender las sesiones de hemodiálisis a partir del quinto bolo de ciclofosfamida.

## DISCUSIÓN

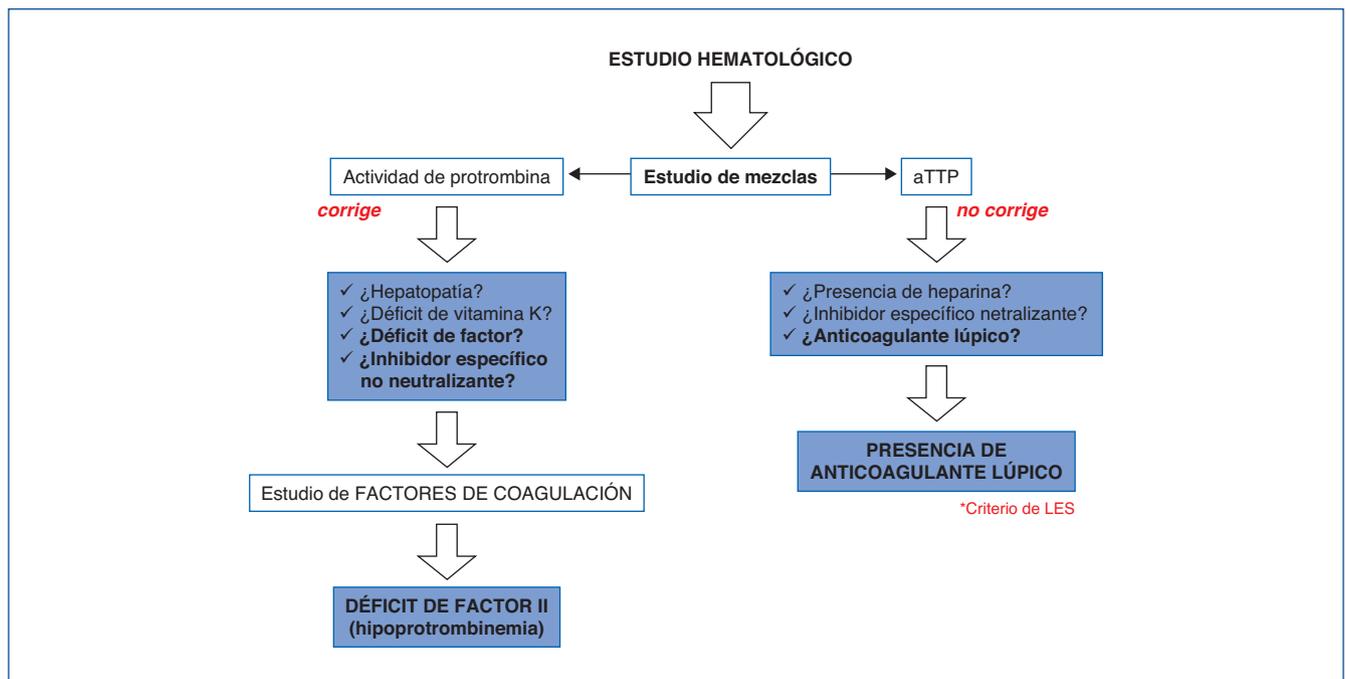
Ante un paciente en edad pediátrica, con diátesis hemorrágica y con una fuerte sospecha de LES, en el que además se ha detectado AL circulante y déficit de factor II de la coagulación, se debe sospechar el LAHS.

El LASH es un extraño síndrome, con menos de 100 casos referidos en la literatura. En 1960, Rapaport et al describieron por primera vez el caso de una niña de 11 años de edad, con síntomas de lupus y clínica hemorrágica, en presencia de AL y un déficit marcado de factor II de la coagulación<sup>2</sup>. Se trata de un síndrome que aparece con mayor frecuencia en la edad pediátrica y en mujeres, y que puede estar asociado a infecciones virales y enfermedades autoinmunes (sobre todo al LES, ya sea como primera manifestación o como complicación de esta), aunque también se han descrito casos asociados a fármacos o enfermedades tumorales<sup>3</sup>. Mientras que el AL, cuando se presenta de manera aislada, se asocia a un elevado riesgo de trombosis, paradójicamente el LAHS presenta riesgo de hemorragia grave cuando el déficit de factor II es marcado<sup>3</sup>. En cuanto a su mecanismo de acción, Bajaj et al demostraron, en 1983, que el plasma de pacientes con AL e hipoprotrombinemia grave contiene anticuerpos antiprotrombina no neutralizantes, que se

**Tabla 2. Datos de laboratorio de estudio hematológico**

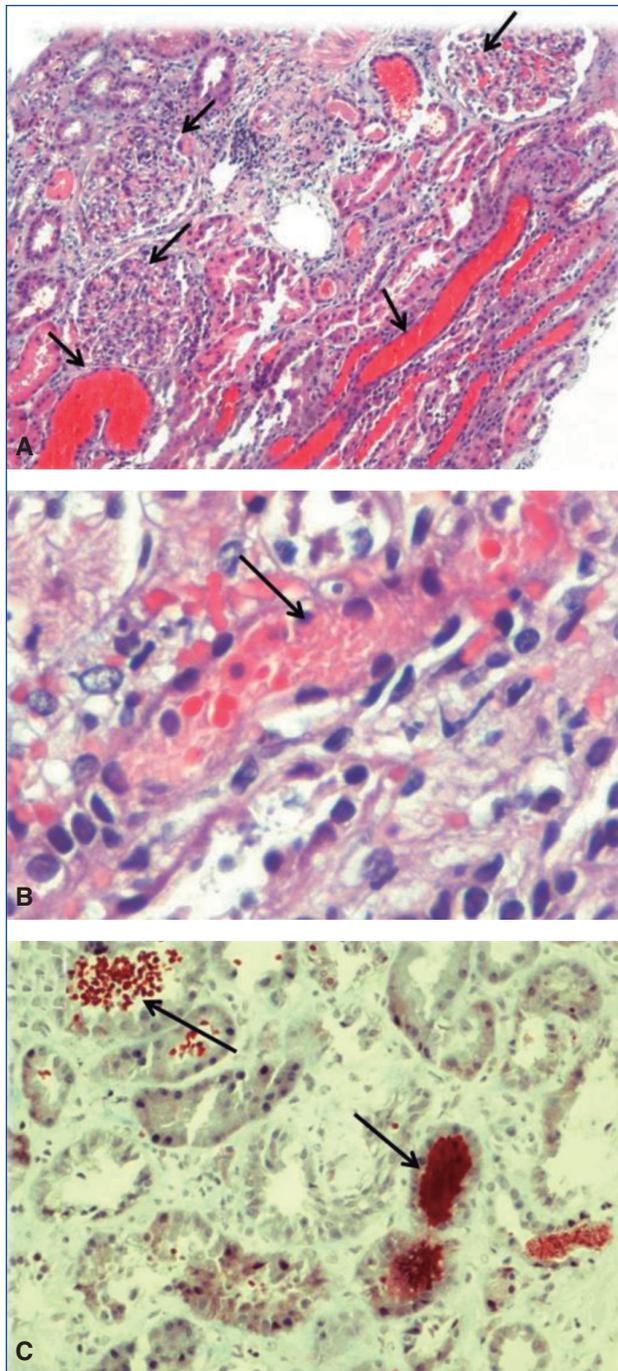
Variable	Rangos de referencia	Valores al ingreso
Tiempo de cefalina (aPTT) (s)	25-38	114,4
Actividad de protrombina (%)	70-120	25
aPTT corregido (s)	72,9 (ninguno de los tiempos se corrige al añadir plasma normal)	26-38
<b>Coagulación vía intrínseca</b>		
Factor VIII (%)	50-150	33
Factor IX (%)	50-150	14,6
Factor XI (%)	50-150	12,3
<b>Coagulación vía extrínseca</b>		
Factor II (%)	50-150	3,2
Factor V (%)	50-150	72
Factor VII (%)	50-150	86,7
Factor X (%)	50-150	109,8
<b>Anticuerpos anticardiolipinas</b>		
Cefalina sensible al lúpico (s)	30-40	131
Veneno de la víbora de Russell	0-1,2	5,39

aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada.



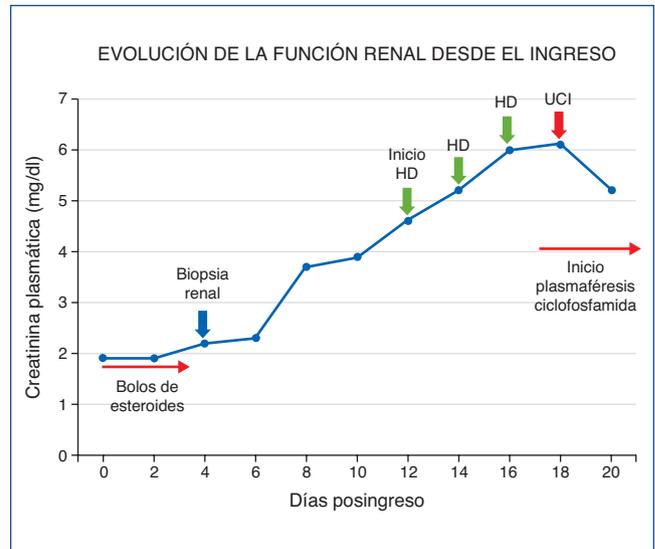
**Figura 1. Estudio hematológico.**

aPTT: tiempo de tromboplastina parcial activada; LES: lupus eritematoso sistémico.



**Figura 2. Imágenes anatomopatológicas de biopsia renal.**

A) Hematoxilina eosina,  $\times 10$  de aumento. Se observan 3 glomerulos de características normales, con ligera hiper celularidad mesangial. Asimismo, se observan varios túbulos en la parte inferior llenos de hematíes rojos. Estos hematíes se encuentran en relación con la hematuria producida por la nefropatía lúpica junto con el sangrado de la coagulopatía, que ha producido daño tubular. B) A más aumento se observa un túbulo lleno de hematíes. C) Con método tricómico de Masson, en el túbulo de la parte superior izquierda se observan hematíes normales, mientras que en el de la parte inferior derecha, hematíes dismórficos o degenerados, lo que indica que han estado un tiempo en el túbulo y que han causado el daño tubular.



**Figura 3. Gráfico evolutivo de la función renal.**

HD: hemodiálisis; UCI: unidad de cuidados intensivos.

unen a la protrombina pero no inhiben su conversión a trombina. Postularon y aportaron evidencia de que estos anticuerpos actúan formando complejos Ag-Ac, que son rápidamente depurados por el sistema monocítico macrófagico, lo que genera una disminución de factor II circulante (déficit adquirido)<sup>3</sup>.

El tratamiento del LAHS se basa en inmunosupresión, para evitar los eventos hemorrágicos e intentar eliminar el inhibidor del factor II. No existen guías que indiquen cuál es el mejor tratamiento para el LAHS, y la mayoría se basa en un tratamiento con corticoides más algún otro inmunosupresor<sup>4</sup>. El riesgo trombótico aumenta fuertemente durante el tratamiento debido a la mejoría del nivel del factor II.

A pesar de que el 50% de los pacientes desarrolla hemorragia grave, la tasa de mortalidad es  $< 5\%$  después de una mediana de seguimiento de 13 meses (rango, 0,5-252 meses). El LAHS asociado a enfermedades autoinmunes se debe diagnosticar y tratar con cuidado, porque la enfermedad es persistente y las complicaciones hemorrágicas graves son comunes<sup>5</sup>.

En nuestro caso, iniciamos 3 bolos con esteroides sistémicos (metilprednisolona 500 mg/día), y posteriormente se pasó a vía oral a razón de 1 mg/kg peso/día. Tras corrección de valores de coagulación, decidimos la realización de biopsia renal.

Recibimos el diagnóstico histológico de nefritis lúpica mesangial mínima (clase I de la clasificación ISN/RPS de 2003), con inflamación intersticial leve y datos morfológicos sugestivos de daño tubular, en relación con cilindros de hematíes intratubulares, consecuencia de la hematuria macroscópica que el paciente presentaba (fig. 2).

Los brotes de hematuria macroscópica son deletéreos para el riñón. Se han descrito episodios de insuficiencia renal aguda (IRA) en brotes de hematuria macroscópica, sobre todo en pacientes

con diagnóstico de nefropatía IgA. El mecanismo causante de la IRA no solo es la obstrucción de los túbulos por cilindros de hemátis, sino que existen también fenómenos de oxidación e inflamación que afectan tanto a las células tubulares como al intersticio. A mayor duración del brote de hematuria macroscópica, peor será la recuperación de la función renal, incluso un porcentaje no despreciable de pacientes mantiene la insuficiencia renal<sup>6</sup>.

Tras los hallazgos descritos, y ante el empeoramiento progresivo de la función renal, se añadieron tratamiento inmunosupresor y antipalúdicos al tratamiento del paciente, y el paciente presentó una evolución tórpida inicial seguida de un curso clínico favorable.

## CONCLUSIÓN

Es importante destacar la heterogeneidad en las manifestaciones clínicas del LES, que reflejan la complejidad de la patología

de la enfermedad<sup>7</sup>. Se sabe que la afectación renal, que es de las más frecuentes, determina el curso y el pronóstico de esta patología.

En pacientes con nefropatía lúpica que clínicamente se presentan con diátesis hemorrágica en combinación con las alteraciones de la coagulación descritas, debemos sospechar la presencia de LAHS.

Es fundamental realizar un correcto diagnóstico y un tratamiento con inmunosupresión de cara a controlar sus manifestaciones clínicas hemorrágicas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Galland J, Mohamed S, Revuz S, De Maistre E, De Laat B, Marie PY, et al. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and catastrophic antiphospholipid syndrome in a patient with anti-domain I antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016;27:580-2.
- Rapaport SI, Ames SB, Duvall BJ. Plasma coagulation defect in systemic lupus erythematosus arising from hypoprothrombinemia combined with antiprothrombinase activity. *Blood*. 1960;15:212-27.
- Bajaj SP, Rapaport SI, Fierer DS, Herbst KD, Schwartz DB. A mechanism for the hypoprothrombinemia of the acquired hypoprothrombinemia-lupus anticoagulant syndrome. *Blood*. 1983;61:684-92.
- Carreño-Tarragona G, Morales E, Jiménez-Herrero M, Cortés-Fornieles E, Gutiérrez E, Praga M. Síndrome de anticoagulante lúpico-hipoprotrombinemia: una extraña asociación en el lupus eritematoso sistémico. *Nefrología*. 2016;36:181-91.
- Mazodier K, Arnaud L, Mathian A, Costedoat-Chalumeau N, Haroche J, Frances C. Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome: Report of 8 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91:251-60.
- Gutiérrez, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G, et al. Factors That Determine an Incomplete Recovery of Renal Function in Macrohematuria-Induced Acute Renal Failure of IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2:51-7.
- Vallejo F, García L, Medina L, Díaz C. Síndrome antifosfolípido secundario a lupus eritematoso sistémico en un hombre. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2006;13:91-5.

# Importancia de la monitorización nutricional dentro del cuidado integral del paciente con enfermedad renal crónica avanzada

Guillermina Barril, Ángel Nogueira, Florencia Russo, José Antonio Sánchez-Tomero

Unidad de Enfermedad Renal Crónica Avanzada. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

NefroPlus 2018;10(1):60-65

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

La progresión de la enfermedad renal crónica puede llevar a un deterioro del estado nutricional, de la composición corporal y de la capacidad funcional, y este deterioro es proporcional a la disminución del filtrado glomerular. La monitorización, una vez realizado el consejo nutricional y las recomendaciones de actividad física individualizados, a través de parámetros bioquímicos, test de malnutrición e inflamación, medidas antropométricas, bioimpedancia, fuerza muscular por dinamometría y diferentes test de capacidad funcional, puede ayudar a retrasar dicho deterioro, lo que supondrá una mejoría en la calidad de vida.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica avanzada. Valoración nutricional. Capacidad funcional. Test de capacidad funcional. Dinamometría

## INTRODUCCIÓN

La progresión de la enfermedad renal crónica puede llevar a un deterioro del estado nutricional, de la composición corporal y de la capacidad funcional, y este deterioro es proporcional a la disminución del filtrado glomerular<sup>1</sup>.

Una correcta monitorización de los parámetros nutricionales puede ayudar a prevenir y/o a tratar precozmente el deterioro en sus distintas facetas<sup>2</sup>.

Existen diferentes herramientas para medir el estado de nutrición y es por ello por lo que en las publicaciones varían sus porcentajes según la herramienta utilizada.

La formación de unidades multidisciplinares de enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), donde la figura del nutricionista está presente, garantiza la posibilidad de desarrollar valoraciones, que no son complejas, pero sí más completas, reuniendo todas las herramientas posibles de forma estructurada.

Ello nos aporta un diagnóstico de situación del estado de nutrición más exacto que solo las herramientas básicas.

En las determinaciones analíticas, las proteínas viscerales, sobre todo la albúmina, son un factor individual predictor de la evolución del paciente, ya que las albúminas bajas aumentan la morbi-mortalidad. También se ha introducido la proteína C reactiva (PCR) como parámetro bioquímico representante de la inflamación.

Las escalas de cribado y valoración, desde la VGS<sup>3</sup>, MIS<sup>4</sup> y PEW<sup>2,4-6</sup>, nos ayudan a detectar diferentes niveles dentro de la malnutrición en el paciente renal y pueden ser pronósticas de su evolución. El binomio malnutrición-inflamación se asocia frecuentemente a riesgo cardiovascular (CV) y, por ello, la antropometría puede dar una idea de la situación de riesgo CV del paciente, que se completa con los estudios de composición corporal con bioimpedancia. Cada vez se da más importancia a la valoración de la masa muscular y su preservación a medida que progresa la enfermedad renal crónica (ERC), y para ello no solo se pueden valorar cambios en antropometría y bioimpedancia, sino también ver la evolución de la fuerza muscular a través de la dinamometría y de los test funcionales que se han desarrollado y validado para ERC<sup>6,7</sup>, que dan información de la funcionalidad del paciente.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 33 años de edad al inicio de monitorización en la unidad de ERCA de nuestro centro, con insuficiencia renal crónica estadio 4 secundaria a nefropatía intersticial por reflujo.

### Correspondencia: Guillermina Barril

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de la Princesa.

Calle Diego de León, 62. 28006 Madrid.

gbarril43@gmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Comorbilidad: hipertensión arterial, obesidad, infección por el virus de la hepatitis C (VHC) con anticuerpos del VHC+ y ARN del VHC+, en tratamiento de desintoxicación con metadona.

Acude a la unidad de ERCA por primera vez, derivado de la consulta general de nefrología, por presentar un filtrado glomerular de 22,59 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por MDRD y de 22,7 ml/min/1,73m<sup>2</sup> por CKD-EPI. En la exploración física destaca presión arterial de 134/80 mmHg (similar en domicilio) y frecuencia cardíaca de 85 lpm.

Tratamiento en la primera monitorización en unidad de ERCA: telmisartán, escitalopram, metadona, furosemida, omeprazol, salbutamol, paracalcitol, fenofibrato e hidroferol; no precisa eritropoyetina por presentar valores de hemoglobina en el rango de las guías para ERC.

### Actuación en la primera consulta de enfermedad renal crónica avanzada

El protocolo seguido con el paciente tras la primera consulta de ERCA es el siguiente:

1. Se completa su historial clínico y se realiza una revisión de la analítica para el control de los diferentes parámetros bioquímicos y de progresión de la enfermedad renal, y con ello se realiza un buen ajuste del tratamiento farmacológico.
2. Se realiza una valoración nutricional completa, que consiste en:
  - Valorar el estado de nutrición a través de los test de malnutrición-inflamación más utilizados en enfermedad renal: VGO, VGS y MIS. Se determina si presenta o no síndrome de desgaste proteico energético (PEW), con el test clásico.
  - Estudio de composición corporal por bioimpedancia monofrecuencia BIVA.
  - Valoración antropométrica, que consiste en tomas de medidas, perímetros y circunferencias anatómicas: talla, 184 cm; peso, 128,7 kg; pliegue tricípital, 37 mm; circunferencia media del brazo, 34,59 cm; perímetro de cintura, 126 cm, y un índice cintura/cadera de 1,15.
  - Se determinan la fuerza muscular del tren superior, con dinamometría manual, y la capacidad funcional, realizando el test de valoración de capacidad funcional: test de 6 min de marcha (6MM), test Time Up and Go (TUTG) y Sit to Stand (STS).

El paciente manifiesta no saber qué tipo de alimentación realizar, desconoce las recomendaciones específicas de alimentación en ERC y no realiza ningún tipo de actividad física; actualmente realiza una vida sedentaria, ya que está en paro y no encuentra trabajo; por este motivo, en general, está bastante desmotivado.

Sobre la base de toda esta información recogida, se le dan pautas de estilo de vida, que incluyen recomendaciones sobre alimentación, elaborando una dieta personalizada para ERCA (calculando sus necesidades de energía [35 kcal/kg/día] y nutrientes y proteínas [0,8 g/kg/día] en función de su peso ajustado, edad y talla), y recomendaciones de actividad física.

### Tratamiento, seguimiento y evolución del paciente en sucesivas consultas de enfermedad renal crónica avanzada

El seguimiento del paciente, al que se cita cada 3 meses, va a suponer una actuación multidisciplinar, y se actúa desde diferentes aspectos:

- Valoración de parámetros analíticos: con la finalidad de realizar el seguimiento de la progresión de ERC y el ajuste del tratamiento farmacológico.
- Se realizan valoraciones nutricionales completas (entre 3 y 6 meses), que consisten en marcadores bioquímicos, valoraciones antropométricas, análisis de la composición corporal por bioimpedancia, escalas de malnutrición-inflamación y test de capacidad funcional y fuerza muscular (dinamometría).
- La ingesta proteica se valora mediante el nPNA (nitrógeno proteico normalizado), a través de la fórmula:

$$nPNA = \frac{(diuresis [l] \times urea \text{ en orina } [g/l]) / 2,03 + \text{ peso } [kg] \times 0,031}{\text{Peso } (kg)} \times 6,25$$

### RESULTADOS

En las sucesivas consultas y valoraciones se aprecian resultados positivos en relación con el cambio de hábitos de vida: manifiesta un cambio en la forma de alimentarse siguiendo las pautas del programa de dietas, indica seguirlo casi "a rajatabla", además aumenta su actividad física, después de darle recomendaciones de ejercicio individualizado, que se basan principalmente en incrementar, en la medida de lo posible, el ejercicio con actos de la vida cotidiana como caminar y subir y bajar escaleras. En las visitas sucesivas, el paciente comenta que cada vez camina más (tiene perro que saca a diario, y aumenta el tiempo y frecuencia de los paseos), incluso indica que se ha descargado una tabla de ejercicios de internet que realiza usualmente. La tabla de ejercicios que el paciente realizaba consistía en una serie de movimientos musculares básicos que podían ejecutarse en casa, utilizando el peso corporal y unas mancuernas de 1,5 kg. Comenzaba con un calentamiento, trotando en el sitio y con movimientos de brazos, que ejecutaba aproximadamente durante 7 min. A continuación realizaba ejercicios de fuerza movilizand grandes masas musculares del tren superior, que implicaban principalmente el pectoral, el dorsal y el deltoides; también realizaba movimientos que implicaban el tren inferior como cuádriceps, bíceps femoral y gastrocnemio. La sesión terminaba con una serie de estiramientos que implicaba la musculatura trabajada. En un primer momento realizaba una serie de 10 repeticiones, y aumentó el número de repeticiones e hizo más series a lo largo del tiempo. En consulta se corrigieron posturas y movimientos de ejecución para evitar lesiones, y se eliminó algún ejercicio que podría ser lesivo.

Una vez establecidos los criterios de actuación y seguimiento, observamos que el paciente mejoró prácticamente en todos los parámetros analizados. A pesar de que la función renal iba disminuyendo, observamos que los parámetros bioquímicos que

indican el estado de nutrición se mantenían estables e incluso mejoraban en algunos casos, como en el caso de la ingesta proteica por nPNA, que pasó de 0,6 g a 0,7 g/kg/día de peso (tabla 1).

Los parámetros de composición corporal con bioimpedancia mejoraron con el paso del tiempo, con aumento en el ángulo de fase, que al principio estaba por debajo del rango normal (3,1) y en la última valoración era de 6,5 (fig. 1). El paciente empezó a perder peso, y pasó de estar clasificado según el índice de masa corporal (IMC) como obesidad 2 (IMC = 38) a sobrepeso 2 (IMC = 29), aumentó su masa muscular y disminuyó su masa grasa. A esto, además de suponer una mejoría en su composición corporal, hay que añadirle el beneficio CV que ello supone. También observamos un incremento en el valor del metabolismo basal. En el caso de la distribución de los compartimientos del agua corporal, se observó un aumento del porcentaje de agua intracelular y una disminución del de agua extra-

celular, con un porcentaje de agua corporal total en ascenso, sin superar lo idóneo para su edad.

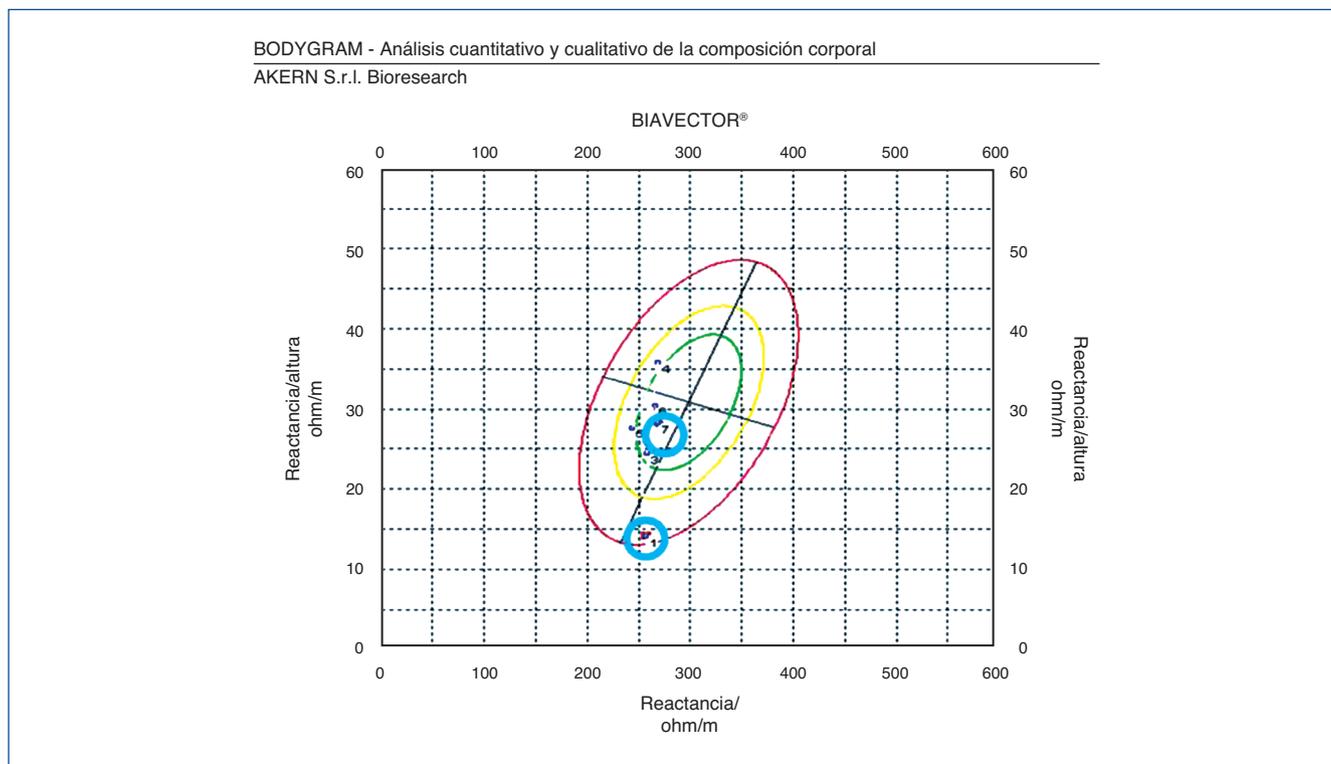
Los test de malnutrición-inflamación indicaron que el paciente presentaba un buen estado nutricional, aumentando a riesgo de desnutrición, pero esto se debía a que en dichos test la puntuación aumenta con el tiempo. Se pudo apreciar un ligero aumento del MIS y la PCR en relación con un episodio de gastroenteritis aguda, recuperado cuando acudió a nuestra unidad de ERCA. En los parámetros antropométricos se observó una disminución del perímetro de cintura y un aumento de la circunferencia muscular del brazo, que al principio disminuyó por pérdida de grasa y posteriormente aumentó al ganar masa muscular (confirmado también por el aumento de masa muscular que concuerda en BIVA y el aumento de fuerza con dinamometría [tabla 2]).

Se produjo un aumento de la fuerza muscular medida por dinamometría e índice de masa celular (BCMI) por BIVA, y se obser-

**Tabla 1. Evolución de los parámetros bioquímicos y de la bioimpedancia**

	Basal	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses
<b>Albúmina</b>	4,2	4,1	4,5	4,2	4,2	4,4
<b>Prealbúmina</b>	33	25	30	23	33	31
<b>PCR</b>	0,2	0,3	0,4	1,1	0,1	0,2
<b>Linfocitos</b>	3.560	4.370	3.870	3.270	3.640	2.550
<b>Colesterol</b>	136	153	167	157	105	114
<b>Hb</b>	15	13,9	14,8	13,6	13,2	12,5
<b>MDRD</b>	22,59	20,34	23,72	21,14	19,42	18,09
<b>CKD-EPI</b>	22,7	20,4	27,8	21,4	19,4	18
<b>nPNA</b>	0,6	0,62	0,68	0,69	0,73	0,7
<b>Ángulo de fase</b>	3,1	5,9	5,4	7,6	6,5	6,5
<b>Masa celular (%)</b>	37,3	44,5	43,3	47,9	46,9	46,7
<b>Agua corporal total (%)</b>	49,4	50,8	50,4	50,3	54,7	53,8
<b>Agua extracelular (%)</b>	53,2	44,2	45,6	39,5	41,3	40,9
<b>Masa grasa (%)</b>	32,1	30,2	30,5	30,3	24,8	25,5
<b>Masa muscular (%)</b>	67,9	69,8	69,5	69,7	75,2	74,5
<b>Metabolismo basal (kcal)</b>	1.386,8	1.745,8	1.678,6	1.863,2	1.827,9	1.775,2
<b>IMC</b>	38	35	35	34	30	29

CKD-EPI: ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration para el filtrado glomerular; Hb: hemoglobina; IMC: índice de masa corporal; MDRD: modificación de la dieta en enfermedad renal; nPNA: aparición de nitrógeno proteico normalizado; PCR: proteína C reactiva.



**Figura 1. Evolución de la bioimpedancia monofrecuencia.**

vó un incremento en ambos brazos en los valores de dinamometría (tabla 3).

Por último se produjo una mejoría bastante notable en los resultados obtenidos en los test de capacidad funcional:

- Test 6MM<sup>5</sup>: consiste en recorrer durante 6 min una distancia determinada. Se observó un aumento en el número de metros recorridos, de 510 m en una primera valoración a 600 m en la última.

- Test TUTG<sup>5</sup>: consiste en monitorizar el tiempo invertido en levantarse de una silla, caminar 3 m y volver a sentarse. Se observó una disminución en el tiempo de ejecución, de 7,23 a 6,15 s.
- Test STS<sup>5</sup>: consisten en monitorizar el número de veces o el tiempo que se invierte en levantarse y sentarse de una silla. Se produjo un descenso del tiempo en realizar 5 y 10 sentadillas (de 13 a 10 s en el caso del STS5 y de 29 a 20 s en el caso del STS10) y aumentó el número de sentadillas realizadas en 30 y 60 s (de 11 a 14 en el caso del STS30 y de 21 a 26 en el caso de STS60).

**Tabla 2. Evolución de los test nutrición-inflamación**

	VGS	VGO	MIS	PEW	Perímetro cintura	CMB
<b>Basal</b>	8	6	0	No	124	39,5
<b>3 meses</b>	11	6	1	No	123	36,12
<b>6 meses</b>	11	6	1	No	116	34,87
<b>12 meses</b>	12	6	3	No	120	34,74
<b>18 meses</b>	11	7	1	No	110	41,93
<b>24 meses</b>	11	7	1	No	107	40,83

CMB: circunferencia muscular del brazo; MIS: escala de malnutrición-inflamación; PEW: desgaste proteico energético; VGO: escala de valoración global objetiva; VGS: escala de valoración global subjetiva.

**Tabla 3. Evolución de la dinamometría**

	Dinamometría brazo derecho (kg)	Dinamometría brazo izquierdo (kg)	BCMI
<b>Basal</b>	41	39	9
<b>3 meses</b>	48	41	11
<b>6 meses</b>	43	36	10
<b>12 meses</b>	43	41	11
<b>18 meses</b>	50	43	10
<b>24 meses</b>	50	41	10

BCMI: índice de masa celular.

## DISCUSIÓN

Uno de los factores que debe controlarse, ya que puede influir en el deterioro del estado nutricional, son las recomendaciones de ingesta baja en proteína, que serán más estrictas a medida que progresa la ERC<sup>8</sup>. La limitación de frutas y verduras puede acotar la elección de alimentos, lo que, junto con las técnicas culinarias recomendadas, hace que el tipo de alimentación no resulte atractiva.

A la vista del caso, la intervención nutricional va a mejorar el estado de nutrición, ya que se promueve una dieta adecuada, variada y equilibrada, que dio lugar a que el paciente presentase una buena evolución en los parámetros analíticos (a pesar de la disminución del filtrado glomerular) y una mejoría de la composición corporal (pérdida de peso), que se obtuvo por estudio de composición corporal por bioimpedancia, IMC y otros parámetros antropométricos y escalas de malnutrición-inflamación. A los 24 meses, se mantenía un buen estado nutricional, que se confirmó en sucesivas valoraciones nutricionales.

La malnutrición y la progresión de la enfermedad renal<sup>9</sup> van a influir negativamente en la funcionalidad del paciente, ya que la inactividad, junto con la baja ingesta proteica, puede influir negativamente en la masa magra (disminuyendo la masa muscular), lo que favorece el sedentarismo, aumentando la dependencia y disminuyendo la calidad de vida del paciente.

La intervención nutricional, junto con recomendaciones de actividad física, favorecieron el aumento de la masa muscular y de la fuerza muscular, mejorando la capacidad funcional, lo que se evidenció por mejorías en los resultados de los test de actividad física y en la dinamometría.

Un abordaje del problema multifactorial que abarque tanto la nutrición como la modificación de los hábitos sedentarios promueve la mejoría global, ya que si se mejora el estado de nutrición, pero se mantienen los hábitos sedentarios, no se va a mejorar la funcionalidad, ya que esta se mejora con actividad física frecuente.

## CONCLUSIONES

- A la vista de este caso, concluimos que el abordaje multidisciplinar es necesario para el tratamiento integral del paciente con ERC.
- Los hábitos de vida saludable para conseguir un peso adecuado, evitando el sedentarismo y, si es posible, realizando ejercicio físico programado e individualizado según las necesidades del paciente, constituyen una herramienta ideal en la consecución de objetivos nutricionales y propician una disminución del riesgo CV al mejorar la masa grasa (disminución del perímetro de cintura).
- La bioimpedancia, los test de valoración de capacidad funcional, la dinamometría y las medidas antropométricas suponen un buen complemento a los parámetros analíticos y a las escalas nutricionales para el seguimiento y monitorización del paciente.
- La pérdida de peso controlada en pacientes obesos con ERCA no es peligrosa si se monitoriza de forma adecuada, dando recomendaciones personalizadas sobre el estilo de vida, la alimentación y la práctica regular de actividad física.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yee J. Exercise in CKD: Work it Out. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2009;16:405-6.
2. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al; International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013;84:1096-107.

3. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr.* 2004;14:191-200.
4. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. A malnutrition-inflammation score is correlated with morbidity and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:1251-63.
5. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, Cano N, Chauveau P, Cuppari L, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008;73:391-8.
6. Johansen KL, Painter P. Exercise in Individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2012;59:126-34.
7. Painter P, Marcus RL. Assessing physical function and physical activity in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:861-72.
8. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996;124:627-32.
9. Beddhu S, Baird BC, Zitterkoph J, Neilson J, Greene T. Physical activity and mortality in chronic kidney disease (NHANES III). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:1901-6.

# Glomerulonefritis asociada a endocarditis por *Brucella*. Reporte de un caso y revisión de la literatura

Guillermo Navarro-Blackaller<sup>1</sup>, Jonathan Samuel Chávez-Iñiguez<sup>1</sup>, Luis Humberto Blanco-Ornelas<sup>2</sup>, María Guadalupe Flores Alatorre<sup>2</sup>, Ernesto Landeros-Navarro<sup>1</sup>, Guillermo García-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, Jalisco, México

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara, Jalisco, México

NefroPlus 2018;10(1):66-71

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

La brucelosis es una infección zoonótica con alta incidencia en México. La afectación de *Brucella* se inicia en el sistema reticuloendotelial, con diseminación al bazo, al hígado, al riñón, al sistema nervioso central y a la médula ósea. La afectación renal en la brucelosis no es común, cerca del 3%. La nefropatía asociada a brucelosis se clasifica en 3 tipos: nefritis intersticial aguda, forma crónica con la formación de granulomas con necrosis caseosa y glomerulonefritis asociada a endocarditis por *Brucella*. Presentamos el caso de una mujer de 40 años que presenta una glomerulonefritis por *Brucella* asociada a endocarditis, y una revisión del tema.

**Palabras clave:** Glomerulonefritis. Endocarditis. Brucelosis.

## INTRODUCCIÓN

La brucelosis es una infección zoonótica que se transmite de animales a los seres humanos. Los seres humanos son huéspedes accidentales que adquieren la enfermedad por contacto directo con un animal infectado, por la ingestión de productos alimenticios infectados o por la inhalación de aerosoles.

Existen 4 especies de *Brucella*: *B. suis* (cerdos), *B. melitensis* (ovejas), *B. abortus* (ganado) y *B. canis* (perros). Son cocobacilos Gram negativos que carecen de flagelos, endosporas y cápsula. La enfermedad se caracteriza por manifestaciones clínicas como fiebre (90% de los casos), síntomas constitucionales (26%), hepatomegalia (17%), esplenomegalia (16%), linfadenopatías (7%), afectación articular (20%), afectación del sistema nervioso central (3%), afectación cardiovascular

(< 3%), afectación renal (2%), transaminasemia (15%) y afectación hematológica (45%).

La nefropatía por *Brucella* se clasifica en 3 tipos: nefritis intersticial aguda o pielonefritis durante el curso de la infección aguda, forma crónica con granulomas con necrosis caseosa y glomerulonefritis (GMN) asociada a endocarditis por *Brucella*.

En la afectación aguda existe nefritis intersticial aguda y se presenta con proteinuria, hematuria, piuria y disuria. Si el daño se hace crónico, se desarrollan granulomas que imitan la tuberculosis renal, y se caracteriza por infiltrados linfocíticos y granulomas ocasionales. La GMN asociada a una endocarditis se debe a daño por complejos inmunes; se presenta una afectación glomerular focal, segmentaria o difusa, con proliferación endocapilar prominente y una infiltración leucocitaria. Otros hallazgos histopatológicos en series de casos de GMN asociada a endocarditis reportados fueron la lesión tubular aguda (86%) y la nefritis tubulointersticial (88%). El grado de atrofia tubulointersticial y de fibrosis presente era leve (43%) o ausente (37%). En cuanto a la inmunofluorescencia (IF): con depósitos de C3 (94%); IgM (37%); IgA (29%), e IgG (27%).

## CASO CLÍNICO

Mujer de 40 años, que acude por presentar fiebre, escalofríos y artralgias con artritis poliarticular simétrica (metatarsalángi-

### Correspondencia: Guillermo Navarro-Blackaller

Servicio de Nefrología.  
Hospital Civil de Guadalajara.  
Calle Hospital, 278. Colonia El Retiro.  
Guadalajara. 44280 México.  
greenavarroblackalle@hotmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

cas, rodillas, metacarpofalángicas e interfalángicas proximales) de 1 mes de evolución. Recibió ciprofloxacino y eritromicina, sin haber mejoría.

En la exploración física: presión arterial, 90/70 mmHg; frecuencia cardíaca, 80 lpm; frecuencia respiratoria, 16 rpm; temperatura, 38,5 °C; oximetría de pulso, 96% al aire ambiental. Estaba consciente, bien hidratada; fondoscopia ocular normal; tórax sin

alteraciones; ruidos cardíacos rítmicos con la presencia de soplo III/IV holosistólico mitral y aórtico; abdomen con hepatomegalia sin esplenomegalia; extremidades con lesiones purpúricas.

Una hermana con lupus eritematoso sistémico y otra con poliquistosis renal. Refiere consumo de productos lácteos no pasteurizados. Los exámenes de laboratorio y la evolución se muestran en tabla 1. Un examen general de orina mostró: proteínas,

**Tabla 1. Evolución de exámenes de laboratorio de la paciente. Se muestra también el tratamiento instaurado y su duración**

Evolución en días	A la hospitalización						
	1 mes previo a la hospitalización	(día 1)	Día 3	Día 10	Día 15	Día 20	Día 30
Creatinina sérica (mg/dl)	0,9	5,2	6,1	2,97	2	1,2	0,7
Tasa de filtrado glomerular (fórmula CKD-EPI)	80	10	8	19	30	56	108
Urea (mg/dl)	32	115,7	164	49	56	29	20
pH		7,38	7,20	7,35		7,43	
HCO <sub>3</sub> (mmol/l)		19,5	12,5	18,9		25,4	
Lactato (mmol/l)		1,5	1,9	1,2		0,6	
Hemoglobina (g/dl)	8,99	8,5			9		11,8
Leucocitos (k/UI)	12	4,7			5,42		6,1
Neutrófilos (k/UI)	10,7	3,27			3,5		4,1
Velocidad de sedimentación globular (mm/h)		120		82			8
Proteína C reactiva (mg/dl)		113		35			4
Procalcitonina (ng/dl)		3,98		2,1	0,9		0,38
Examen general de orina —proteínas (mg/dl)—		300		300	100		Negativo
Examen general de orina —hematíes (hematíes × campo)—		200		40	4		2
Proteínas en orina 24 h (g/24 h)		1,78			0,78		0,1
Ceftriaxona		—	—				
Vancomicina		—					
Daptomicina		—	—				
Doxiciclina			—	—	—	—	—

(Continúa)

**Tabla 1. Evolución de exámenes de laboratorio de la paciente. Se muestra también el tratamiento instaurado y su duración (cont.)**

Evolución en días	1 mes previo a la hospitalización	A la hospitalización (día 1)	Día 3	Día 10	Día 15	Día 20	Día 30
		Gentamicina	—	—	—	—	—
Rifampicina	—	—	—	—	—	—	
Trimetropin/sulfametoxazol	—	—	—	—	—	—	
Terapia de sustitución renal (hemodiálisis)	—	—	—	—	—	—	
Meropenem	—	—	—	—	—	—	
La cirugía de reemplazo valvular se realizó el día 15 de estancia hospitalaria	—	—	—	—	—	—	

Se muestran los exámenes de laboratorio de la paciente 1 mes previo al cuadro clínico, durante la estancia hospitalaria y el seguimiento posterior hasta el mes.

Las líneas horizontales muestran la duración de cada medicamento y el cambio de terapia de antibióticos, así como el día 15 de estancia hospitalaria, que se realizó cirugía de reemplazo de válvula aortica.

300 mg/dl, 1,74 g/24 h, eritrocitos > 200 hematíes por campo, sin dismorfismos.

En el ecocardiograma se observó: cardiopatía congénita por válvula aortica bivalva; 2 vegetaciones en cada valva de 15 × 5,6 mm y otra de 15 × 5 mm, que condicionan una doble lesión aórtica con insuficiencia aórtica grave y estenosis leve; una fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 75%.

Anticuerpos antinucleares, 1:80 patrón moteado grueso; anti-coagulante lúpico, negativo; C-ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos), negativos; P-ANCA, positivos; complemento, bajo: C3, 30 mg/dl (rango, 90-180 mg/dl), C4 4 mg/dl (rango, 10-40 mg/dl); anticardiolipinas IgG, 10, IgM, 19; factor reumatoide, negativo, y serologías para VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), VHB (virus de la hepatitis B), VHC (virus de la hepatitis C), VDRL (prueba serológica para la sífilis), negativas.

Rosa de Bengala, positiva; 2-mercaptoetanol (2-ME), positivo (1:480); aglutininas anti-*Brucella* IgG, positivas (1:1.600); hemocultivos, urocultivos, mielocultivos y cultivo de secreción, negativos. Durante la hospitalización se complicó con infección del tracto urinario por *Escherichia coli* BLEE (productora de betalactamasas de espectro extendido) asociada a sonda urinaria. Se administró antibiótico dirigido a endocarditis por *Brucella*, además de recambio valvular quirúrgico.

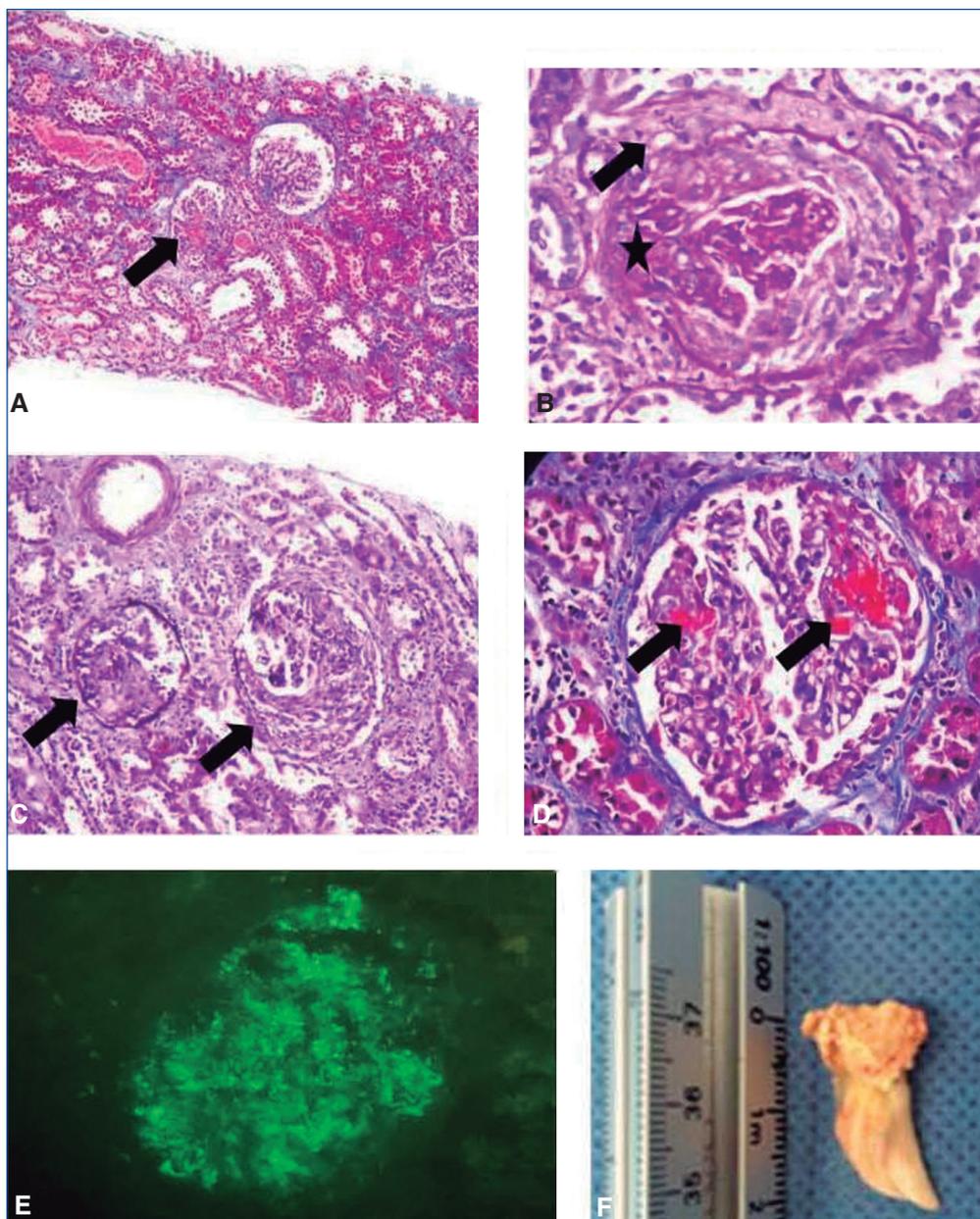
Presentó un deterioro progresivo de la función renal (elevación de azoados y oliguria), así como desequilibrio ácido-base

con sobrecarga de volumen, por lo que inició hemodiálisis intermitente.

Se realizó biopsia renal percutánea, en la que se observaron 15 glomérulos, de los cuales 1 presentaba esclerosis global, 2 con proliferación extracapilar y medias lunas celulares y 2 con necrosis fibrinoide segmentaria; los restantes exhibían discreta proliferación mesangial y las paredes capilares eran de aspecto normal, sin engrosamiento ni irregularidades de la membrana basal (tinciones de PAS y Jones). No se observó proliferación intracapilar ni la presencia de complejos inmunes. Los túbulos mostraban un citoplasma vacuolado, con fenómeno de no sustitución y pérdida del borde en cepillo. Se observaron escasos cilindros, hialinos y granulados en la luz, sin atrofia. El intersticio, evaluado con tricrómico de Masson, no exhibía fibrosis y el infiltrado inflamatorio era linfoplasmocitario y afectaba al 20%. Vasos: arterias y arteriolas de mediano calibre, con luces permeables, sin necrosis ni vasculitis. IF directa: las reacciones realizadas para C3c fueron positivas con intensidad de 3(+) y patrón en guirnalda. IgG, IgA, IgM y C1q, negativas (fig. 1).

La paciente requirió hemodiálisis, y conforme se instauró el tratamiento antimicrobiano, así como el reemplazo valvular, la función renal fue mejorando y llegó hasta la normalidad (tabla 1).

Este caso llama la atención por tratarse de una GMN durante el curso de brucelosis asociada a endocarditis, con una susceptibilidad por la anormalidad de la válvula aortica.



**Figura 1. Biopsia renal: glomerulonefritis necrosante proliferativa extracapilar posinfecciosa. Necrosis tubular aguda, con daño crónico tubulointersticial, a la inmunofluorescencia directa: las reacciones para C3c fueron positivas, con intensidad 3 (cruces) en patrón guirnalda. IgG, IgA, IgM y C1q, negativas.**

A) Tinción HE: glomérulos con medias lunas celulares (marcado con flechas), sin daño tubulointersticial crónico. B) Tinción PAS: glomérulo con proliferación extracapilar (marcado con flechas) y media luna celular (marcado con asterisco). C) Tinción de Jones: glomérulo con medias lunas celulares (marcado con flechas). D) Tinción de Masson: necrosis fibrinoide (marcado con flechas). E) Inmunofluorescencia C3c+: patrón en guirnalda. F) Válvula aórtica con calcificación de cuerdas y músculos, en la que se observan cambios degenerativos, con tinción Gram de cocobacilos Gram negativos, levemente con ZN, tricrómica (-) y Giemsa (-).

## DISCUSIÓN

La afectación renal en la brucelosis no es común. En la GMN asociada a endocarditis se pueden presentar niveles bajos de complemento C3 y el patrón histológico demuestra proliferación mesangial, proliferación focal y segmentaria, proliferación difusa y medias lunas.

En la evolución de la enfermedad suele haber mejoría después de los antibióticos, pero pueden persistir anomalías histológicas, proteinuria e hipertensión arterial.

En la literatura existen 5 casos reportados de una GMN asociada a *Brucella* (tabla 2). En series de casos de GMN asociada a endocarditis, la clínica principal es el daño renal agudo como

**Tabla 2. Casos reportados de glomerulonefritis asociada a endocarditis por *Brucella***

Autor y año	Edad (años)	Biopsia renal	Creatinina sérica al diagnóstico (mg/dl)	Válvula cardíaca afectada	Cardiopatía previa	Prueba aglutininas anti- <i>Brucella bruceella</i> (títulos IgG)	Cultivos	Requerimiento de cirugía
Abu Romeh et al, 1987	45	Proliferación mesangial difusa	3,8	Aórtica	No	1:640	Positivo	Sí
Elzouki et al, 1996	6	Proliferación mesangial difusa	2,3	Mitral	No	1:2.560	Negativo	No
Ceylan et al, 2009	41	Membranoproliferativa	6,9	–	–	1:1.280	–	–
Oguzhan et al, 2012	50	Proliferativa	4	Mitral	Cirugía valvular	1:1.200	Negativo	No
Presente caso, 2017	40	Proliferativa	5,2	Aórtica	Cirugía valvular	1:1.600. Rosa de Bengala positiva, 2-mercaptoetanol (2-ME) positivo (1:480)	Negativo	Sí

Se muestran los casos reportados de glomerulonefritis asociada a endocarditis por *Bruceella*, por autor y año, función renal al inicio del cuadro clínico, método de diagnóstico serológico de brucelosis con aglutininas anti-*Bruceella* (los criterios diagnósticos de la brucelosis en las regiones endémicas son un título  $\geq$  1:320 anti-*Bruceella* y/o un título  $\geq$  1:160 en 2-ME, reacción en cadena de la polimerasa positiva o cultivos de tejido o sangre positivos), afectación de válvula cardíaca, requerimiento quirúrgico de esta y si asió en cultivo *Bruceella*.

presentación más frecuente (79%), con hematuria presente en casi todos los casos (97%) y síndrome nefrítico agudo típico en el 10% de los casos. Los factores de riesgo reportados en 29 pacientes son el uso de drogas por vía intravenosa (29%), las prótesis valvulares (18%) y la enfermedad valvular previa (12%). También los niveles bajos de complemento C3 (50%) y, en algunos casos, C4, así como inmunidad activa a los anticuerpos p-ANCA (70%) y ANA (anticuerpos antinucleares) (15%). En el seguimiento de estos pacientes, la mayoría requirió terapia de sustitución renal (> 90%). En el seguimiento de 38 pacientes, 8 murieron (21%), 4 evolucionaron a enfermedad renal terminal (10%), 14 evolucionaron a enfermedad renal crónica (37%) y 12 recuperaron completamente la función renal (32%).

El diagnóstico definitivo de la brucelosis se realiza con la evidencia de *Brucella* en la sangre o en otros tejidos. Un presunto diagnóstico en pacientes con infecciones activas también se puede realizar mediante la demostración alta de títulos de anticuerpos específicos para *Brucella* ( $\geq 1:160$ ). La aglutinación del suero es la prueba indirecta, así como el 2-mercaptoetanol (2-ME), y aún más específica es la reacción en cadena de la polimerasa. Los criterios diagnósticos de la brucelosis en las regiones endémicas son un título  $\geq 1:320$  en STAT (prueba estándar de aglutinación en tubo) y/o un título  $\geq 1:160$  en 2-ME. En los casos con GMN, la infección por *Brucella* se demuestra

por los hallazgos en el tejido renal mediante biopsia y, además, por los métodos diagnósticos habituales de dicha infección.

En el caso particular de endocarditis por *Brucella*, se propone tratamiento quirúrgico o reemplazo de válvula, así como la combinación de gentamicina, rifampicina, doxiciclina y trimetoprim con sulfametoxazol, al menos durante 6 semanas.

## CONCLUSIÓN

La afectación renal en la brucelosis es rara en las GMN posinfecciosas. En la GMN asociada a endocarditis se puede presentar como un síndrome nefrítico (10%), con niveles bajos de complemento C3 (50%), con patrones histológicos de proliferación mesangial, proliferación focal y segmentaria, proliferación difusa y medias lunas. En las series de casos reportadas existía como factor de riesgo una anomalía valvular coexistente o ser portador de válvula protésica con el consecuente recambio quirúrgico. A pesar de instaurar el tratamiento antimicrobiano, el daño renal agudo fue una constante, con requerimiento elevado de terapia dialítica (> 90%).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Abu Romeh SH, Kozma GN, Jonhy KV, Sabha M. *Brucella* endocarditis causing acute renal failure. *Nephron*. 1987;46:388-9.
- Bakri FG, Wahbeh A, Mahafzah A, Tarawneh M. *Brucella* glomerulonephritis resulting in end-stage renal disease: a case report and a brief review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2008;40:529-33.
- Boils CL, Nasr SH, Walker PD, Couser WG, Larsen CP. Update on endocarditis-associated glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2015 ;87:1241-9.
- Ceylan K, Karahocagil MK, Soyoral Y, Sayarlioglu H, Karsen H, Dogan E, et al. Renal involvement in *Brucella* infection. *Urology*. 2009; 73:1179-83.
- Elzouki AY, Akthar M, Mirza K. *Brucella* endocarditis associated with glomerulonephritis and renal vasculitis. *Pediatr Nephrol*. 1996;10: 748-51.
- Hoehn B, Duval X. Infective Endocarditis. *N Engl J Med*. 2013;369:784-5.
- Khorvash F, Keshteli AH, Behjati M, Salehi M, Emami Naeini A. An unusual presentation of brucellosis, involving multiple organ systems, with low agglutinating titers: a case report. *J Med Case Rep*. 2007;1:53.
- Oguzhan N, Akgun H, Unal A, Ardic I, Caliskan TA, Cilan H, et al. *Brucella* glomerulonephritis and prosthetic valve endocarditis: a case report. *Int Urol Nephrol*. 2012;44:643-6.
- Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med*. 2005;352:2325-36.
- Siegelmann N, Abraham AS, Rudensky B, Shemesh O. Brucellosis with nephrotic syndrome, nephritis and IgA nephropathy. *Postgrad Med J*. 1992;68:834-6.
- Ustun I, Ozcakar L, Arda N, Duranay M, Bayrak E, Duman K, et al. *Brucella* glomerulonephritis: case report and review of the literature. *South Med J*. 2005;98:1216-7.

# Artritis reumatoide y amiloidosis primaria: ¿una asociación más que casual?

Anika Tyszkiewicz<sup>1</sup>, Pilar Fraile Gómez<sup>1</sup>, Patricia Antúnez Plaza<sup>2</sup>, José Antonio Menacho Miguel<sup>1</sup>, Miguel Sánchez-Jáuregui Castillo<sup>1</sup>, Pedro García Cosmes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

NefroPlus 2018;10(1):72-75

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades multisistémicas causadas por depósitos de proteínas anómalas, que provocan disfunción de diferentes órganos. La afectación renal es frecuente y se manifiesta como proteinuria o insuficiencia renal. La artritis reumatoide es una poliartritis inflamatoria y puede estar acompañada de manifestaciones sistémicas. Presentamos el caso de una mujer de 70 años, con artritis reumatoide y tratamiento previo con sales de oro y antiinflamatorios no esteroideos, remitida a nefrología por síndrome nefrótico. Tras ser estudiada, y con la sospecha de amiloidosis secundaria a su artritis reumatoide, se realizó biopsia renal que halló una amiloidosis primaria. Existen escasos reportes de la asociación de la artritis reumatoide con la amiloidosis primaria, y se describen como asociaciones casuales. No obstante, se reporta con más frecuencia la asociación del síndrome Sjögren, cuya prevalencia es elevada en la artritis reumatoide, con amiloidosis primaria, lo que nos inclina a pensar que esta relación es algo más que una casualidad.

**Palabras clave:** Síndrome nefrótico. Artritis reumatoide. Amiloidosis primaria. Amiloidosis secundaria. Síndrome de Sjögren.

## INTRODUCCIÓN

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades que tienen en común el depósito tisular, localizado o sistémico, de proteína amiloide. Se clasifican en: amiloidosis primaria (AL: de cadenas ligeras), amiloidosis secundaria (AA: de amiloide A), amiloidosis relacionada con la diálisis (Ab2M:  $\beta_2$ -microglobulina) y amiloidosis hereditarias por mutaciones en genes de ciertas proteínas séricas (transtiretina, apolipoproteína A1 u otras)<sup>1</sup>. La artritis reumatoide (AR) es una poliartritis inflamatoria crónica que afecta especialmente a articulaciones periféricas de forma simétrica. Se acompaña de manifestaciones sistémicas en aproximadamente un 65% de los casos, y la amiloidosis secundaria es la forma más frecuente de afectación renal (10-25%).

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 70 años, remitida a nuestra consulta desde reumatología por proteinuria de 1,3 g en 24 h.

### Correspondencia: Anika Tyszkiewicz

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de Salamanca.

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Paseo de San Vicente, 58-182. 37007 Salamanca.

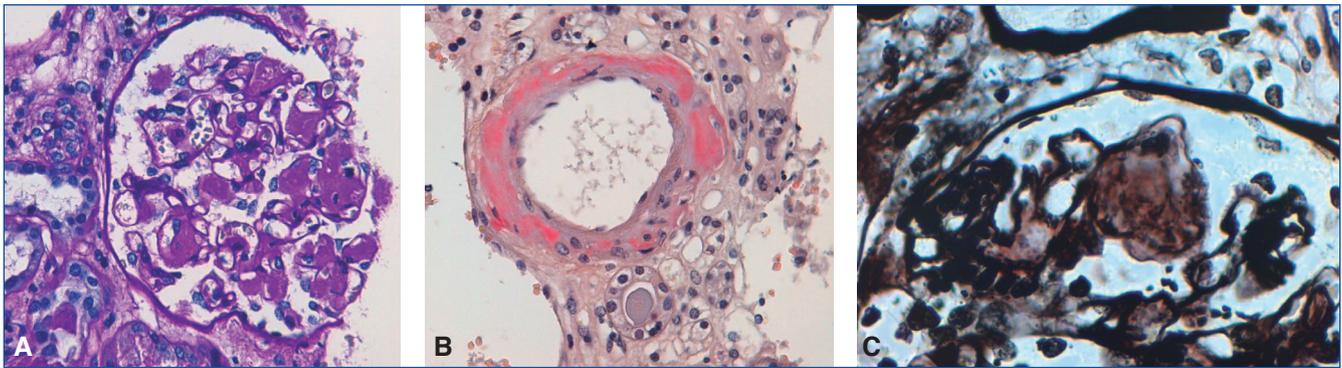
anika.tysz@yahoo.de

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Sus antecedentes personales incluían hipertensión arterial, dislipemia, osteoporosis y AR de 35 años de evolución, que había sido tratada con sales de oro, metotrexato, corticoides y antiinflamatorios. En el momento actual, la paciente estaba en tratamiento con leflunomida (200 mg/24 h) desde hacía 6 años, con aceptable control, felodipino y rosuvastatina. Como única manifestación clínica, la paciente refería edema ocasional en miembros inferiores. La exploración física era normal.

En el control analítico se constató: creatinina, 0,53 mg/dl; urea, 36 mg/dl; proteínas totales, 6 g/dl; albúmina, 3 g/dl; ionograma y perfil hepático normales. Metabolismo lipídico: colesterol, 228 mg/dl y LDL (lipoproteínas de baja densidad), 141 mg/dl. El sistemático de orina mostró proteinuria de 100 mg/dl sin microhematuria. Las determinaciones de inmunoglobulinas, C3, C4, autoinmunidad (ANA [anticuerpos antinucleares], ANCA [anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos]), crioglobulinas y serologías para el VHC (virus de la hepatitis C), el VHB (virus de la hepatitis B), el VIH (virus de la inmunodeficiencia humana) y *Treponema pallidum* fueron negativas. La ecografía renal mostró riñones de tamaño y morfología normales.

Durante el seguimiento, la paciente desarrolló un síndrome nefrótico con proteinuria de 4,8 g en 24 h, descenso de las proteínas totales hasta 5,4 g/dl e hipoalbuminemia de 2,5 g/dl, acompañado de aumento de edema en miembros inferiores, a pesar de que se le prescribió tratamiento con ARA II (antagonistas



**Figura 1. Biopsia renal.**

A) Técnica de PAS: glomérulo con material amorfo y acelular en el mesangio representando los depósitos de amiloide. B) Tinción de rojo Congo, que muestra unos depósitos rojizos compatibles con amiloide en capilar renal. Con luz polarizada se verá un intenso verde manzana. C) Técnica de plata-metenamina: engrosamiento y desflecamiento de las membranas basales de los glomérulos, que producen las típicas imágenes de *spikes*.

ta del receptor de la angiotensina II), que hubo que retirar por hipotensión de la paciente.

Se realizó PAAF (punción aspiración con aguja fina) de grasa abdominal, que fue negativa para amiloide.

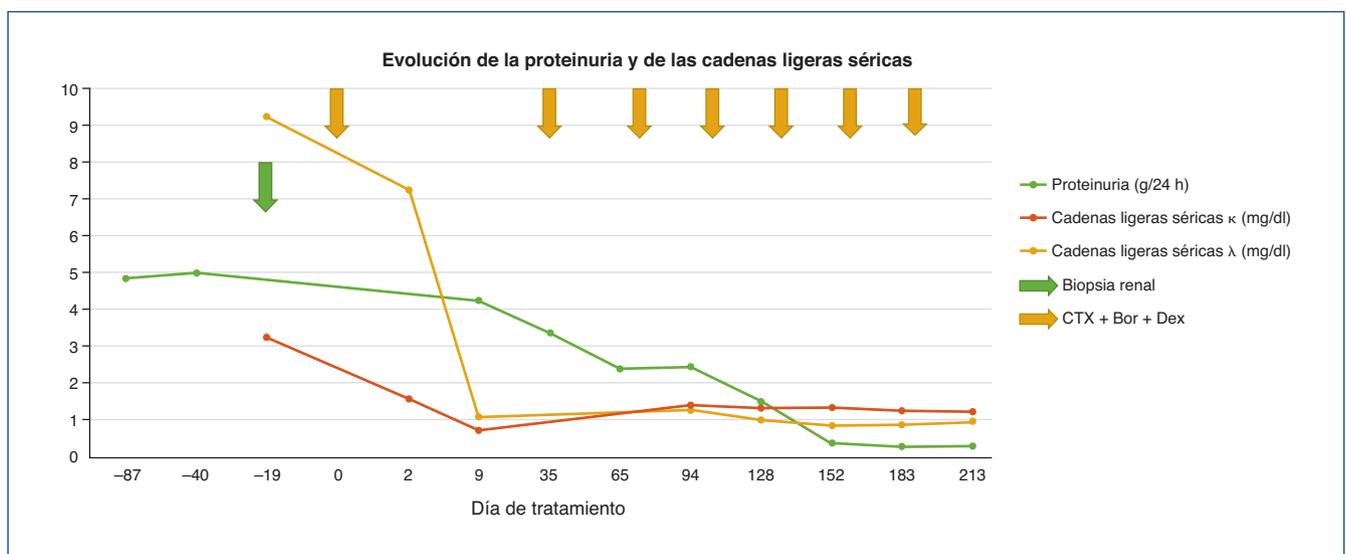
Con el diagnóstico de presunción de síndrome nefrótico secundario a amiloidosis AA por AR de largo tiempo de evolución, se realizó la biopsia renal (fig. 1), que mostró depósitos de amiloide. Pero el resultado posterior de la inmunohistoquímica, negativa para amiloide AA, descartó la amiloidosis secundaria, y la paciente fue diagnosticada de amiloidosis primaria.

Al revisar los estudios, realizados previamente y cuyos resultados no estaban disponibles en el momento de la biopsia renal, se objetivó en el proteinograma sérico un componente monoclonal de cadenas ligeras lambda (9,23 mg/dl), con cadenas ligeras

libres kappa de 3,24 mg/dl. En orina, tanto las cadenas ligeras kappa como la proteína de Bence Jones fueron negativas, con mínima elevación de cadenas ligeras lambda (0,9 mg/dl).

La paciente se remitió a la consulta de hematología, donde se le realizó una biopsia de medula ósea, que mostró un 2% de células plasmáticas patológicas, una resonancia magnética cardíaca, con ligero aumento del volumen extracelular compatible con depósito incipiente de amiloide, y una serie ósea, sin lesiones líticas.

Confirmado el diagnóstico de amiloidosis primaria, se inició tratamiento con ciclofosfamida 450 mg, bortezomib 2 mg y dexametasona 20 mg, con buena respuesta durante el seguimiento, negativización de las cadenas ligeras lambda y reducción de la proteinuria hasta 0,2 g/24 h. Se desestimó el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, dada la edad y la pluripatología de la paciente y la buena respuesta al tratamiento instaurado (fig. 2).



**Figura 2. Evolución de la proteinuria y de las cadenas ligeras.**

Bor: bortezomib; CTX: ciclofosfamida; Dex: dexametasona.

## DISCUSIÓN

La AR es una enfermedad sistémica en la que predomina la afectación articular; cuando esta es grave puede existir afectación de otros órganos. Los efectos directos de la AR sobre el riñón son raros. La afectación renal como consecuencia del tratamiento medicamentoso es mucho más frecuente; así, tanto los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o las sales de oro, como la ciclosporina o los inhibidores del TNF $\alpha$  pueden producir lesión renal como la glomerulonefritis membranosa, la nefritis intersticial o, rara vez, la nefropatía de mínimos cambios. Además, en los pacientes con AR de largo tiempo de evolución no se puede descartar la existencia de AA, aunque hoy en día es relativamente rara, dada la efectividad de los tratamientos actuales en el control de la inflamación. Cuando aparece AA en pacientes con AR, la manifestación clínica más frecuente es la renal (59%), que cursa con proteinuria o deterioro de la función renal<sup>2</sup>. El desarrollo de AA en pacientes con AR ensombrece su pronóstico.

Presentamos el caso de una paciente con síndrome nefrótico y AR que había recibido tratamiento con AINE y sales de oro. Nuestra primera sospecha clínica era que el síndrome nefrótico estuviera en relación con la AR y se tratara de una amiloidosis secundaria. Otras posibilidades diagnósticas de patología glomerular en relación con la AR incluían la glomerulonefritis membranosa, la membranoproliferativa o la vasculitis, o que la afectación renal fuera secundaria a los tratamientos medicamentosos recibidos.

En adultos de entre 15 y 65 años, la causa más frecuente de síndrome nefrótico es la glomerulonefritis membranosa (24%), de mínimos cambios (16%), el lupus (14%), la glomerulonefritis focal y segmentaria (12%), la glomerulonefritis membranoproliferativa (7%), la amiloidosis (6%) y la nefropatía IgA (6%). En mayores de 65 años, como es el caso que nos ocupa, la prevalencia de amiloidosis aumenta al 17%<sup>3</sup>.

Ante la sospecha de amiloidosis, se aconseja la biopsia del tejido afectado, para confirmar la presencia de amiloide; preferiblemente, esta se inicia en el tejido más accesible. La biopsia de grasa subcutánea abdominal es segura, presenta una sensibilidad de entre el 72 y el 95% y se trata de una estrategia diagnóstica inicial razonable. Otra alternativa es la biopsia de tejido rectal. Si ambas resultan negativas, debe llevarse a cabo la biopsia del órgano presuntamente dañado, como en nuestro caso era el riñón<sup>3,4</sup>, si bien también se recomienda realizar detección de inmunoglobulinas monoclonales en suero, y de cadenas ligeras libres en suero y orina para excluir la presencia de AL. Nuestra sospecha de amiloi-

dosis secundaria a AR justifica el hecho de que, ante el resultado de la PAAF de grasa subcutánea negativa, nos planteáramos realizar la biopsia renal de manera precoz sin esperar a tener el resultado del proteinograma, cadenas ligeras libres en sangre/orina y biopsia de médula ósea realizada posteriormente a la vista de los resultados. No obstante creemos que la indicación de la biopsia renal no es discutida, quizás sí lo sea su momento de realización, que estuvo condicionado por nuestra presunción diagnóstica inicial, ya que su sensibilidad en el diagnóstico de AL es superior al de médula ósea, y aportó información diagnóstica y pronóstica que ayudó a planificar mejor la estrategia terapéutica.

En la literatura científica hay varios casos descritos de pacientes con amiloidosis primaria que presentan síndromes de Sjögren, cuya prevalencia es elevada en los pacientes con AR. El síndrome de Sjögren es una enfermedad inflamatoria crónica, que se caracteriza por queratoconjuntivitis y xerostomía, resultado de la destrucción por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas. Su etiología es, en la mayoría de las ocasiones, autoinmune. La amiloidosis primaria se debe considerar en el diagnóstico diferencial de pacientes con síndrome de Sjögren<sup>5-7</sup>.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que los pacientes con amiloidosis primaria pueden presentar artropatía amiloidea, que suele afectar a las articulaciones proximales (hombros, rodillas, muñecas) y a las articulaciones pequeñas de las manos, de forma simétrica, pero sin rigidez matutina; en las pruebas radiológicas se evidencia la conservación o incluso ensanchamiento de los espacios interarticulares<sup>8,9</sup>.

En resumen, hay escasos reportes en los cuales se asocia la AR con la amiloidosis primaria y en la mayoría de las ocasiones se describe como una asociación casual<sup>10</sup>; con más frecuencia aparecen artículos que relacionan el síndrome Sjögren, cuya prevalencia es elevada en los pacientes con AR, con la existencia de amiloidosis primaria, lo que nos inclina a pensar que esta asociación es algo más que una casualidad. Por tanto, no debemos descartar, de inicio, la posibilidad de la existencia de amiloidosis primaria en pacientes con AR, en la que la artropatía amiloidea puede empeorar las manifestaciones clínicas articulares de la AR, y realizar un estudio completo de síndrome nefrótico<sup>11</sup>, independientemente de nuestra presunción diagnóstica inicial.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ballarin Castan JA, Arce Terroba Y, Díaz Encarnación M. Amiloidosis renal y glomerulonefritis fibrilares. En: Arias Rodríguez M, director. Hernando. Nefrología Clínica. Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 511-20.
- Okuda Y, Takasugi K, Oyama T, Onuma M, Oyama H. Amyloidosis in rheumatoid arthritis – clinical study of 124 histologically proven cases. *Ryumachi*. 1994;34:939-46.
- Kelepouris E, Rovin BH. Overview of heavy proteinuria and the nephrotic syndrome. En: Glasscock RJ, Lam AQ, editors. UpToDate; 2016. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-heavy-proteinuria-and-the-nephrotic-syndrome>
- Álvarez-Ruiz SB, García-Río I, Dauden E. Amiloidosis sistémicas. *Actas Dermosifiliogr*. 2005;96:69-82.

5. Cibeira MT. Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento. *Haematologica/edición española*. 2011;96 Extra 1:13-8.
6. Simon BG, Moutsopoulos HM. Primary amyloidosis and sicca syndrome. *Arthritis Rheum*. 1979;22:932-4.
7. Kuczynski A, Evans RJ, Mitchinson MJ. Sicca syndrome due to amyloidosis. *Br Med J*. 1971;2:506.
8. Oliai A, Koff RS. Primary amyloidosis presenting as "sicca complex" and severe intrahepatic cholestasis. *Am J Dig Dis*. 1972;17:1033-6.
9. Rao RR, Yong WC, Wasko MC. Systemic Light Chain Amyloidosis Mimicking Rheumatic Disorders. *Case Rep Med*. 2016;2016:7649510.
10. Gorevic PD. Musculoskeletal manifestations of amyloidosis. En: Lachmann HJ, Romain PL, editors. *UpToDate*; 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/musculoskeletal-manifestations-of-amyloidosis>
11. Ueno T, Sumida K, Hoshino J, Suwabe T, Mise K, Hazue R, et al. AA-negative and Kappa-positive Amyloidosis in a Patient with Rheumatoid Arthritis. *Intern Med*. 2016;55:2491-5.

# Leishmaniasis asociada a síndrome hemofagocítico en el trasplante renal pediátrico

Julia Fijo<sup>1</sup>, Ana Sánchez-Moreno<sup>1</sup>, Carmen Santana<sup>1</sup>, Laura Merino<sup>2</sup>, Olaf Neth<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Nefrología Pediátrica HH. UU. Virgen del Rocío. Sevilla

<sup>2</sup> UGC de Microbiología. HH. UU. Virgen del Rocío. Sevilla

<sup>3</sup> Unidad de Infectología, Reumatología e Inmunodeficiencia Pediátrica. HH. UU. Virgen del Rocío. Sevilla

NefroPlus 2018;10(1):76-80

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

Presentamos un caso de leishmaniasis visceral con un síndrome hemofagocítico asociado en un niño trasplantado renal, cuyo diagnóstico fue difícil dada la coincidencia con elevación marcada de la proteína C reactiva-virus de Epstein-Barr. A pesar de su sintomatología, su estado general era bueno y estable, por lo que se decidió no tratar su síndrome hemofagocítico e iniciar tratamiento con anfotericina B liposomal intravenosa. Ante la no respuesta a dicho tratamiento se asoció miltefosina, con mejoría de la sintomatología hasta su curación, sin efectos secundarios ni afectación de la función del injerto renal.

Se pretende llamar la atención sobre este cuadro infeccioso cada vez más frecuente y que se extiende a distintos países por múltiples factores. Además, tiene la particularidad de ser un paciente pediátrico trasplantado renal con mala respuesta al tratamiento inicial, lo que nos supuso muchas dudas dado que este no tiene un protocolo único establecido, ni en la medicación utilizada, ni en la dosificación ni en el tiempo de tratamiento.

**Palabras clave:** Leishmaniasis visceral. Linfohistiocitosis hemofagocítica. Trasplante renal pediátrico. Inmunosuprimido.

## INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis visceral (LV) es una zoonosis endémica en los 5 continentes. Está causada por protozoos del género *Leishmania*, y se transmite por la picadura de flebotomos hembras infectados.

Se asocia a situaciones de pobreza, con alto índice de malnutrición y debilidad del sistema inmunitario, así como a factores ambientales como la deforestación, la construcción de presas, los sistemas de riego y la urbanización. La Organización Mundial de la Salud<sup>1</sup> estima que cada año se producen entre 700.000 y 1 millón de nuevos casos y entre 20.000 y 30.000 defunciones, a pesar de que solo una pequeña parte de las personas infectadas desarrolla la enfermedad.

Actualmente hay un aumento en todo el mundo de condiciones que favorecen su desarrollo, entre otras, la gran migración y el

desplazamiento de personas no inmunizadas, la deforestación y el cambio climático. Esto, a pesar de los programas de eliminación de la enfermedad en los países con mayor número de casos, probablemente influye en su incremento en zonas no tan habituales y en una población inmunodeprimida, como son los receptores de un trasplante de órgano sólido.

El tratamiento óptimo en estos pacientes aún no está definido, y menos aún en pacientes pediátricos.

Presentamos un caso de LV en un niño trasplantado renal, que planteó serias dudas en el diagnóstico diferencial con un síndrome asociado poco frecuente, la linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH), cuyo tratamiento es muy diferente. Tratado inicialmente con anfotericina B liposomal, medicación que sustituyó a los antimoniales tras su aprobación por la Food and Drug Administration en 1997 para el tratamiento de la LV<sup>2</sup>, asociamos miltefosina a dicho tratamiento, con buena evolución a pesar de una recaída posterior.

## CASO CLÍNICO

Niño de 6 años de edad, trasplantado renal de donante vivo emparentado 2,5 años antes, tras 4 meses en hemodiálisis por estar afectado de insuficiencia renal terminal secundaria a tubulopatía (hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis familiar por mutación del gen de la claudina 19).

### Correspondencia: Julia Fijo

Unidad de Nefrología Pediátrica.

Hospital Infantil.

HH. UU. Virgen del Rocío.

Avenida Manuel Siurot, s/n. 41013 Sevilla.

mj.fijo.sspa@juntadeandalucia.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Realizaba tratamiento inmunosupresor con tacrolimus, micofenolato mofetilo (MMF) y prednisona a dosis mínimas (5 mg en días alternos), tras tratamiento de inducción con 2 dosis de basiliximab.

La evolución postrasplante había sido muy buena, con función renal normal del injerto. Destacaba:

- Un ingreso a los 4 meses del trasplante por cuadro neumónico adquirido en la comunidad, con resolución total tras antibioterapia.
- Positivización a los 6 meses del trasplante, con leve sintomatología digestiva, de PCR-CMV y virus BK en plasma y orina, que se negativizaron tras 3 semanas de tratamiento con valganciclovir oral y disminución transitoria de la inmunosupresión.

Ingresó en nuestro centro procedente de otro hospital, por fiebre de 9 días de evolución (hasta 40 °C) y pancitopenia, motivo por el que le habían disminuido la dosis de MMF.

A la exploración tenía un buen estado general, aunque destacaba una notable palidez mucocutánea, sin adenopatías, exantemas ni otras lesiones.

La auscultación pulmonar era normal, con corazón rítmico, sin soplos y taquicardia de 110 lpm, aproximadamente. El abdomen era blando y depresible, sin masas ni visceromegalias al inicio, comenzando a palpase esplenomegalia a los 4-5 días del ingreso, con un máximo de 4 cm del reborde costal.

Analíticamente destacaba:

- Pancitopenia: hemoglobina (Hb), 5,8 g/dl; leucocitos, 1.890/μl (44% PMN), 57.000 plaquetas/μl. Sin presencia de blastos en sangre periférica.
- Función renal con ligero aumento de la creatinina sobre sus valores previos: de 0,6 a 0,87 mg/dl, con niveles plasmáticos de tacrolimus en rango terapéutico habitual.
- Proteína C reactiva (PCR) de 80,6 mg/l.
- Enzimología hepática y colesterol, normales; triglicéridos, 394 mg/dl; anticuerpos antinucleares y anticitoplasmáticos, negativos.
- Estudio de coagulación, normal; fibrinógeno, 160 mg/dl.
- Metabolismo del hierro: sideremia, 18,4 μg/dl; IST, 6%; transferrina, 229 mg/dl; ferritina, 2.356 μg/l (sin haber recibido transfusiones).
- PCR citomegalovirus (CMV), negativa; PCR virus Epstein-Barr (VEB), 162.192 copias/ml.
- Hemocultivos y urocultivos, negativos.
- Virus influenza A y B en aspirado nasofaríngeo, negativos.
- Radiografía anteroposterior de tórax, sin alteraciones.
- Ecografía abdominal: injerto renal sin anormalidades; esplenomegalia homogénea.
- Tomografía con contraste intravenoso (i.v.) de abdomen, cuello y tórax, sin adenopatías con significación radiológica. Injerto renal en fosa ilíaca derecha, con adecuada diferenciación corticomedular, sin lesiones focales, con pelvis ligera-

mente ectásica. Hepatoesplenomegalia, con probable edema periportal adyacente a la bifurcación portal.

- Estudio de punción-aspirado de médula ósea, pancitopenia. Celularidad medular conservada con moderada dishemopoiesis inespecífica y discretos signos de reactividad. Algunas imágenes de hemofagocitosis.
- Microbiología/serología de virus: negativa para *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetii*, herpes virus 6, parvovirus y virus de la inmunodeficiencia humana. IgG positiva para CMV y VEB, y positiva a *Leishmania* en un título de 1/128, con IgM negativa.

### Evolución y tratamiento

En los primeros días de ingreso se diagnostica de infección por VEB, dado el alto valor de la PCR, disminuyéndose aún más la inmunosupresión (se suspende el MMF y se disminuye la dosis de tacrolimus para niveles plasmáticos en torno a 3-4 ng/ml). Tras una dosis de rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> i.v.) desciende rápidamente dicha PCR, así como las inmunoglobulinas del paciente, y desaparecen los linfocitos B-CD19+.

A pesar de ello, la sintomatología del niño persiste, con picos de fiebre de 40° axilar, difícil de controlar con antitérmicos, escalofríos, anemia y plaquetopenia marcadas (requirió 2 transfusiones de concentrado de hematíes y 4 de plaquetas), y, en ocasiones, aparición de máculas hiperémicas (fig. 1) relacionadas con el pico febril, que desaparecían al descender la temperatura. En un nuevo estudio de médula ósea se positiviza la PCR a leishmanias, y también lo hizo en sangre; BAAR (bacilos ácido alcohol resistentes), negativos.



**Figura 1. Lesiones maculares que aparecieron en la evolución.**

Se constata un aumento de ferritina de hasta 5.597 µg/l (ya tras las transfusiones).

Al estudiar inmunodeficiencias destacan, además de leucopenia, anemia y trombocitopenia: niveles elevados de CD25 soluble (12,74 ng/ml; valores normales 0-7,5), valores elevados de C1q y C5 (normales los C3 y C4) y niveles disminuidos de IgA, con IgG e IgM normales. En el estudio de subpoblaciones linfocitarias hay ausencia de células B CD19 (secundario a tratamiento con rituximab), con escaso número de células *natural killer* (NK) (< 1%), número normal de células T (CD4 y CD8) y expresión de perforinas positiva.

Diagnosticado de LV, sin poder descartar un síndrome hemofagocítico asociado, se inició tratamiento con anfotericina B liposomal<sup>3,4</sup> i.v. a 3 mg/kg/día y 1 dosis de 500 mg/kg de inmunoglobulinas inespecíficas.

Tras 10 dosis de anfotericina y 1 dosis acumulativa de 30 mg/kg, no se apreció mejoría clínica ni analítica, persistiendo PCR positiva a leishmanias en plasma y médula ósea. Se asoció al tratamiento paromomicina oral, a la espera de conseguir miltefosina oral, dada la no disponibilidad de paromomicina parenteral en nuestro hospital, y se espació la anfotericina B a dosis semanales<sup>5-7</sup>. A la semana, sin ninguna mejoría con la paromomicina, se inició tratamiento con miltefosina (2 mg/kg/día), que recibió durante 4 semanas, que se asoció a la anfotericina, ahora se-

manal, hasta completar una dosis acumulativa total de 50 mg/kg (7 dosis semanales, 17 dosis en total).

La fiebre desapareció al mes del inicio del tratamiento con anfotericina i.v. y a los 15 días del inicio de la miltefosina, y la primera PCR negativa se obtuvo 10 días después (fig. 2).

La función del injerto permaneció estable, con ligero ascenso de la creatinina plasmática durante el cuadro clínico y tras las dosis de anfotericina B, que al finalizar y suspender dicho tratamiento fue de 0,8 mg/dl. No se dejó la profilaxis, para evitar posibles recaídas de leishmaniasis.

El niño reingresó 1,5 meses después por nueva positividad de la PCR a leishmanias en control ambulatorio, coincidiendo con moderada leucopenia (3.670 leucocitos/µl), ascenso de la velocidad de sedimentación globular y anorexia.

Se reinició tratamiento con anfotericina B liposomal a dosis algo más elevada, 4 mg/kg/día, durante 5 días consecutivos, seguidas de 2 dosis semanales, y se negativizó la PCR en sangre periférica a la semana de tratamiento, que ha persistido negativa hasta la actualidad.

A las 6 semanas se detectó nuevamente anemia grave con descenso de la Hb hasta 5,5 g/dl, que requirió varias transfusiones de concentrado de hematíes y tratamiento con eritropoyetina.

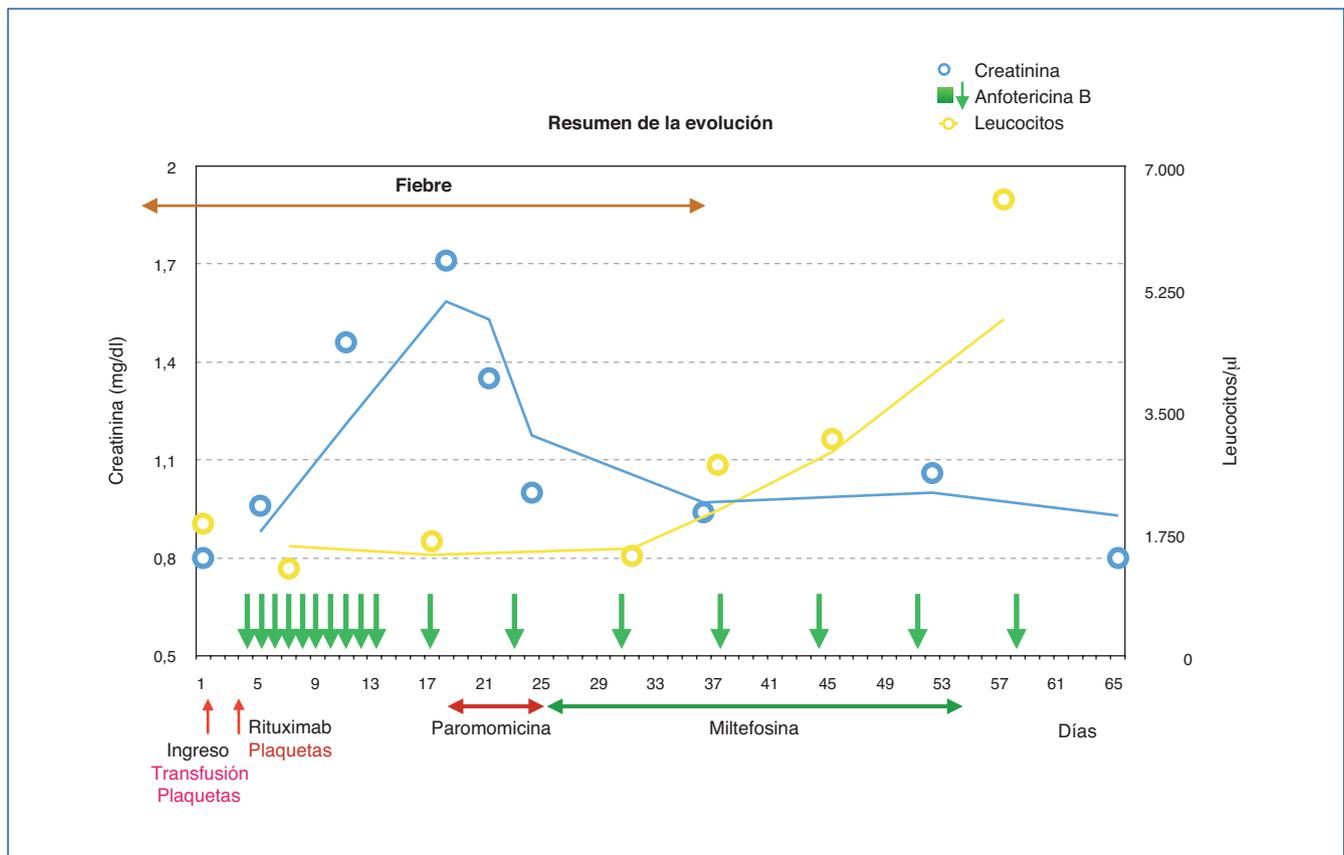


Figura 2. Resumen de la evolución y tratamiento.

En este caso, las PCR a CMV, VEB, BK y leishmania eran negativas, y se comprobó una positivización del parvovirus B19, que desapareció tras la disminución temporal de la inmunosupresión.

Actualmente, tras 2 años de la finalización del segundo ciclo de tratamiento, el paciente sigue libre de infección, asintomático y con injerto normofuncionante y estable.

## DISCUSIÓN

Aunque nuestro centro atiende a una zona teóricamente endémica de leishmaniasis, la cuenca del Mediterráneo, desde que se inició el programa de trasplante, tras 309 trasplantes realizados, es el primer caso de LV en uno de estos pacientes.

En la bibliografía se encuentran trabajos en los que se recogen la asociación LV/HLH, pero son escasos en pacientes pediátricos<sup>8</sup> y no se encuentra en niños inmunosuprimidos como el que presentamos.

Su cuadro clínico, fundamentalmente fiebre elevada, con pancitopenia y esplenomegalia, está descrito entre los síntomas habituales de la LV, aunque son síntomas, por otro lado, que pueden estar presentes en otras infecciones oportunistas en pacientes inmunocomprometidos o —como fue nuestro caso— pueden hacer sospechar un posible cuadro linfoproliferativo al unirse con una positividad elevada de la PCR al VEB.

El síndrome hemofagocítico reactivo, o HLH secundaria<sup>8</sup>, es un síndrome que se caracteriza por una activación anormal del sistema inmunitario después de una estimulación excesiva de las células NK y los linfocitos T CD8, que produce daño celular y proliferación y activación de macrófagos benignos con hemofagocitosis en el sistema reticuloendotelial. Se inicia, típicamente, por una infección, tanto en individuos predispuestos genéticamente como en casos esporádicos, y las infecciones más frecuentes que lo desencadenan son las virales y, dentro de ellas, la causada por el VEB, aunque también se puede asociar a CMV, parvovirus, virus herpes, etc. A veces, aunque menos frecuentemente, el factor desencadenante pueden ser infecciones bacterianas (*Brucella*, tuberculosis, etc.) o parasitarias (entre ellas, la leishmaniasis). Fundamentalmente, es un síndrome pediátrico, aunque puede encontrarse a cualquier edad. Al inicio se presenta como una enfermedad febril, que puede afectar a distintos órganos mimificando un proceso infeccioso. Su diagnóstico debe cumplir, en un contexto clínico adecuado, al menos 5 de estos 8 criterios<sup>3,4</sup>: 1) fiebre  $\geq 38,5$  °C; 2) esplenomegalia; 3) citopenias, con al menos 2 de los siguientes valores: Hb  $< 9$  g/dl, plaquetas  $< 100.000/\mu\text{l}$ , recuento absoluto de neutrófilos  $< 1.000/\mu\text{l}$ ; 4) ferritina  $\geq 500$  ng/dl; 5) triglicéridos en ayunas  $> 265$  mg/dl y/o fibrinógeno  $< 150$  mg/dl; 6) hemofagocitos en médula ósea, bazo, ganglios linfáticos o hígado sin neoplasia maligna; 7) disminución o ausencia de actividad de células NK, y 8) aumento del CD25 soluble 2 desviaciones estándar por encima de los límites del laboratorio ajustados para la edad. No obstante, dada la alta mortalidad de este síndrome en ausencia de un tratamiento apropiado, no siempre se requieren todos ellos para iniciarlo. Nuestro paciente cumplía 6 de estos criterios.

Inicialmente se consideró su posible asociación al VEB pero, al no mejorar el cuadro con la desaparición de dicho virus y obtener la positividad a leishmaniasis, se siguió considerando dicho diagnóstico secundario, en este caso, al parásito.

El tratamiento de la HLH primaria es la quimioterapia; el protocolo más utilizado incluye ciclosporina, etopósido y dexametasona<sup>5</sup>. En la forma secundaria, si el paciente no está gravemente enfermo (no tiene deterioro cardiovascular, pulmonar, renal, hepático ni neurológico), el tratamiento se fundamenta en la identificación y el tratamiento de la enfermedad subyacente, y puede ser posible evitar la quimioterapia, aunque esto es la excepción más que la regla<sup>4,6</sup>.

En nuestro paciente, su situación clínica estable y con un aceptable estado general, a pesar de sus datos clínicos descritos, nos decidió a no iniciar tratamiento específico del síndrome hemofagocítico y tratar solo la leishmania.

Se inició el tratamiento, como recomiendan otros artículos y guías<sup>7,9-11</sup>, con anfotericina B liposomal diaria. Estos indican una dosis acumulativa total de 40 mg/kg. En nuestro caso, tras alcanzar una dosis de 30 mg/kg y continuar el niño con la misma sintomatología, sin apreciar mejoría clínica ni analítica, se decidió asociar miltefosina, con una buena respuesta a los 15 días del inicio del tratamiento combinado. Hay escasos trabajos en la bibliografía<sup>12</sup> de la utilización conjunta de ambos tratamientos en adultos, alguno con el resultado final de fallecimiento del paciente, precisamente por un cuadro de HLH<sup>13</sup>, pero no hemos encontrado ninguno en niños. En nuestro paciente pediátrico, la evolución fue muy buena, la enfermedad desapareció y se mantuvo una buena función del injerto tras un moderado ascenso temporal de la creatinina durante el tratamiento.

Como se ha descrito en otros trabajos, las recaídas son frecuentes, como sucedió en nuestro caso, pero no hay acuerdo en el uso ni indicaciones de profilaxis<sup>7</sup>. La respuesta en nuestro paciente a un nuevo ciclo, esta vez corto y sin miltefosina, de anfotericina B liposomal fue excelente.

No hubo ningún tipo de mejoría al asociar al tratamiento la paromomicina oral, lo que consideramos que se debe a la no absorción de dicho medicamento por esa vía de administración, por lo que, de esta manera, no resulta útil para este tipo de infección.

Esperamos que nuestra experiencia pueda ayudar en el tratamiento de otros pacientes que, como en este caso, tardan en responder. No hemos encontrado en la bibliografía un tiempo estimado de respuesta, qué hacer si cumple criterios de síndrome hemofagocítico y qué perfil de seguridad se puede esperar con un tratamiento combinado de anfotericina B liposomal-miltefosina.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Leishmaniasis. 2018. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs375/es/>
2. Meyerhoff AUS. Food and Drug Administration approval of AmBisome (liposomal amphotericin B) for treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis*. 1999;28:42-8; discussion 49-51.
3. Zhang L, Zhou J, Sokol L. Hereditary and Acquired Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Cancer Control*. 2014;21:301-12.
4. McClain KL, Eckstein O. Clinical features and diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis. En: Newburger P, Rosmarin AG. UpToDate; 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-features-and-diagnosis-of-hemophagocytic-lymphohistiocytosis/print>
5. Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children: pathogenesis and treatment. *Front Pediatr*. 2016;4:47.
6. Nieto JF, Gómez SM, Moncada DC, Serna LM, Hidrón AI. Tratamiento exitoso de linfohistiocitosis hemofagocítica y coagulación intravascular diseminada secundaria a histoplasmosis en un paciente con HIV/sida. *Biomédica*. 2016;36 Supl 1:9-14.
7. Griensven JV, Carrillo E, López-Vélez R, Lynen L, Moreno J. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:286-99.
8. Blázquez-Gamero D, Domínguez-Pinilla N, Chicharro C, Negreira S, Galán P, Pérez-Gorricho B, et al; Madrid Leishmaniasis Study Group. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in children with visceral leishmaniasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:667-9.
9. Bouchekoua M, Trabelsi S, Ben Abdallah T, Khaled S. Visceral leishmaniasis after kidney transplantation: Report of a new case and a review of the literature. *Transplant Rev (Orlando)*. 2014;28:32-5.
10. Panel on Opportunistic Infections in HIV-infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; 2013. Disponible en: [https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)
11. World Health Organization. Control of the leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis. Geneva, 22-26 March 2010. Geneva: WHO; 2010.
12. Mahajan R, Das P, Isaakidis P, Sunyoto T, Sagili KD, Lima MA, et al. Combination Treatment for Visceral Leishmaniasis Patients Coinfected with Human Immunodeficiency Virus in India. *Clin Infect Dis* 2015;61:1255-62.
13. Pérez-Jacoiste Asín MA, Carrasco-Antón N, Fernández-Ruiz M, San Juan R, Alonso-Moralejo R, González E, et al. Experience with miltefosine for persistent or relapsing visceral leishmaniasis in solid organ transplant recipients: a case series from Spain. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:e12623.

# Lupus eritematoso sistémico y síndrome nefrótico: una histología inesperada

Amaia Begoña Osorio Montes<sup>1</sup>, Elena Olivar Pérez<sup>1</sup>, Oihana Larrañaga Zabaleta<sup>1</sup>, Teresa Visus Fernández del Manzano<sup>1</sup>, Marta Rezola Bajineta<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. OSI Goierri-Alto Urola. Hospital de Zumarraga. Zumarraga, Gipuzkoa

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. OSI Donostialdea. Hospital Donostia. Donostia, Gipuzkoa

NefroPlus 2018;10(1):81-84

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

La amiloidosis AA es una complicación ampliamente descrita de enfermedades sistémicas crónicas inflamatorias, como la artritis reumatoide; sin embargo, su asociación con el lupus eritematoso sistémico es menos frecuente en la literatura. Además, los casos descritos presentan una gran variabilidad clínica en cuanto al momento y la forma de presentación. Se describe el caso de una paciente con lupus eritematoso sistémico con afectación articular y microhematuria, que desarrolla un síndrome nefrótico completo. En la biopsia se identifica depósito amiloide AA. No se identifican otras posibles causas de amiloidosis en nuestra paciente.

**Palabras clave:** Lupus eritematoso sistémico. Síndrome nefrótico. Nefropatía no lúpica. Amiloidosis amiloide (AA). Biopsia renal.

## INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de una mujer de 76 años, diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES) que debuta con síndrome nefrótico completo. En la biopsia renal se objetiva depósito abundante de amiloide AA sin otra afectación renal del lupus. Dada la escasa bibliografía sobre esta asociación, con este caso se quiere enfatizar que en los pacientes con LES la proteinuria nefrótica se puede deber a nefropatías no lúpicas.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 76 años. Entre los antecedentes personales cabe destacar los siguientes factores de riesgo cardiovascular: 1) hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, con buen control; 2) diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada en 2007 por su médico de atención primaria, sin retinopatía diabética, pero con microalbuminuria positiva desde 2008, momento en el que se intenta iniciar tratamiento con antidiabéticos orales (previamente la paciente se había negado a cualquier tratamiento farmacológico y no había cumplido las recomendaciones higienodietéticas); en tratamiento con insulina, por mal control

glucémico, en 2015; mala adherencia al tratamiento y nulo cumplimiento de la dieta recomendada, con dificultad añadida para el control glucémico por el tratamiento corticoide concurrente; 3) hipercolesterolemia en tratamiento con estatina; 4) obesidad. Asimismo está en seguimiento por neurología (desde agosto de 2016) por deterioro cognitivo de causa no filiada, con alteración inespecífica del comportamiento. Se realizó resonancia cerebral, en la que se aprecia leve atrofia corticosubcortical difusa sin atrofia significativa de la región temporal medial/hipocampal y con carga vascular crónica grado III. Sin otra patología de base asociada. Sin antecedentes familiares de interés.

Diagnosticada en agosto de 2014 (desde entonces en seguimiento en consulta de reumatología) de LES durante el estudio de poliartalgias, que asociaba astenia, hiporexia y febrícula de duración indeterminada, dada la difícil anamnesis por las características psicosociales de la paciente. También presentaba Raynaud en 2 fases en manos. Sin aftas orales. Sin alopecia ni otra clínica dermatológica. Sin síntomas respiratorios ni digestivos.

Diagnóstico de LES por clínica y analítica compatibles, según los criterios del SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) y el ACR (American College of Rheumatology).

Al diagnóstico destaca (tabla 1):

- Analítica en plasma: creatinina, 0,75 mg/dl; con un filtrado glomerular estimado (FGe) por MDRD4, 76 ml/min; factor reumatoide y velocidad de sedimentación globular normales (10,9 UI/ml y 41 mm/h, respectivamente); elevación de proteína C reactiva (64 mg/l); anemia normocítica hipocrómica,

**Correspondencia:** Amaia Begoña Osorio Montes

Servicio de Nefrología.

Hospital de Zumarraga.

Barrio Argixao, S/N. 20700 Zumarraga.

amaiabegona.osorionmontes@osakidetza.eus

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

Tabla 1. Evolución de parámetros analíticos e inmunológicos

Parámetros analíticos	Al diagnóstico de LES (agosto de 2014)	1.ª consulta de nefrología (octubre de 2014)	Ingreso por biopsia renal (noviembre de 2015)	Última consulta (marzo de 2017)
Creatinina plasmática (mg/dl)	0,75	0,74	1,98	2,17
FGe MDRD4	76	77	25	22
PCR (mg/l)	64,3	< 1	4,81	2,2
Albuminemia (g/l)	–	39,50	28,6	30,9
Hemoglobina (g/dl)	9,2	11	12,6	10,8
Leucocitos × 10 <sup>3</sup>	8,53	11,37	9,87	9,7
Plaquetas × 10 <sup>3</sup>	537	298	447	229
HbA1C (%)	–	–	7,4	7,7
Proteinuria (g/24 h)	–	–	7,287	6,764
Prot/Cr orina (mg/g)	Negativo	Negativo	11,44	10,02
Hematuria (eritrocitos/μl)	7	32	10	9

Parámetros inmunológicos	Al diagnóstico de LES (agosto de 2014)	Ingreso por biopsia renal (noviembre de 2015)	Última consulta (marzo de 2017)
Título ANA	1/1.280	1/2.560	1/640
ENA	Positivo	Positivo	Negativo
Anticardiolipina IgG			0,5
Ac-ADN título (U/ml)	13	8,6	4,6
C3 (g/l)	0,88	1,28	1,06
C4 (g/l)	0,08	0,16	0,12

ANA: anticuerpos antinucleares; ENA: antígenos extraíbles del núcleo (*extractable nuclear antigens*); FGe: filtrado glomerular estimado; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IgG: inmunoglobulinas G; LES: lupus eritematoso sistémico; PCR: proteína C reactiva; Prot/Cr: cociente proteinuria creatinuria en orina.

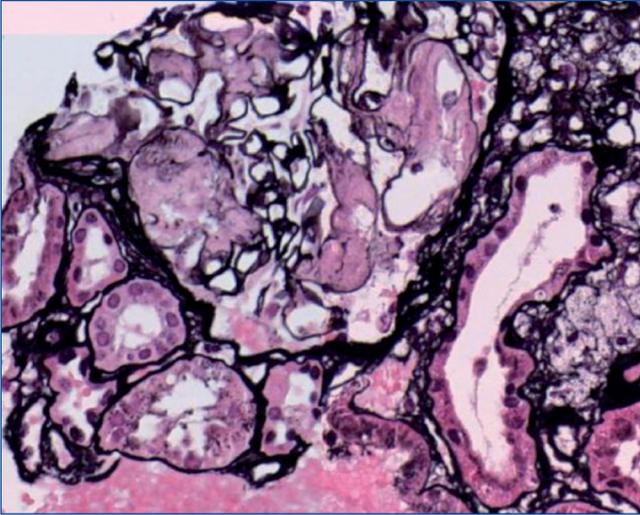
con estudio de hemólisis negativo; leucocitos normales en número total, y fórmula y plaquetas normales. Proteinograma sin componente monoclonal.

- Orina: proteínas en tira reactiva, negativas; 4 hematíes/campo.
- Estudio inmunológico: antinucleares, positivos a título alto; ENA (*extractable nuclear antigens*), positivos; antihistonas, positivos; complementos C3 y C4, descendidos; ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo), positivos, sin especificidad, y anticuerpos antimembrana basal glomerular, negativos; anticardiolipina y anticoagulante lúpico, inicialmente negativos; crioglobulinas, negativas; serologías de hepatitis B y C, negativas.

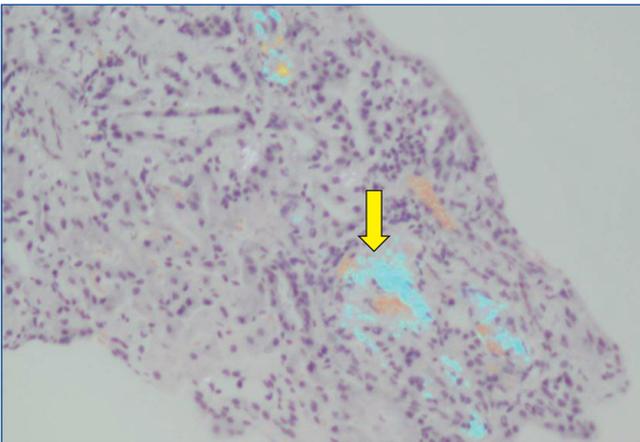
Dado el diagnóstico de LES, se instaura tratamiento con prednisona vía oral. Presenta contraindicación por parte de oftalmología para el tratamiento con antipalúdicos, por atrofia macular.

Posteriormente se asocia metotrexato intravenoso, con mejoría de la sintomatología articular y general.

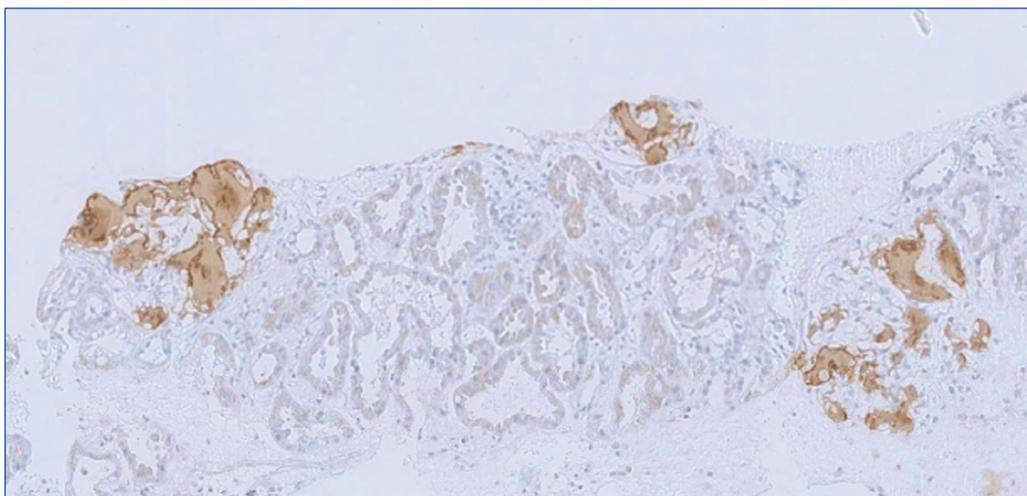
Se remite a la consulta de nefrología en octubre de 2014 por microhematuria. Se realiza estudio completo, pero no se halla otra patología médica ni urológica asociada. Durante el curso evolutivo posterior ha presentado sedimentos no activos. Serológicamente presenta en todo momento anticuerpos antinucleares (ANA) positivos a título alto (patrón homogéneo) con ENA positivos (ver título de anticuerpos en la tabla 1); el resto, negativos. En el momento del diagnóstico, los complementos (C3 y C4) se encontraban descendidos, y se normalizaron posteriormente. Los valores séricos de amiloide AA en la paciente estaban elevados (7,6 mg/l; límite superior de la normalidad en nuestro laboratorio, 5 mg/l).



**Figura 1. Marcado depósito de material amorfo a nivel glomerular sugestivo de amiloide. Técnica de plata metenamina (40x).**



**Figura 2. La tinción de rojo Congo muestra birrefringencia verde manzana a niveles glomerular y arterial (20x).**



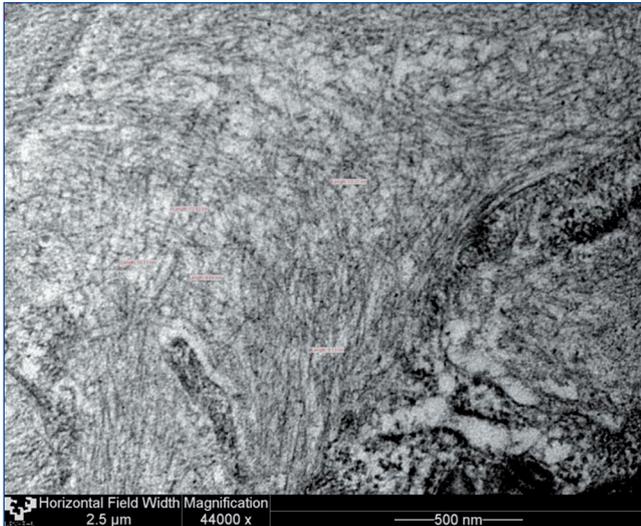
**Figura 3. El depósito muestra positividad para amiloide A (4x).**

En noviembre de 2015 ingresa en nuestro hospital por síndrome nefrótico (clínico y analítico) y deterioro de la función renal, y en este momento se intensificó el tratamiento corticoide (1 mg/kg/día de metilprednisolona intravenosa).

Se plantea la realización de biopsia de grasa subcutánea para descartar depósito amiloide, pero se prioriza la realización de biopsia renal, dado el contexto clínico, y se plantea el diagnóstico diferencial de presunción de nefropatía lúpica membranosa (tipo V) frente a otras nefropatías. Sin embargo, en el estudio anatomopatológico a niveles glomerular y arterial se evidencia depósito de amiloide, débilmente PAS (ácido peryódico de Schiff) positivo, negativo para plata metenamina (fig. 1) y positivo para rojo Congo (fig. 2), con birrefringencia a verde manzana con luz polarizada. El estudio inmunohistoquímico muestra positividad para amiloide A (fig. 3). No se observan imágenes que puedan justificar afectación lúpica renal asociada. En el estudio de microscopía electrónica (fig. 4) destaca la presencia de fibrillas dispuestas de forma aleatoria y con unas medidas comprendidas entre los 9-12 nm de diámetro. No se observan depósitos electrodensos. El estudio de inmunofluorescencia es negativo.

El estudio de amiloidosis se completa con resonancia magnética cardíaca, que descarta depósito de amiloide a este nivel. Asimismo, se realiza electromiograma, en el que se objetivan medidas compatibles con síndrome del túnel carpiano bilateral leve-moderado, aunque asintomático.

El metotrexato se suspende tras el alta de hospitalización, y, en este momento, la paciente presenta una función renal deteriorada respecto a la basal, con creatinina en plasma de 1,94 mg/dl (FGe MDRD4, 25 ml/min). Durante la evolución posterior en consultas se intenta un descenso de corticoides (prednisona vía oral), con ciertas dificultades por la reactivación de la clínica articular. Se decide asociar azatioprina a dosis de 100 mg/día.



**Figura 4. Imagen de microscopía electrónica. Fibrillas de orientación aleatoria con un diámetro de 9-12 nm.**

## DISCUSIÓN

La amiloidosis renal AA secundaria al LES es una entidad descrita en pocos casos en la bibliografía. El amiloide AA es una lipoproteína sérica; se trata de un reactante de fase aguda que se agrega en sangre a otros componentes formando fibrillas amiloideas, que se depositan en los tejidos y pueden interrumpir la estructura y la función normales.

Los pacientes diagnosticados de LES pueden presentar en la biopsia renal afectación renal no lúpica, que sin embargo puede estar asociada con la enfermedad de base. El hallazgo de nefropatía no lúpica puede presentarse de manera exclusiva o coexistente con nefritis lúpicas per se. En la serie de casos de nefritis no lúpicas en pacientes con LES recogida por el Renal Pathology Laboratory del The Methodist Hospital en Houston, publicada en *Human Pathology* en el año 2001, de sus 13 es-

pecímenes de biopsia renal de pacientes con LES pero sin nefropatía lúpica, tan solo 1 presentaba amiloidosis; sin embargo, en este estudio aseguran que la afectación renal no lúpica más frecuente de estos pacientes es la amiloidosis, según lo revisado en la bibliografía publicada hasta ese momento. En este mismo artículo mencionan que, según su revisión, las nefropatías no lúpicas en pacientes con LES se pueden presentar sin relación con la actividad serológica o clínica del lupus.

Por lo que hemos podido observar en los casos que hemos revisado (publicados hasta marzo de 2017 en inglés, castellano y/o portugués), existe una gran variabilidad clínica, tanto en cuanto al grado de actividad del lupus sistémico en el momento del diagnóstico de la biopsia como en la patología intercurrente. En general, los casos de amiloidosis AA secundaria a LES se presentan con síndrome nefrótico completo y con o sin deterioro de la función renal. La amiloidosis AA es una complicación relativamente frecuente de otras enfermedades inflamatorias (como la artritis reumatoide) o infecciosas crónicas, en las que el amiloide sérico AA suele estar más elevado que en los paciente con LES. Se ha descrito que, en algunos casos de LES y amiloidosis renal AA, existe una enfermedad inflamatoria no diagnosticada. En nuestra paciente, se consideró que se han descartado razonablemente otras causas de amiloidosis secundaria.

## CONCLUSIÓN

Se describe el caso de una paciente con LES y síndrome nefrótico, con biopsia renal con depósito de amiloide AA, en la que se han descartado otras posibles causas de amiloidosis secundaria. Con la exposición de este caso clínico inusual, queremos remarcar la posibilidad del diagnóstico por biopsia de nefropatías no lúpicas en pacientes afectados de LES con datos clínicos de afectación renal.

## Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Al-Hoqail I, Naddaf H, Al-Rikabi A, Al-Arfaj H, Al-Arfaj A. Systemic lupus erythematosus and amyloidosis. *Clin Rheumat*. 1997;16:422-4.
- Baranowska-Daca E, Choi YJ, Barrios R, Nassar G, Suki WN, Truong LD. Nonlupus nephritides in patients with systemic lupus erythematosus: a comprehensive clinicopathologic study and review of the literature. *Hum Pathol*. 2001;32:1125-35.
- Ellington KT, Truong L, Olivero JJ. Renal biopsy case. Renal amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Kidney Dis*. 1993;21:676-8.
- Fernández Alonso J, Ramos M, Castilla J, Silva A, Wichmann I, Torres M, et al. Amiloidosis renal y lupus eritematoso sistémico sin nefropatía lúpica. *Nefrología*. 1986;6:113-6.
- Hebert LA, Sharma HM, Sedmak DD, Bay WH. Unexpected renal biopsy findings in a febrile systemic lupus erythematosus patient with worsening renal function and heavy proteinuria. *Am J Kidney Dis*. 1989;13:504-7.
- Huston DP, McAdam KP, Balow JE, Bass R, DeLellis RA. Amyloidosis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1981;70:320-3.
- Lachmann HJ, Goodman HJB, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356:2361-71.
- Monteiro P, Abrey P, Salvador MJ, Malcata A. Amiloidose secundária e lúpus eritematoso sistémico. Caso clínico. *Acta Reumatol Port*. 2009;34:400-4.
- Orellana C, Collado A, Hernández MV, Font J, Del Olmo JA, Muñoz-Gómez J. Case report. When does amyloidosis complicate systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 1995;4:415-7.
- Queffoulou G, Berenbaum F, Michel C, Mougnot B, Mignon F. AA amyloidosis in systemic lupus erythematosus: an unusual complication. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:1846-8.
- Ridley MG, Maddison PJ, Tribe CR. Amyloidosis and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1984;43:649-50.

# Hidatidosis renal y glomeruloesclerosis focal y segmentaria: un raro caso presentado como tumor renal en Perú

Cristhian Vizcarra Vizcarra<sup>1</sup>, Claudia Peña Santa Cruz<sup>1</sup>, Hernán del Carpio Zeballos<sup>2</sup>, Eduardo Chávez Velázquez<sup>1</sup>, José González-Polar Garcés<sup>1</sup>, Carmen Asato Higa<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza. Arequipa, Perú

<sup>2</sup> Servicio de Gastroenterología. Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza. Arequipa, Perú

<sup>3</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Patólogas AS SAC. Lima, Perú

NefroPlus 2018;10(1):85-88

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

## RESUMEN

Se reporta el caso de un paciente varón de 67 años, previamente sano, con una tumoración renal izquierda sospechosa de neoplasia maligna, que cursó con proteinuria. La tomografía mostró la presencia de una tumoración heterogénea renal, por lo que el paciente se intervino quirúrgicamente, y el diagnóstico fue de hidatidosis renal y concomitantemente daño glomerular, con patrón de glomerulosclerosis focal y segmentaria, según reporte histopatológico.

**Palabras clave:** Tumoración renal. Hidatidosis. Glomerulosclerosis focal y segmentaria.

## INTRODUCCIÓN

La hidatidosis es una zoonosis parasitaria, ocasionada por *Echinococcus granulosus*, que entra en el organismo a través de la ingestión de alimentos contaminados con huevos del parásito. Se introduce en el sistema digestivo, de donde pasa a la circulación de la vena porta hacia el hígado y, posteriormente, a los pulmones; estos órganos son los que se afectan principalmente<sup>1</sup>.

Se trata de una enfermedad endémica, de distribución mundial, con casos en América Latina, España, Australia y África. En Europa, se han encontrado algunos reportes de casos<sup>2-5</sup>; sin embargo, en ninguno de ellos se realizó biopsia y tampoco se menciona la presencia de daño glomerular, y solo un paciente ingresó a terapia de reemplazo renal. En Sudamérica, Uruguay, Argentina, Brasil, Perú, Bolivia y Chile son los países más afectados. Perú es uno de los países con mayor incidencia, con aproximadamente de 7 a 11 casos por cada 100.000 habitantes, con cifras más altas en la región de la sierra central; la localización

pulmonar es la más frecuente, hasta en el 60% de los casos, a diferencia de lo que se reporta en la bibliografía extranjera, donde la más común es la forma hepática<sup>6</sup>. Castillo y Tejada<sup>7</sup>, en nuestro hospital, encontraron que la hidatidosis afecta por igual a ambos sexos, y que el mayor porcentaje (41%) de los pacientes procede de Arequipa, seguido de Puno (13,4%). Sin embargo, en la bibliografía nacional no se ha reportado ningún caso de hidatidosis renal y tampoco la asociación con daño glomerular, y el caso que aquí se presenta es el primero que se reporta en nuestro hospital y creemos que en el país.

La hidatidosis renal es una entidad infrecuente, con un 3-4% de los casos<sup>8</sup>, y pueden estar involucradas otras áreas del aparato genitourinario<sup>9,10</sup>. La hidatidosis renal se presenta como parte de una enfermedad diseminada y es infrecuente de forma aislada, y la principal manifestación clínica es el dolor lumbar<sup>11</sup>.

## CASO CLÍNICO

Paciente varón de 67 años, procedente de Arequipa, Perú, que ingresó por presentar dolor lumbar, de tipo opresivo, sin irradiación, de moderada intensidad, que se incrementaba progresivamente, asociado a sensación de alza térmica, disuria, polaquiuria y tenesmo vesical de 15 días de evolución. Paciente con antecedente no preciso de "quiste pulmonar", hace 30 años, de etiología no definida, que recibió tratamiento médico por 2 meses.

Al examen físico se encontró un paciente despierto, activo, en regular estado general, hidratado, febril. Cardiopulmonar sin

**Correspondencia:** Cristhian Adolfo Vizcarra Vizcarra

Servicio de Nefrología.

Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza.

Av. Daniel A. Carrión, 505. Arequipa, Perú.

cristhianvizcarra12@hotmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

alteraciones. Abdomen blando, depresible, doloroso en mesogastrio e hipogastrio.

Fue admitido en hospitalización con diagnósticos de: a) infección del tracto urinario complicada; b) tumor de riñón izquierdo, por descartar neoplasia maligna. La evaluación ecográfica reveló masa sólida en riñón izquierdo e hipertrofia de próstata, y el UROTEM, presencia de tumoración hipodensa heterogénea, con tenue captación reticulada del contraste, con áreas líquidas de 5 UH y áreas sólidas de 37 UH, y calcificaciones de 215 UH a niveles periférico y central, que medían 165 × 108 × 151 mm, con segmento de bordes definidos, que medía 118 × 151 mm, a nivel de la porción superior, que comprometía el tercio superior del riñón izquierdo, signos de pielonefritis crónica focalizada, y resto de la mitad inferior del riñón izquierdo y riñón derecho de forma y tamaño normales, sin formaciones quísticas ni tumorales (fig. 1). Se sospechó hidatidosis renal, por lo que se solicitó serología y Western Blot para hidatidosis, los cuales fueron confirmatorios. Asimismo, se obtuvo el resultado de urocultivo positivo para *Escherichia coli* BLEE (productora de betalactamasas de espectro extendido). Ante la persistencia de fiebre y dolor lumbar se decidió cambiar los antibióticos a carbapenem. Posteriormente, y con los resultados de laboratorio, se indicó tratamiento con albendazol 400 mg/día.

El caso se consultó al servicio de nefrología, y además se evidenció proteinuria de 1.346 mg/24 h. También fue evaluado por gastroenterología y neumología, que descartaron la presencia de hidatidosis hepática y pulmonar.

El paciente se transfiere al servicio de cirugía oncológica para tratamiento quirúrgico, y se realiza nefrectomía radical izquierda mediante incisión subcostal izquierda ampliada hasta el flanco, que halló una pieza operatoria de 25 × 15 × 20 cm de diámetro, que incluía tumoración encapsulada, con áreas renitentes, que comprometía la cola del páncreas y el bazo, sin infiltrarlos. No se encuentran ganglios metastásicos ni trombos en vena renal.

El informe anatomopatológico concluyó que los quistes correspondían a membrana anhistia de quiste hidatídico complicado, que tenía infiltrado a polinucleares; en las secciones del parénquima renal preservado, se reconocieron glomérulos incrementados de tamaño, con leve expansión mesangial, muchos de ellos con tendencia a adherirse a la cápsula de Bowman, aproximadamente un 5% con hialinosis perihiliar y/o periférica; además había rigidez de asas capilares. A nivel tubular, se observaron túbulos con degeneración turbia y atrofia tubular del 5%; en el intersticio se evidenció leve infiltrado a células linfomononucleares (1+) y arteriolas y arterias medianas con fibrosis subintimal e hiperplasia de la capa media (2+). Se concluyó que el patrón morfológico correspondía a esclerosis focal y segmentaria variante perihiliar (fig. 2).

El paciente cursó con evolución favorable, y se dio de alta, para posterior control ambulatorio, con buena función renal. Sin embargo, no se ha podido reevaluar por mala adherencia al seguimiento por parte del paciente (tabla 1).

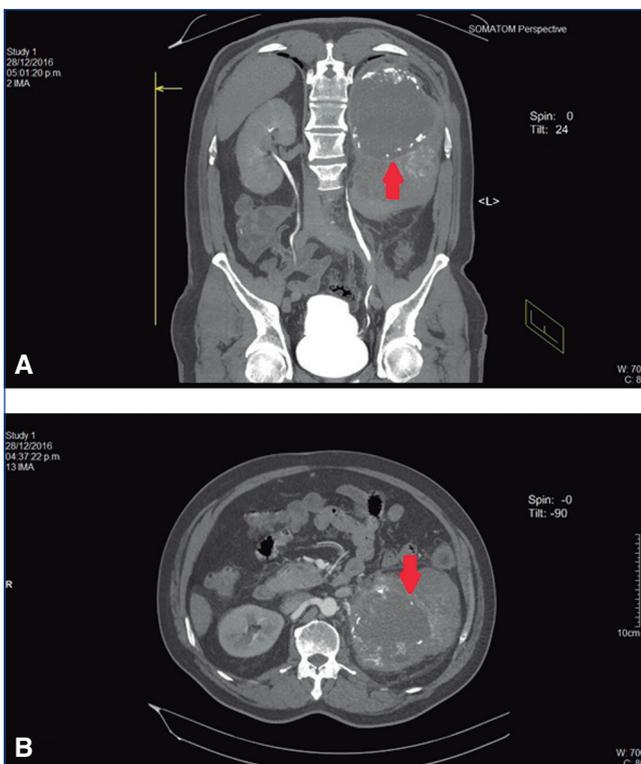
## DISCUSIÓN

La hidatidosis renal constituye una patología rara, pero que ha sido reportada por diversos autores. Se produce tras la ingesta de los huevos de *Echinococcus*, y el principal responsable de la hidatidosis en humanos es *E. granulosus*, aunque se ha asociado *E. multilocularis* a la hidatidosis renal, ureteral y testicular<sup>12</sup>. Una vez en el intestino delgado, llega hasta el hígado y por vía sistémica a los diferentes órganos, como el riñón.

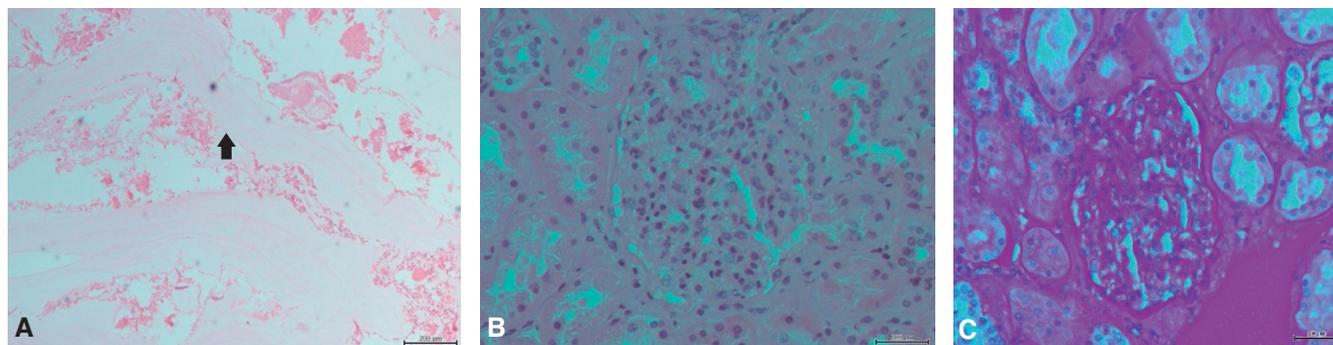
Generalmente, se presentan en forma única en el 85% de los casos; multifocal en el 15% y bilateral en el 6% de los pacientes, y es más frecuente en el riñón izquierdo. El quiste puede fistulizar hacia la vía excretora renal provocando la hidatiduria, o involucionar y calcificarse<sup>13</sup>.

Gran parte de los pacientes permanecen asintomáticos durante muchos años y el síntoma más frecuente es el dolor lumbar, que está presente hasta en el 80% de los casos, o como masa palpable entre el 45 y el 75%. El hallazgo patognomónico es la hidatiduria, que se caracteriza por la expulsión de vesículas por la orina y que se logra ver hasta en el 25% de los pacientes<sup>14,15</sup>.

Puede observarse eosinofilia en alrededor del 20 al 50% de los pacientes, aunque no constituye un hallazgo específico<sup>15,16</sup>. El estudio diagnóstico se debe completar con la serología, cuya sensibilidad y especificidad varían según la localización del quiste<sup>5,12</sup>. Pero la principal herramienta diagnóstica para identificar la presencia del quiste y la afectación de otros órganos son los estudios de imagen, y se puede utilizar la radiografía, la urografía excreto-



**Figura 1. Tomografía abdominal, en cortes coronal (A) y axial (B). Imágenes de quiste hidatídico renal.**



**Figura 2. A) Membrana anhistica de quiste hidatídico (HE, 20x). B) Glomérulo incrementado de tamaño e hialinosis perihiliar (HE, 20x). C) Glomérulo incrementado de tamaño con expansión mesangial leve (PAS, 20x).**

ra, la ecografía, la tomografía y la resonancia magnética<sup>17</sup>. En la tomografía pueden encontrarse quistes con pared gruesa o calcificada, un quiste unilocular con membrana separada, un quiste multiloculado con densidad interna mixta o un quiste “hijo”, con densidad menor que la matriz “materna”. Histológicamente, el quiste hidatídico está conformado por una capa fibrosa o periquística, una membrana media laminada y una capa interna germinal con escólex; dicha estructura se ve alterada cuando se rompe el quiste y se evidencia hidatiduria<sup>18</sup>. No son comunes los reportes de glomerulopatías como presentación de enfermedades parasitarias; sin embargo, se han reportado casos asociados a malaria, esquistosomiasis, tripanosomiasis, leishmaniasis, giardiasis y estrongiloidiasis<sup>19-22</sup>. Cuando se presenta proteinuria o síndrome nefrótico, es común encontrar patrones de glomerulonefritis membranosa o membranoproliferativa<sup>20,23-26</sup>. El patrón morfológico hallado corresponde a una glomerulosclerosis focal y segmentaria asociada a un quiste hidatídico renal; en los fenómenos de adaptación, la variante perihiliar es la más común<sup>27</sup>, sin embargo, esta correlación no es verificable en el paciente.

El tratamiento es quirúrgico en la mayoría de los casos, sobre todo en quistes grandes que podrían romperse o complicarse

(> 7 cm), y el procedimiento de elección es la nefrectomía<sup>28</sup>, aunque se han reportado la quistectomía, la marsupialización y el drenaje percutáneo como métodos de tratamiento seguros<sup>9,16,18,29</sup>. También puede indicarse tratamiento médico con albendazol a dosis de 10–15 mg/kg/día por 3 a 5 meses, o iniciarse 15 días antes y 30 días después de la cirugía; sobre todo, en quistes no complicados<sup>30,31</sup>.

En conclusión, se trata de un caso excepcional de hidatidosis renal, y creemos que es el primer reporte de caso, encontrado en Perú, y que además cursa con glomerulosclerosis focal y segmentaria asociada. Asimismo, es necesario recalcar que, pese a ser una entidad con alta incidencia en América, en los últimos años se ha descrito mayor número de casos en Europa<sup>2-5</sup>, principalmente en España, por lo que, ante un paciente con clínica de tumoración quística y proteinuria, en el diagnóstico diferencial recomendamos plantear esta posibilidad.

**Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

**Tabla 1. Exámenes auxiliares de laboratorio del paciente**

	Día 1	Día 2	Día 4	Día 15	Día 17
<b>Creatinina (mg/dl)</b>	0,92	1,1			1,0
<b>Proteinuria (mg/24 h)</b>			1.346	1.575	
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	13,6		12,1		
<b>Hemograma (células/μl)</b>	17.100		11.000		
<b>Plaquetas (células/μl)</b>			357.000		
<b>Albúmina (g/dl)</b>		3,8			

Sedimento urinario: hematíes 15-18 × C, leucocitos > 100 × C, bacterias > 50 × C.  
 Urocultivo: *Escherichia coli* BLEE (productora de betalactamasas de espectro extendido).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Armiñanzas C, Gutiérrez-Cuadra M, Fariñas MC. Hidatidosis: aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28:116-24.
- Rousaud F, Algaba F, Doñate T, Rodá M, Barceló P, Del Río G. La enfermedad quística renal hidatídica: a propósito de 22 casos. *Nefrología*. 1994;14:663-70.
- Ballesteros Sampol JJ. Quiste hidatídico renal. *Actas Urol Esp*. 2006;30:967.
- Abascal Junquera JM, Esquena Fernández S, Martos Calvo R, Ramírez Sevilla C, Salvador Lacambra C, Celma Doménech A, et al. Quiste hidatídico renal simulando hipernefroma. *Actas Urol Esp*. 2005;29:223-5.
- Soto Delgado M, Varo Solís C, Bachiller Burgos J, Beltrán Aguilar V. Quiste hidatídico renal gigante. Aportación de un nuevo caso. *Actas Urol Esp*. 2001;25:129-32.
- Guerra L, Ramírez M. Hidatidosis humana en el Perú. *Apunt Cienc Soc*. 2015;05:94-101.
- Córdova E, Neira M, Liu M, Vásquez L, Ayaqui R, Martínez E, et al. Hidatidosis. En: *Parasitología Humana*. 2.ª ed. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín; 2009. p. 49-57.
- Angulo J, Sánchez-Chapado M, Diego A, Escribano J, Tamayo J, Martín L. Renal echinococcosis: clinical study of 34 cases. *J Urol*. 1997;157:787-94.
- Lozano N, Arrunátegui-Salas G, Amado Y, Arakaki A, Gutiérrez EL. Hidatidosis vesical y retrovesical: reporte de caso. *Acta Med Peru*. 2016;33:241-3.
- Acuña M, Benadof D, Galaz M. Hidatidosis: revisión de 12 años de experiencia en un hospital pediátrico. *Rev Ped Electr*. 2012;8:33.
- Gogus C, Safak M, Baltaci S, Turkolmez K. Isolated renal hidatidosis: experience with 20 cases. *J Urol*. 2003;169:186-9.
- Osman E, Khan Z, Abualseil A, Bhatti T. An undiagnosed giant right renal hydatid cyst treated laparoscopically: case report and review of literature. *Urol Ann*. 2016;8:471-3.
- Terán Hinojosa M, Valdez-Colín J, González C, España C, Rangel G, Marmolejo-Domínguez R, et al. Echinococcosis renal: quistes hidatídicos retroperitoneales. Diagnóstico, tratamiento y reporte de un caso atípico. *Rev Mex Urol*. 2007;67:275-80.
- Torrecilla García-Ripoll JR, Müller Arteaga C, Sanz Ruíz A, Rivero Martínez MD, Cortiñas González JR, Fernández del Busto E. Hidatidosis renal. *Arch Esp Urol*. 2006;59:739-42.
- Chaudhary T, Biswas M, Mittal A, Sarpal R, Agrawal S, Shirazi N. Isolated cystic renal echinococcosis: a rare case report. *Int Surg J*. 2016;3:1627-9.
- Yakan S, Kozacioglu Z, Ilhan E, Engin O, Akif Ustuner M, Senlikci A. Isolated Renal Cyst Hydatid Operated with a Preoperative Diagnosis of Liver Cyst Hydatid: a case report. *Journal of Universal Surgery*. 2013;2:1-3.
- Turgut AT, Ödev K, Kabaalioglu A, Bhatt S, Dogra VS. Multitechnique evaluation of renal hydatid disease. *Am J Roentgenol*. 2009;192:462-7.
- Shah N, Patel M, Agrawal V, Patel M. Hydatid cyst of the kidney: a case report and review of the literature. *Int J Res Med Sci*. 2016;4:5071-6.
- Barsoum R. Tropical parasitic nephropathies. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14 Suppl 3:79-91.
- Van Velthuysen M, Florquin S. Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13:55-66.
- Van Velthuysen M. Glomerulopathy associated with parasitic infections. *Parasitology Today*. 1996;12:102-7.
- Copelovitch L, Sam Ol O, Taraquinio S, Chanpheaktra N. Childhood nephrotic syndrome in Cambodia: an association with gastrointestinal parasites. *J Pediatr*. 2010;156:76-81.
- Sánchez A, Sobrini B, Guisantes J, Pardo J, Díez J, Monfa M, et al. Membranous glomerulonephritis secondary to hydatid disease. *Am J Med*. 1981;70:311-5.
- Uslu AU, Yildiz G, Çiçekli E, Aydın B, Çiçekli A, Şeker E, et al. Mesangioproliferative Glomerulonephritis Due to Hepatic Hydatid Disease: A Case Report and Literature Review. *Turk Neph Dial Transpl*. 2015;24:212-6.
- Aziz F, Pandya T, Patel HV, Ramakrishna P, Goplani KR, Gumber M, et al. Nephrotic presentation in hydatid cyst disease with predominant tubulointerstitial disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2009;2:23-6.
- Gargah T, Goucha-Louzir R, Gharbi Y, Lakhoua RM. Reversible nephrotic syndrome secondary to pulmonary hydatid disease. *S Afr Med J*. 2010;100:424-5.
- Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11:76-87.
- Seetharam V, Khanna V, Jaiprakash P, Kosaraju K, Thomas J, Mukhopadhyay C. Primary hydatid cyst of the kidney and ureter with hydatiduria in a laboratory worker: a case report. *Case Rep Nephrol*. 2012;2012:596923.
- Saha AK, Majhi TK, Das C, Mukhopadhyay M. A Very Rare Case Of Primary Renal Hydatidosis. *J Dent Med Sci*. 2014;13:104-6.
- Moscattelli G, Moroni S, Freilij H, Salgueiro F, García F, Altcheh J. Short report: a five-year-old child with renal hydatidosis. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:554-6.
- Muñoz G, Oyarzo A, Torres C, Caroca A. Quiste hidatídico. Reporte de un caso. *Revista ANACEM*. 2012;6:104-6.

# Seudoaneurisma intrarrenal con fístula arteriovenosa congénita o idiopática diagnosticado tras estudio de microhematuria persistente. Embolización supraselectiva con *microcoils*

Montserrat Picazo Sánchez<sup>1</sup>, Marc Cuxart Pérez<sup>1</sup>, José Ramón Fortuño Andrés<sup>2</sup>, Ramon Sans Lorman<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Fundació Salut Empordà. Figueres, Girona

<sup>2</sup> Unidad Radiología Vascular Intervencionista, UDIAT-Centre Diagnòstic. Corporació Parc Taulí. Sabadell, Barcelona

NefroPlus 2018;10(1):89-90

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Las lesiones del seno renal se clasifican en no tumorales o tumorales. Dentro de las primeras se pueden encontrar lipomatosis del seno renal y quistes, como más frecuentes, y lesiones vasculares y colecciones urinarias, raramente. Las pruebas diagnósticas empleadas en su estudio incluyen la urografía, la ecografía-Doppler, la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la arteriografía<sup>1</sup>.

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) renales, como los aneurismas de la arteria renal, las fístulas arteriovenosas (FAV) o las varices de la vena renal, son lesiones poco frecuentes, que pueden afectar al seno renal y manifestarse como masas parapélvicas o lesiones peripélvicas. Las FAV pueden ser de origen congénito (22-25%), idiopáticas (3-5%) o adquiridas (70-75%)<sup>2</sup>. Clínicamente, se pueden manifestar en un 50% de los casos con signos de insuficiencia cardíaca congestiva e hipertensión diastólica. En un 33% de los pacientes con FAV, la forma de presentación es una hematuria macroscópica, frecuentemente recidivante y grave. En ocasiones puede haber molestias lumbares inespecíficas, dolor abdominal o fracaso renal<sup>2-5</sup>. Debido a la infrecuencia de las FAV congénitas o idiopáticas, se describe el caso de una paciente afectada por esta patología, y los métodos diagnósticos y el tratamiento que se establecieron.

Se trata de una mujer de 59 años, con antecedentes de hipercolesterolemia y artrosis, que se remite a las consultas de nefrología para estudio de microhematuria persistente y asintomática, sin proteinuria, y función renal normal. Se realiza ecografía renal que muestra riñones de medida y morfología normales. En el seno del

riñón derecho se aprecia una imagen hipoecogénica de 17 mm, que en el estudio Doppler se llena completamente de flujo sanguíneo, lo que sugiere la presencia de una MAV. Posteriormente, se realiza una angio-TC, que muestra ambas arterias de morfología y calibre conservados. Destaca la presencia de una lesión hipercaptante de 17 × 22 mm de diámetro en el seno del riñón derecho, con llegada de vasos arteriales y opacificación precoz de la vena renal, lo que indica la existencia de *shunt* arteriovenoso. Se practica arteriografía no selectiva y selectiva renal derecha por abordaje femoral. Se identifica una imagen pseudoaneurismática de 2 cm localizada intrarrenalmente en el polo inferior, con importante FAV asociada (fig. 1). Se procede a estudio supraselectivo intrarrenal, que identifica el pedículo aferente único. Se emboliza selectivamente con *microcoils* de 4/4 y 3/3 mm, con excelente resultado morfológico final: oclusión del pseudoaneurisma, desaparición de

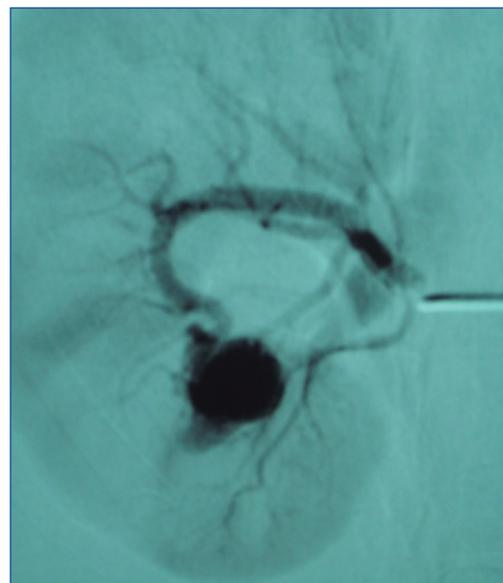


Figura 1. Imagen pseudoaneurismática de 2 cm, con importante fístula arteriovenosa asociada.

**Correspondencia: Montserrat Picazo Sánchez**

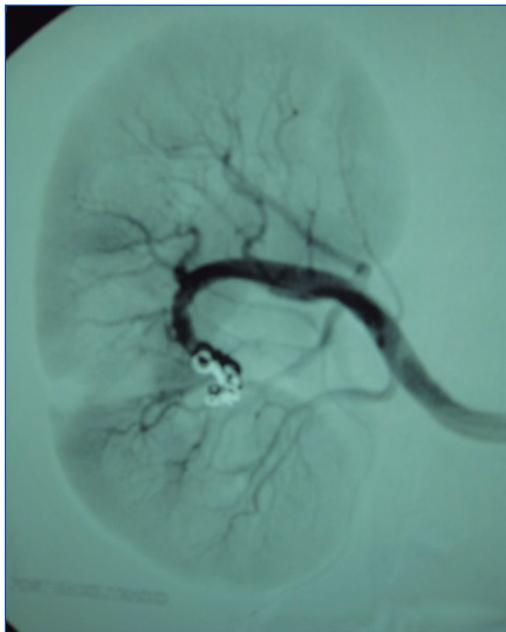
Servicio de Nefrología.

Fundació Salut Empordà.

Rda. Rector Arolas, s/n. 17600 Figueres

mps4827@yahoo.es

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.



**Figura 2. Desaparición de la fístula arteriovenosa asociada tras embolización con *microcoils*.**

la FAV asociada y preservación de la práctica totalidad del parénquima (fig. 2). Tras más de 5 años de dicho procedimiento angiorradiológico, la paciente permanece asintomática y con controles ecográficos sin evidencia de nuevas alteraciones morfológicas.

Aunque la ecografía-Doppler renal permite evaluar el carácter vascular de las formaciones anecoicas, resulta difícil diferenciar las FAV de los aneurismas. Por ello debe realizarse una angiografía, una angio-TC o una angio-RM ante la duda diagnóstica. La angiografía permite confirmar su diagnóstico y, al mismo tiempo, plantear una embolización de la FAV, la mayoría de las veces exitosa. En caso de fracasar este procedimiento, y ante pacientes con marcada sintomatología, debe plantearse la cirugía el máximo de conservadora posible<sup>6-8</sup>.

Hay que destacar que, debido a la potencial morbimortalidad de los casos asintomáticos de FAV renales, es aconsejable el tratamiento de los que han sido diagnosticados de manera incidental.

#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Oh SN, Choi YJ, Lee A, et al. The renal sinus: pathologic spectrum and multimodality imaging approach. *Radiographics*. 2004;24 Suppl 1:S117-31.
2. Pereira JG, Ullate V, Pereda E, Gutiérrez JM, Ateca R, Ramírez MM, et al. Aneurisma cirsoide renal: Una rara causa de hematuria severa. *Arch Esp Urol*. 2007;60:589-93.
3. Martín-Gómez MA, Aretero I, Frutos MA, Torres A, Álvarez G. Malformación arteriovenosa gigante intrarrenal: un soplo sospechoso. *Nefrología*. 2007;27:752-5.
4. Sakoda T, Nishimukai A, Tsujino T, Masuyama T, Miyamoto Y, Oyanagi M. Two giant renal aneurysms and renal arteriovenous fistula associated with cardiac insufficiency and a sustained elevation of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *Am J Med Sci*. 2007;333:300-4.
5. Gandhi SP, Patel K, Pandya V, Raval M. Renal arteriovenous malformation presenting with massive hematuria. *Radiology Case Reports (Online)*. 2015;10:1068.
6. Miranda N, Pamplona M, Guerrero F, Leiva O. Malformación arteriovenosa renal congénita: utilidad de la resonancia magnética para el diagnóstico y abordaje endovascular. *Actas Urol Esp*. 2010;34:215-7.
7. Hwang JH, Doo YS, Park KB, Chung HH, Park HS, Hyun D. Embolization of congenital renal arteriovenous malformations using ethanol and coil depending on angiographic types. *J Vasc Interv Radiol*. 2017;28:64-70.
8. Nagpal P, Bathla G, Saboo SS, Khandelwan A, Goyal A, Rybicki FJ, et al. Giant idiopathic renal arteriovenous fistula managed by coils and amplatzer device: case report and literature review. *World J Clin Cases*. 2016;16:364-8.

# Hernia diafragmática de Morgagni en diálisis peritoneal

Aránzazu Sastre<sup>1</sup>, Santiago Mariño<sup>1</sup>, Carmen Barnés<sup>1</sup>, Cristina Lucas<sup>1</sup>, Elena Monfá<sup>1</sup>, George Stifan<sup>1</sup>, Verónica Barcia<sup>1</sup>, Benjamin de León<sup>1</sup>, Mario Prieto<sup>1</sup>, Ana María Fernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Complejo Asistencial Universitario de León. León

<sup>2</sup> Servicio de Radiología. Complejo Asistencial Universitario de León. León

NefroPlus 2018;10(1):91-92

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Se presenta el caso de una paciente en diálisis peritoneal que desarrolló un tipo infrecuente de hernia diafragmática de Morgagni-Larrey asociada a hernia de hiato.

Se trata de una mujer de 70 años, con enfermedad renal crónica secundaria a nefroangioesclerosis, a la que se realizó una placa de tórax, en el estudio preoperatorio, para la implantación de catéter peritoneal, y que no informó alteraciones. A la semana del inicio del programa de diálisis presentó problemas de drenaje del catéter, secundarios a estreñimiento, motivo por el cual se realizó nueva placa de tórax, que mostró una masa paracardiaca derecha, informada como probable quiste pleuropericárdico. Se solicitó ecocardiografía y tomografía computarizada (TC) de tórax para confirmar el diagnóstico (fig. 1).

Durante la realización de la ecocardiografía entró en fibrilación auricular, por lo que se anticoaguló.

Ya resueltos los problemas de drenaje con laxantes, no mostró otra clínica salvo mareos inespecíficos.

La TC mostró la presencia de hernia de Morgagni asociada a hernia de hiato.

La hernia de Morgagni-Larrey es la más rara de todas las hernias diafragmáticas congénitas, y representa solo el 2-3% de todos los casos. Las hernias diafragmáticas congénitas se producen en 1 de cada 2.000-3.000 nacidos vivos. Existen 3 tipos: la hernia de Bochdalek, la hernia de hiato y la hernia anterior de Morgagni<sup>1</sup>.

Se cree que la hernia congénita de Morgagni está causada por un fallo en la fusión del septo transversal del diafragma y los arcos costales, que posteriormente se agrava por el aumento de la presión intraperitoneal producido por estreñimiento, tos crónica, embarazo, obesidad, ascitis, traumatismos, etc., que da lugar a la hernia. En nuestro caso, la infusión del líquido intraperitoneal de la diálisis fue, junto con el estreñimiento, sin duda, el factor desencadenante<sup>2</sup>.

Es un defecto congénito en el diafragma retrosternal y anterior. La hernia aparece usualmente en el mediastino anterior o en el lado derecho, tal como se aprecia en nuestra paciente. Con frecuencia contiene grasa omental acompañada por el colon transversal. Nosotros observamos la herniación anterior de grasa y el contenido líquido de la cavidad abdominal hacia el tórax<sup>3</sup>.

Se presenta con síntomas no específicos en adultos, como malestar abdominal, flatulencia, indigestión, estreñimiento, pérdida de apetito o incluso compromiso respiratorio. Sin embargo, también se han reportado casos de obstrucción intestinal y estrangulación<sup>4</sup>. La única sintomatología de nuestra paciente fue el estreñimiento, los mareos y la arritmia cardíaca. Algunos pacientes incluso pueden permanecer asintomáticos y ser diagnosticados incidentalmente por una radiografía de tórax. En ella se plantea el diagnóstico di-



**Figura 1. Masa paracardiaca derecha localizada en la parte anterior del ángulo cardiofrénico, con borde convexo nítido.**

**Correspondencia: Aránzazu Sastre**

Servicio de Nefrología.

Complejo Asistencial Universitario de León.

Altos de Nava, sn. 24071 León.

aranchasastre@hotmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

ferencial con quiste pleuropericárdico, hematoma paracardíaco, lipomas, sarcomas, timomas e incluso tuberculosis pulmonar.

Actualmente, la TC es la prueba diagnóstica más sensible dando detalles anatómicos y posibles complicaciones. También se han publicado casos diagnosticados por resonancia magnética, ecocardiografía, enema opaco o estudio de tránsito esofagogastroduodenal.

El tratamiento es quirúrgico cuando ocasiona clínica. El abordaje clásico es por laparotomía, pero en los últimos años se

han descrito diversos procedimientos por vía laparoscópica o toracoscópica<sup>5,6</sup>. Nosotros solicitamos valoración por el servicio de cirugía para su corrección y la paciente se transfirió a hemodiálisis, con mejoría radiológica y desaparición de los mareas.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Rodríguez Hermosa JI, Tuca Rodríguez F, Ruiz Feliu B, Gironès Vilà J, Roig García J, Codina Cazador A, et al. Hernia diafragmática de Morgagni-Larrey en el adulto: Análisis de 10 casos. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:535-40.
2. Horton JD, Hofmann LJ, Hetz SP. Presentation and management of Morgagni hernias in adults: a review of 298 cases. *Surg Endosc*. 2008;22:1413-20.
3. Kim DK, Moon HS, Jung HY, Sung JK, Gang SH, Kim MH. An incidental discovery of a Morgagni hernia in an elderly patient presented with chronic dyspepsia. *Korean J Gastroenterol*. 2017;69:68-73.
4. Khan HA, Samad A, Khan OA, Chagan FK, Khan JK, Fatimi SH. Hernia of Morgagni Presenting as Constipation in 65-Year-Old Male. *Cureus*. 2017;9:e1278.
5. Arevalo G, Harris K, Sadiq A, Calin ML, Nasri B, Singh K. Repair of Morgagni hernia in adults with primary closure and mesh placement: First robotic experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*. 2017;27:529-32.
6. Lamas-Pinheiro LR, Pereira J, Carvalho F, Horta P, Ochoa A, Knoblich M, et al. Minimally invasive repair of Morgagni hernia A multicenter case series. *Rev Port Pneumol*. 2016;22:273-8.

# AJKD official blog

<https://ajkdblog.org/>

Edoardo Melilli

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

NefroPlus 2018;10(1):93

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

La web de interés de este número es AJKDblog, el blog oficial de la revista *American Journal of Kidney Disease* (AJKD). El blog (fig. 1) nació en 2011, gracias al impulso de unos editores visionarios y con la idea de potenciar la experiencia *online* de la misma revista.

Cada 4-5 días se publica un nuevo *post* sobre un artículo publicado en AJKD. Se trata de resúmenes cortos y que dan una introducción general sobre la temática del artículo que se comenta. Estos *posts* se difunden a través de otras plataformas (Twitter, Facebook, etc.), y se generan discusiones interesantes entre los autores de los mismos *posts*, los autores de los artículos y los nefrólogos activos en redes sociales.

El AJKDblog incluye Nephmadness (fig. 2), probablemente el mejor ejemplo de *gamification learning* aplicado a la nefrología.

Este juego sigue el modelo del sorteo de la NCAA de baloncesto de Estados Unidos. Los 32 equipos en este juego se sustituyen por

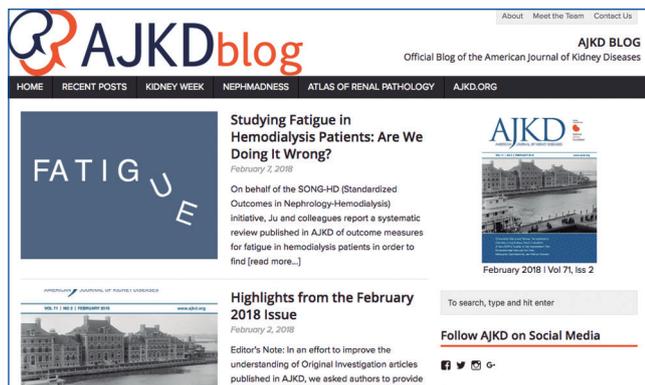


Figura 1

## Correspondencia: Edoardo Melilli

Servicio de Nefrología.  
Hospital Universitario de Bellvitge.  
Carrer de la Feixa Llarga, s/n.  
08907 L'Hospitalet de Llobregat.  
emelilli@bellvitgehospital.cat

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.



Figura 2

32 temáticas nefrológicas. Un experto realiza un *post* sobre cada una de las temáticas y cada jugador tiene que rellenar una tabla (fig. 3) apostando por las temáticas que en su opinión llegarán a la final. Un panel de 9 expertos finalmente decide las temáticas que llegan a la final y la ganadora. Cuantas más temáticas acierta el jugador, más puntos obtiene. En 2017 participaron 736 jugadores desde todo el mundo. Durante el mes de duración del juego, en Twitter (#nephmadness) se genera un gran debate sobre las temáticas, con amistosas burlas entre los jugadores y en contra de los expertos del panel, culpables de haber elegido temáticas que hacen perder puntos preciosos a los jugadores.

En 2017, el AJKDblog tuvo más de 200.000 visitas totales, con un incremento del 30% con respecto a 2016.

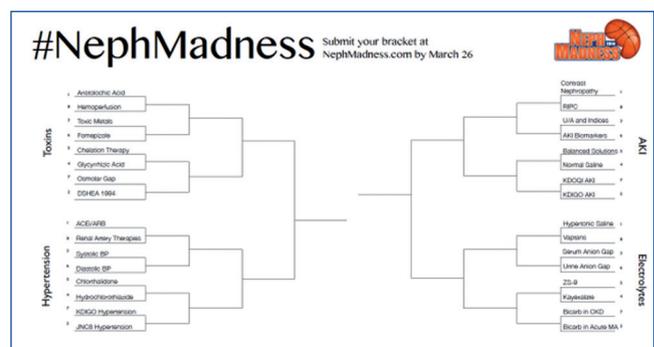


Figura 3