

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT



■ REVISIONES MONOGRÁFICAS

- Efectos renales adversos del actual tratamiento del cáncer
- Gestión personalizada de referencias bibliográficas y documentos médicos

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente trasplantado renal

■ CASOS CLÍNICOS

- Encefalopatía metabólica secundaria al tratamiento de calcifilaxia en paciente con trasplante cardíaco y diálisis peritoneal
 - Tiosulfato tópico como tratamiento de calcifilaxia
- Hiponatremia asociada al consumo de cerveza. Aportación de un nuevo caso
- Gammapatía monoclonal de significado renal. A propósito de un caso atípico
 - Nefritis intersticial inmunoalérgica por levetiracetam: una causa poco frecuente de fracaso renal agudo
 - Hypocomplementemic urticarial vasculitis with polyadenopathies and renal involvement

■ CASO CLÍNICO DE NEFROLOGÍA

- Cuando el sedimento ayuda a la genética. Un caso de déficit de adenina-fosforribosiltransferasa

■ RINCÓN DEL ESTUDIANTE

- Nefropatía por poliomavirus BK en pacientes con trasplante renal

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- International IgAN prediction tool

Edición para la Formación Médica Continua 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

© 2019 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]).

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.



FUNDACIÓN **RENAL**

Descárgate Nefrodiet

La app de los enfermos renales
para alimentarse mejor



◦ Cálculo del:

fósforo

sodio

potasio

proteínas

ratio P/proteínas

hidratos de carbono

carga glucémica

índice glucémico

*en más de 1.000 alimentos!!!

**10.000 personas
ya la tienen en su móvil**

Disponible en **inglés y en español**
Versión **iOS® y Android®**

Más información:
<https://fundacionrenal.com/nefrodiet>



REVISIONES MONOGRÁFICAS

- 1 • **Efectos renales adversos del actual tratamiento del cáncer**
 Ángel Luis M. de Francisco, Manuel Macía, Fabiola Alonso, Patricia García, Eduardo Gutiérrez, Luis Fernando Quintana, Borja Quiroga, Isidro Torregrosa
- 13 • **Gestión personalizada de referencias bibliográficas y documentos médicos**
 Francisco Rivera Hernández

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 23 • **¿Tiene efectos sobre la función renal el sacubitrilo/valsartán?**
 Haynes R, Judge PK, Staplin N, Herrington WG, Storey BC, Bethel A, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;138:1505-14.
 Análisis crítico: Borja Quiroga
- 27 • **¿Influye la dieta DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) baja en sodio en el desarrollo de la enfermedad renal crónica entre pacientes con alto riesgo vascular?**
 Yuzbashian E, Asghari G, Mirmiran P, Amouzegar-Bahambari P, Azizi F. Adherence to low-sodium Dietary Approaches to Stop Hypertension-style diet may decrease the risk of incident chronic kidney disease among high-risk patients: a secondary prevention in prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1159-68.
 Análisis crítico: Javier Nieto
- 31 • **¿Mejoran los biomarcadores plasmáticos la predicción de enfermedad renal en los adultos con diabetes mellitus? A propósito del estudio CACTI**
 Bjornstad P, Pyle L, Cherney DZI, Johnson RJ, Sippl R, Wong R, et al. Plasma biomarkers improve prediction of diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes over a 12-year follow-up: CACTI study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1189-96.
 Análisis crítico: Alberto Martínez-Castelao, Juan F. Navarro González, José Luis Górriz Teruel
- 37 • **¿El análisis de variaciones genéticas en el tejido renal puede identificar las distintas formas de enfermedad renal crónica?**
 Qiu C, Huang S, Park J, Park Y, Ko YA, Seasock MJ, et al. Renal compartment-specific genetic variation analyses identify new pathways in chronic kidney disease. *Nat Med*. 2018;24:1721-31.
 Análisis crítico: Eliecer Coto
- 41 • **¿La depleción de células B periféricas tras rituximab logra la remisión completa en la nefritis lúpica?**
 Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, Katsumoto TR, Brakeman P, Dall'Era M, et al. Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1502-9.
 Análisis crítico: Adoración Martín-Gómez, Miguel Ángel Frutos Sanz
- 44 • **El inicio precoz de la técnica de reemplazo renal en pacientes con shock séptico e insuficiencia renal aguda (AKI) ¿disminuye la mortalidad de los pacientes?**
 Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al; IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med*. 2018;379:1431-42.
 Análisis crítico: Gemma Echarri, Gregorio Romero-González, Nuria García-Fernández

- 48 • **¿Es útil el seguimiento ecográfico temprano tras la realización de una fistula arteriovenosa de cara a predecir su posterior maduración?**
Robbin ML, Greene T, Allon M, Dember LM, Imrey PB, Cheung AK, et al; Hemodialysis Fistula Maturation Study Group. Prediction of Arteriovenous Fistula Clinical Maturation from Postoperative Ultrasound Measurements: Findings from the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2735-44.
Análisis crítico: Cristina Noboa, Isabel García, María Buxó, Jordi Calabia
- 53 • **Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores de la histamina-2 ¿se asocian a mayor riesgo de fracturas en diálisis?**
Vangala C, Niu J, Lenihan CR, Mitch WE, Navaneethan SD, Winkelmayer WC. Proton Pump Inhibitors, Histamine-2 Receptor Antagonists, and Hip Fracture Risk among Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1534-41.
Análisis crítico: Marta Arias, Lida Rodas
- 57 • **¿El tratamiento con soluciones biocompatibles preserva a largo plazo el transporte peritoneal de solutos?**
Elphick EH, Teece L, Chess JA, Do JY, Kim YL, Lee HB, et al. Biocompatible Solutions and Long-Term Changes in Peritoneal Solute Transport. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1526-33.
Análisis crítico: Ana M. Tato, Beatriz Sánchez Álamo, Elia Pérez Fernández
- 60 • **¿Existen diferencias en los resultados según la técnica de implantación del catéter peritoneal entre radioscopia y laparoscopia?**
Abdel Aal AK, Guest SS, Moawad S, Mahmoud K, Jackson B, Rageeb PM, et al. Outcomes of fluoroscopic and ultrasonund-guided placement versus laparoscopic placement of peritoneal dialysis catheters. *Clin Kidney J.* 2018;11:549-54.
Análisis crítico: Begoña Rivas Becerra, Cristina Vega Cabrera, Gloria del Peso Gilsanz
- 63 • **¿Qué valor pronóstico tiene la biopsia preimplante en la evaluación del donante renal de cadáver?**
Carpenter D, Husain SA, Brennan C, Batal I, Hall IE, Santoriello D, et al. Procurement Biopsies in the Evaluation of Deceased Donor Kidneys. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1876-85.
Análisis crítico: Alejandro Suárez Benjumea, Carmen González Corvillo, Marta Suñer Poblet

CASO CLÍNICO CERRADO

- 68 • **Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente trasplantado renal**
Román Hernández-Gallego, Francisco Félix Rodríguez-Vidigal, Julián Valladares, Antonia Calvo-Cano, Rocío Martínez Gallardo, Isis Cerezo, Sergio Barroso, Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva

CASOS CLÍNICOS

- 73 • **Encefalopatía metabólica secundaria al tratamiento de la calcifilaxia en paciente con trasplante cardíaco y diálisis peritoneal**
Patricia Domínguez, José Luis Merino, Esther García, Verónica Sánchez, Blanca Bueno, Beatriz Espejo, Vicente Paraíso
- 76 • **Tiosulfato tóxico como tratamiento la calcifilaxis**
Carmen Cobelo-Casas, Alba García-Enríquez, Lourdes González-Tabares, Mercedes Otero-Rivas, Teresa Usero-Bárcena, Jesús Calviño
- 78 • **Hiponatremia asociada al consumo de cerveza. Aportación de un nuevo caso**
Alejandro Tomás Latorre, José María Peña Porta, Hilda Villafuerte Ledesma, Ana Coscojuela Otto, Rafael Álvarez Lipe
- 81 • **Gammapatía monoclonal de significado renal. A propósito de un caso atípico**
Carmen Raquel Cobelo Casas, María José Sánchez Sánchez, Lourdes González Tabarés, Beatriz Millán Díaz, Ana Armesto Pérez, María Luisa García Merino, María Margarita López Vázquez, Jesús Calviño Varela

- 85** • **Nefritis intersticial inmunoalérgica por levetiracetam: una causa poco frecuente de fracaso renal agudo**
Laura Muñiz Pacios, María Fernández Nieto, Teresa Cano Noheda, Miriam López Mateos, Elena Sierra Gonzalo, Jesús Benito García
- 88** • **Hypocomplementemic urticarial vasculitis with polyadenopathies and renal involvement**
Luis C. López-Romero, Fabrizio H. Poma-Saavedra, Nayara Panizo-González, Judith Pérez-Rojas, José L. Moll-Guillem, Sergio Bea-Granell, María Peris-Fernández, Paula Aledon-Viñes, Julio Hernández-Jaras

CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

- 95** • **Cuando el sedimento ayuda a la genética. Un caso de déficit de adenina-fosforribosiltransferasa**
Clara M. Cases Corona, M. Carmen Guerrero Márquez, Juan Manuel Acedo Sanz, Beatriz Sánchez Álamo, Patricia Domínguez Torres, Javier Villacorta Pérez, Gema M. Fernández Juárez

RINCÓN DEL ESTUDIANTE

- 102** • **Nefropatía por poliomavirus BK en pacientes con trasplante renal**
Clara Sanz García, Pilar Fraile Gómez

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 110** • **International IgAN Prediction Tool**
https://qxmd.com/calculate/calculator_499
Edoardo Melilli

Acción Social



La Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo considera la Acción Social como una parte imprescindible de la atención integral al paciente renal y como un elemento diferenciador de su modelo de actuación. Esto implica conocer muy bien a nuestros pacientes y situar a la persona en el centro de atención de todos los profesionales de la Fundación, con un enfoque de trabajo multidisciplinar.

El Grupo de Apoyo al Paciente (formado por psicólogos, trabajadores sociales, técnicos de deporte y nutricionistas) es un elemento clave de este enfoque, prestando una atención personalizada a los pacientes y a su entorno familiar. Se persigue: facilitar su adaptación al

tratamiento; valorar las condiciones psicosociales en las que se encuentra a lo largo de las diferentes etapas de la enfermedad; prestar asistencia especializada y favorecer su participación en actividades formativas y sociales. Despertar una actitud positiva es crucial para afrontar la enfermedad, superar sus limitaciones y disfrutar de una mejor calidad de vida.

El objetivo de la inserción laboral de pacientes renales se lleva a cabo desde nuestro Centro Especial de Empleo, con actividad de lavandería industrial desde 1997, y a través de un servicio de asesoramiento laboral.

Efectos renales adversos del actual tratamiento del cáncer

Ángel Luis M. de Francisco¹, Manuel Macía², Fabiola Alonso³, Patricia García², Eduardo Gutiérrez⁴, Luis Fernando Quintana⁵, Borja Quiroga⁶, Isidro Torregrosa⁷

Grupo de Trabajo de Onconeurología de la Sociedad Española de Nefrología

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Santander

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Candelaria. Tenerife

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Princesa. Madrid

⁷ Servicio de Nefrología. Hospital Clínic. Universidad de Valencia. Valencia

NefroPlus 2019;11(1):1-12

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El aumento de los pacientes afectados de cáncer con enfermedad renal se relaciona, en parte, con las altas tasas de incidencia de muchos tumores malignos, así como con la reducción general de las tasas de mortalidad por cáncer debida a agentes quimioterapéuticos más efectivos, que incluyen quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia. Estas terapias han conllevado un aumento en el número de pacientes con cáncer que presentan complicaciones renales. Los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer han ido cambiando con el tiempo y desde la quimioterapia clásica basada en cisplatino, aún muy presente, han aparecido tratamientos antiangiogénicos dirigidos a moléculas concretas como el *epidermal growth factor* o el *vascular endothelial growth factor*, así como inmunoterapia (inhibidores del *check-point*) o transferencia celular adoptiva (*CAR-T cell*). Todos estos tratamientos pueden asociarse, en mayor o menor medida, a lesiones renales glomerulares, insuficiencia renal aguda, nefropatías tubulointersticiales o trastornos hidroelectrolíticos. Sobre la base de las diferentes patologías renales, se revisa la nefrotoxicidad que se evidencia con la medicación oncológica que se utiliza actualmente.

Palabras clave: Cáncer. Nefrotoxicidad. Quimioterapia e inmunoterapia. Nefropatías relacionadas con cáncer.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de cáncer aumenta con la edad, así como la reducción en la tasa de filtrado glomerular (FG). La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de cáncer es de 65 años. Del 47% de los sobrevivientes de cáncer, casi la mitad tiene 70 años o más¹. En el estudio EPIRCE², realizado por la Sociedad Española de Nefrología, se observa que el 23% de los

pacientes mayores de 65 años tenía enfermedad renal crónica (ERC) grados 3-5 (FG < 60 ml/min/1,73 m²). En el estudio belga BIRMA³, un 18% de los pacientes con cáncer estudiados tenía ERC 3-5. Los datos de otros países muestran un 22% en Estados Unidos⁴, un 25% en Japón⁵ y un 15,5% en Austria⁶. En España, en pacientes hospitalizados en la sala de oncología, se encuentra un 18,2% con MDRD (*modification of diet in renal disease*) < 60 ml/min/1,73 m²⁷. Una población que envejece aumentará el número de pacientes cuyo cáncer se complicará por otras enfermedades renales agudas (IRA, insuficiencia renal aguda) o crónicas (ERC) y se espera que la asociación de casos de cáncer y de ERC se observe con mayor frecuencia en todo el mundo.

El potencial nefrotóxico de la mayoría de los agentes anticancerígenos aumenta dramáticamente en presencia de una ERC preexistente. En consecuencia, las áreas importantes de mejora en la atención de los pacientes con cáncer son, primero, una deter-

Correspondencia: Ángel Luis M. de Francisco

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Avda. Valdecilla, 25. 39008 Santander.

angelmartindefrancisco@gmail.com

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

minación correcta del FG y, en segundo lugar, una prevención de los efectos nefrotóxicos de los medicamentos anticancerosos. La evaluación del FG se utiliza para guiar las prescripciones, el ajuste de los agentes de quimioterapia y las decisiones quirúrgicas en pacientes con cáncer. Es conocido que el 50% de los medicamentos contra el cáncer se excretan predominantemente en la orina y que el 80% de los pacientes reciben medicamentos potencialmente nefrotóxicos para los cuales se debe ajustar la dosis⁸. Numerosos agentes quimioterapéuticos se han asociado con diversas toxicidades renales, y aquí se discuten las diversas toxicidades que afectan varias partes de la nefrona (fig. 1).

ENFERMEDAD GLOMERULAR ASOCIADA AL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Las enfermedades glomerulares se asocian con muchas neoplasias malignas sólidas y hematológicas. La nefropatía membranosa se ha asociado clásicamente con tumores malignos sólidos; la nefropatía por lesiones glomerulares mínimas (LGM) se ha descrito comúnmente con neoplasias hematológicas, especialmente con linfoma no hodgkiniano, y se reconoce cada vez más que la glomerulonefritis membranoproliferativa está asociada con neoplasias hematológicas crónicas como la leucemia linfocítica crónica⁹.

Además, varios fármacos quimioterápicos y nuevos agentes dirigidos a genes/proteínas específicos (*target therapies*), que son tratamientos eficaces contra el cáncer, pueden inducir una serie de efectos glomerulares renales adversos (tabla 1).

Microangiopatía trombótica inducida por quimioterapia

La microangiopatía trombótica (MAT) representa la forma más grave de lesión de células endoteliales vasculares que ocurre sistémicamente y dentro del parénquima renal¹⁰. Es un síndrome que se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática (esquistocitos, prueba de Coombs negativa, haptoglobina baja y aumento de la lactato deshidrogenasa [LDH]), trombocitopenia

y grados variables de lesión del órgano terminal, incluida la lesión renal aguda (LRA).

La MAT se define patológicamente por trombos vasculares localizados en las arteriolas preglomerulares o lesiones glomerulares como los trombos de fibrina en los capilares (fig. 2).

Aunque hay otras causas de MAT no relacionadas con fármacos, y que no se contemplarán aquí (deficiencia o mutaciones de ADAMTS-13, mutaciones del complemento, déficit de factor H, etc.), se han sospechado muchos medicamentos diferentes como causa de MAT:

- MAT inducida por fármacos (DITMA). Reacción inmune que puede ocurrir después de la exposición a cualquier cantidad del fármaco y se debe a un mecanismo idiosincrásico, dependiente de anticuerpos, quinina y otros, con múltiples células afectadas por anticuerpos dependientes de fármacos.
- MAT mediada por fármacos (DITMA). Reacción relacionada con la dosis tóxica que no involucra anticuerpos dependientes de fármacos. Los síndromes mediados por toxicidad generalmente están relacionados con la dosis. Existen medicamentos contra el cáncer que pueden causar MAT mediada por toxicidad¹¹ (tabla 2).

La inhibición de la función del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en las células endoteliales renales y los podocitos causa el desarrollo gradual de la MAT glomerular¹². Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) causan disfunción endotelial y agregación plaquetaria, posiblemente a través de la inhibición de la prostaciclina. El cese del agente responsable era, hasta el momento, la única forma de aliviar la MAT, pues los corticosteroides en dosis altas, la plasmaféresis y los agentes antiplaquetarios no habían demostrado efectividad¹³.

El eculizumab es un anticuerpo monoclonal inhibidor de C5 usado para el síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) debido a anomalías del factor del complemento (es el único agente aprobado para el tratamiento del SHUa primario). Previene la formación de C5a y, por ende, del complejo de ataque a la membrana (C5b9) en la vía alternativa del sistema del complemento, lo que inhibe la coagulación sistémica inapropiada¹⁴. Dadas las similitudes de DITMA y SHUa, la idea de utilizar la inhibición del complemento como tratamiento en este trastorno parecía razonable. Weitz et al reportaron una serie de casos de 7 pacientes con SHUa secundario a fármacos quimioterápicos (4 gemcitabina, 1 bevacizumab, 1 bleomicina y 1 dasatinib), cuyo curso clínico y estudios de laboratorio fueron consistentes con dicho diagnóstico y que se trataron con éxito con eculizumab¹⁵. La respuesta de eculizumab también ha sido positiva en la MAT inducida por gemcitabina y carfilzomib, aunque no en todos los casos, y es muy dependiente de la rapidez en la instauración de este^{16,17}. En la reciente publicación de la serie francesa de MAT secundarias, se recogen 564 pacientes, de los que el 27% (144 pacientes) desarrolló la microangiopatía por fármacos. De estos, destacaron 11 casos asociados a gemcitabina (8%) y 4 relacionados con inhibidores del VEGF (3%)¹⁸.

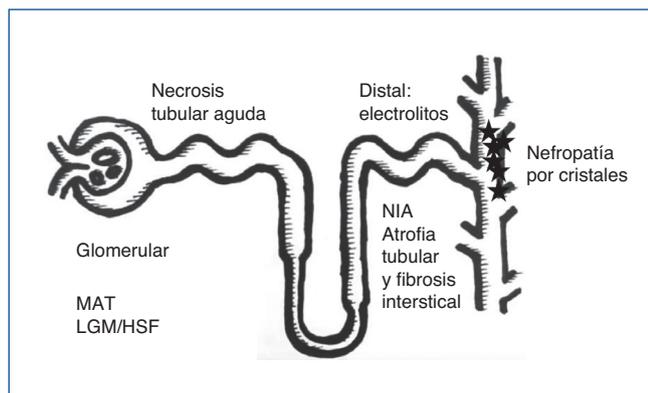


Figura 1. Terapias contra el cáncer: toxicidades que afectan varias partes de la nefrona.

HSF: hialinosis segmentaria y focal; LGM: lesiones glomerulares mínimas; MAT: microangiopatía trombótica; NIA: nefritis intersticial aguda.

Tabla 1. Enfermedad glomerular inducida por tratamientos anticáncer

Fármaco	Histopatología renal
Fármacos citotóxicos	
Mitomicina C	MAT
Gemcitabina	MAT, MPGN
Bleomicina	MAT
Vincristina	MAT
Cisplatino	MAT (raro)
CNI (tacrolimus, ciclosporina)	MAT
Inhibidores mTOR (sirolimus, temsirolimus, everolimus)	MAT, GNMP, HSF, LGM, MN, IgA
Antraciclinas (doxorubicina, daunorubicina)	MAT, HSF, LGM
Agentes diana (<i>targeted agents</i>)	
Anti-VEGF (bevacizumab)	MAT
Inhibidores de la tirosina cinasa (axitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, sunitinib)	MAT, HSF
Inmunoterapia	
Inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab)	LGM; <i>lupus-like nephritis</i>
Interferones	MAT, HSF, LGM

CNI: inhibidores de la calcineurina; CTLA-4: antígeno CT-4 anticitotóxico de los linfocitos T; HSF: hialinosis segmentaria y focal; LGM: lesiones glomerulares mínimas; MN: nefropatía membranosa; GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa; mTOR: *mammalian target of rapamycin*; MAT: microangiopatía trombótica; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

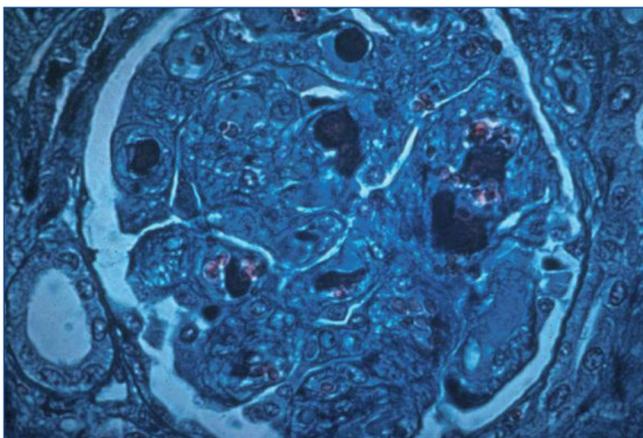


Figura 2. Microangiopatía trombótica: trombos fibrinoplaquetarios ocluyen total o parcialmente las luces capilares de un número variable de glomérulos.

Enfermedad por cambios mínimos y glomeruloesclerosis focal y segmentaria

La enfermedad por LGM es una causa importante de síndrome nefrótico idiopático, que se caracteriza por una proteinuria elevada con síndrome nefrótico completo que conduce a edema. El rasgo patológico de la enfermedad es la ausencia de alteraciones visibles mediante microscopía óptica y fusión podocitaria difusa mediante microscopía electrónica¹⁹. En general existe una buena respuesta a los esteroides, pero la recurrencia frecuente de la enfermedad requiere terapias adicionales asociadas con los esteroides.

La dependencia de fármacos y las recaídas frecuentes pueden causar la evolución de la enfermedad a glomerulosclerosis focal y segmentaria (HSF) a lo largo del tiempo, con la presencia de lesiones escleróticas que involucran segmentos focales de glomérulos (fig. 3). Las diferencias entre las 2 condiciones no están

Tabla 2. Medicamentos contra el cáncer que pueden causar microangiopatía trombótica (MAT) mediada por toxicidad

Fármacos antiangiogénicos (inhibición de la vía del VEGF): bevacizumab, sorafenib, sunitinib, pazopanib y axitinib

Agentes quimioterapéuticos convencionales, como gemcitabina, mitomicina C, cisplatino, bleomicina y vincristina

Interferón

Inhibidores de la calcineurina: ciclosporina, tacrolimus

Agentes antiplaquetarios, como las tienopiridinas

Inhibidores de mTor: sirolimus

mTOR: *mammalian target of rapamycin*; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

bien definidas, ya que los mecanismos moleculares pueden ser compartidos por las 2 enfermedades. La HSF y la LGM se denominan "podocitopatías"²⁰.

Las LGM se han asociado comúnmente con neoplasias malignas hematológicas como el linfoma de Hodgkin, el linfoma no hodgkiniano y las leucemias, el mieloma múltiple, el timoma, el cáncer broncogénico, el cáncer de colon y el granuloma linfoide eosinófilo (enfermedad de Kimura).

Hay casos de LGM secundarias para los que se ha planteado la hipótesis de una causa directa. Se han reportado asociaciones de fármacos, como la D-penicilamina, la salazopirina, el mercurio y el oro, en los que la proteinuria remite después de su retirada. La quimioterapia y los fármacos relacionados que se han asociado con las LGM son interferones, lenalidomida, pamidronato, antraciclinas e inhibidores de mTOR —*mammalian target of rapamycin*— (tabla 3). En este caso, la conclusión es que las moléculas pueden modificar la estructura de los podocitos,

lo que induce un defecto reversible que subyace a la naturaleza transitoria del proceso del podocito. Las dosis altas de pamidronato se han descrito como el agente etiológico en la HSF colapsante, una variante morfológica distinta y más grave que se caracteriza por plegamientos y "colapso" del basamento glomerular²¹.

La interrupción del fármaco (con o sin terapia con glucocorticoides) es eficaz para revertir la proteinuria en pacientes con enfermedad por LGM, pero menos efectiva en pacientes con HSF, especialmente en la variedad colapsante²².

LESIÓN (NECROSIS) TUBULAR AGUDA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

La LRA (o AKI, del inglés *acute kidney injury*), anteriormente llamada IRA, se define comúnmente como una disminución brusca o rápida de la función renal, que abarca tanto la lesión (daño estructural) como el deterioro (pérdida de la función).

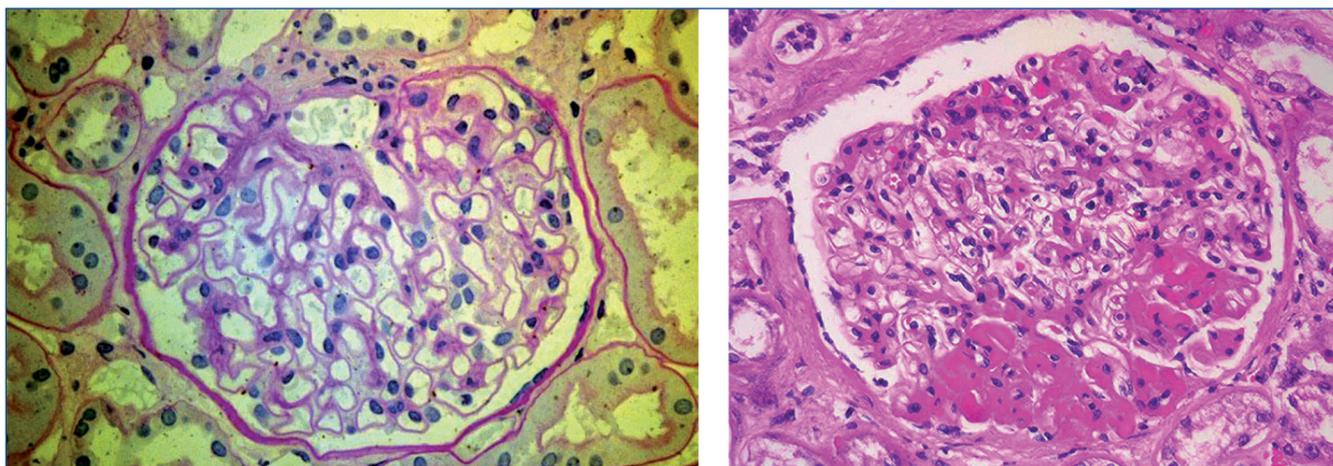


Figura 3. Enfermedad por cambios mínimos (izquierda) con ausencia de alteraciones visibles. Glomerulosclerosis focal y segmentaria (derecha) con lesiones escleróticas focales.

Tabla 3. Medicamentos asociados con enfermedad de cambios mínimos e hialinosis segmentaria y focal (HSF)³³

IFN- α , IFN- β , IFN- γ
Inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab)
Pamidronato (más raramente zoledronato o alendronato)
Litio
AINE
Inhibidores de la ciclooxigenasa-2
Sirolimus
Esteroides anabolizantes

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CTLA-4: antígeno CT-4 anticitotóxico de los linfocitos T; IFN: interferón.

En los pacientes con cáncer, la LRA tiene una etiología mixta, en la que la presencia de sepsis, isquemia y nefrotoxicidad a menudo coexisten y complican el reconocimiento y el tratamiento.

La clasificación de la LRA incluye prerrenal, nefropatía obstructiva posrenal aguda y enfermedades renales agudas intrínsecas. De estas, solo la LRA “intrínseca” representa una verdadera enfermedad renal, mientras que la LRA prerrenal y posrenal son la consecuencia de enfermedades extrarrenales que conducen a la disminución de la tasa de FG.

En la LRA intrínseca están involucradas 4 estructuras del riñón, que incluyen túbulo, glomérulo, intersticio y vasos sanguíneos intrarrenales. Las causas generales no particularmente específicas para pacientes con cáncer se muestran en la tabla 4²³.

Los fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer que inducen LRA se muestran en la tabla 5²⁴.

La discontinuación de medicamentos y las medidas de apoyo son las únicas terapias bien establecidas para tratar estas formas de LRA.

Medio de contraste radiográfico

Los medios de contraste radiográficos pueden causar nefropatía inducida por contraste (CIN) (nueva nominación de la ESUR [European Society of Urogenital Radiology] de LRA poscontraste, PC-AKI)²⁵. Los pacientes con cáncer presentan con mayor frecuencia LRA de cualquier etiología, tienen más ERC, que es un

Tabla 4. Causas generales de lesión renal aguda intrínseca

Tubular	Isquemia renal (<i>shock</i> , complicaciones de la cirugía, hemorragia, traumatismo, bacteriemia, pancreatitis, embarazo)
	Fármacos nefrotóxicos (antibióticos, antineoplásicos, medios de contraste, disolventes orgánicos, anestésicos, metales pesados)
	Toxinas endógenas (mioglobina, hemoglobina, ácido úrico)
Glomerular	Glomerulonefritis posinfecciosa aguda
	Nefritis lúpica
	Glomerulonefritis IgA
	Endocarditis infecciosa
	Síndrome urémico hemolítico, trombótico
	Síndrome de Goodpasture
Intersticial	Enfermedad de Wegener
	Infección (bacteriana, viral)
Vascular	Medicación (antibióticos, diuréticos, AINE, antineoplásicos y muchos otros fármacos)
	Grandes vasos (estenosis de la arteria renal bilateral, trombosis de la vena renal bilateral)
	Vasos pequeños (vasculitis, hipertensión maligna, émbolos ateroscleróticos o trombóticos, síndrome hemolítico urémico, púrpura trombocitopénica trombótica)

Tabla 5. Necrosis/lesión tubular aguda inducida por fármacos contra el cáncer

Fármacos citotóxicos

Cisplatino (el carboplatino y el oxaliplatino son menos nefrotóxicos que el cisplatino)

Ifosfamida

Pemetrexed

Metotrexato

Pamidronato

Ácido zoledrónico

Agentes dirigidos (targeted)

Inhibidores de ALK (crizotinib)

Inhibidores de *BRAF* (dabrafenib, vemurafenib)

ALK: cinasa del linfoma anaplásico.

factor de riesgo para la LRA, frecuentemente se someten a exámenes que requieren el uso de agentes de contraste yodados para controlar la progresión de su enfermedad y viven en un ambiente nefrotóxico inducido por medicaciones que en su gran mayoría se eliminan por vía renal²⁶. La dosis acumulada de contraste yodado con procedimientos repetidos aumenta el riesgo de lesión renal y reduce la supervivencia²⁷. De hecho, en las pautas de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) se recomienda retrasar la exposición repetida durante 48 h en pacientes sin factores de riesgo de LRA inducida por contraste y durante 72 h en pacientes con diabetes mellitus o ERC preexistente. Si se desarrolla una disfunción renal aguda después de la administración de contraste, la exposición repetida debe retrasarse preferiblemente hasta que el nivel de creatinina sérica haya regresado a la línea de base.

Se aconseja, como medida preventiva, una correcta hidratación intravenosa (sin diferencias entre suero salino y bicarbonato) y la utilización de contraste isosmolar en los pacientes de riesgo (FG < 45 ml/min, especialmente en pacientes con cáncer y diabéticos).

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA

La nefritis intersticial aguda (NIA) es una variedad de LRA con hallazgos histológicos de inflamación intersticial, edema y tubulitis (fig. 4). Existen formas de enfermedades alérgicas/inducidas por fármacos, infecciosas, autoinmunes, sistémicas e idiopáticas. Los antibióticos, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son prescrip-

ciones frecuentes para los pacientes con cáncer, y parecen ser los culpables más comunes en la NIA inducida por fármacos²⁸.

La presentación clínica de la NIA es altamente variable. En ausencia de reacciones de hipersensibilidad con hallazgos “clásicos” de NIA (fiebre, erupción cutánea y eosinofilia), la manifestación clínica constante es una LRA o subaguda, junto con posibles hallazgos urinarios de piuria, hematuria y cilindros leucocitarios; especialmente en un paciente hospitalizado expuesto a múltiples medicamentos, que puede desarrollar un aumento progresivo e inexplicable de la creatinina sérica.

La NIA es la lesión renal principal inducida por los inhibidores de la coestimulación inmune (*immune checkpoints inhibitors*): ipilimumab y tremelimumab (antígeno CT-4 anticitotóxico de los linfocitos T CTLA-4) y pembrolizumab y nivolumab (anticuerpos dirigidos frente a receptores PD-1 de muerte celular programada). El mecanismo de la lesión es presumiblemente el resultado de un aumento de la inmunidad mediada por células²⁹.

Para los antagonistas de CTLA-4 (ipilimumab), la NIA aparece de 6 a 12 semanas después del inicio del tratamiento, con una distancia de hasta 26 semanas. Cuanto más tardío es el inicio, mayor es la gravedad de la NIA, que en muchas ocasiones precisa de diálisis. Para los inhibidores de PD-1 (nivolumab y pembrolizumab), la NIA aparece a los 3-12 meses después del inicio del tratamiento³⁰. La mayoría de los pacientes recupera la función renal total o parcial si la NIA se reconoce temprano (lo ideal es que este período sea < 2 semanas) y el medicamento se retira de inmediato. Los esteroides son generalmente beneficiosos, a menos que haya IRA o exista una contraindicación³¹.

Se debe considerar la exclusión de otros agentes potencialmente ofensivos (AINE, IBP), ya que en muchos casos la NIA se resolvió después de retirarse.

Otros fármacos contra el cáncer que inducen NIA son los inhibidores del gen que elabora una proteína que se llama cinasa del

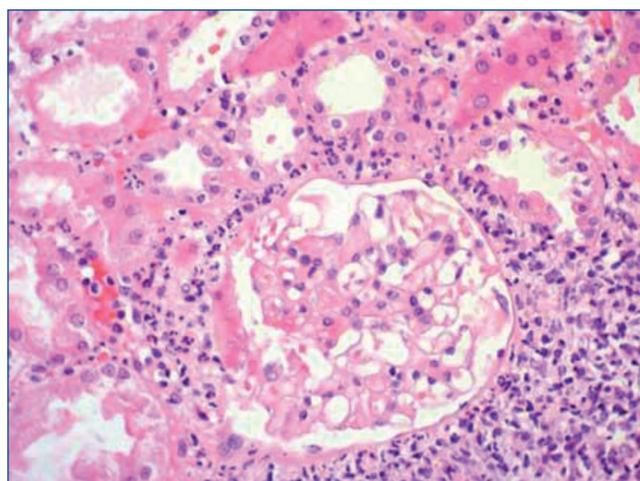


Figura 4. Nefritis intersticial aguda con infiltrados inflamatorios y edema dentro del intersticio.

linfoma anaplásico (ALK) (crizotinib), inhibidores del gen *BRAF* (dabrafenib, vemurafenib) e inhibidores de la tirosina cinasa (axitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, sunitinib) (tabla 6).

DISFUNCIÓN TUBULAR ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA Y TRASTORNOS ELECTROLÍTICOS

Síndrome de Fanconi (platinos y agentes alquilantes)

El túbulo proximal (TP) es el sitio más común de toxicidad en el riñón, ya que muchos medicamentos se excretan a través de él. El deterioro de la función normal del TP provoca la pérdida urinaria de sustancias que se reabsorben de manera predominante o exclusiva en este sitio, con las características clínicas del síndrome de Fanconi (SF) renal que se muestran en la tabla 7. El TP también reabsorbe cantidades significativas de sodio, potasio,

cloruro, magnesio y calcio, pero las vías alternativas de captación en el túbulo distal pueden compensar estas pérdidas³².

Los compuestos que contienen *platino* (cisplatino y carboplatino) y los *agentes alquilantes*, como la ifosfamida y la mercaptopurina-6, causan toxicidad aguda en el TP, que a menudo es reversible. Sin embargo, algunas personas pueden desarrollar una tubulopatía crónica, que persiste durante muchos años y puede ser progresiva. La mayor parte de la evidencia disponible sugiere que un defecto subyacente en el metabolismo de las células del TP es el mecanismo principal a través del cual la mayoría de los medicamentos causan SF³³.

En pacientes con SF establecido, el objetivo principal del tratamiento es prevenir las complicaciones derivadas de la pérdida urinaria de solutos. Para la hipofosforemia se pueden emplear los suplementos orales de fosfato y una dieta rica en fosfato. Por otro lado, dado que la 1-alfa-hidroxilasa se encuentra en el TP, los pacientes con SF también pueden requerir tratamiento con alfacalcidol o calcitriol para prevenir la desmineralización ósea. La acidosis metabólica crónica puede ser frecuente y se corrige con bicarbonato sódico oral. Sin embargo, el aumento de la pérdida renal de aminoácidos y glucosa no produce efectos desfavorables.

Tabla 6. Nefritis intersticial aguda inducida por quimioterapia (NIAg)

Agentes dirigidos (*targeted*)

Inhibidores de ALK (crizotinib)

Inhibidores de *BRAF* (dabrafenib, vemurafenib)

Inhibidores de la tirosina cinasa (axitinib, pazopanib, sorafenib, regorafenib, sunitinib)

Agentes de inmunoterapia (*immune checkpoints inhibitors*)

Inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab)

Inhibidores de la PD-1 (nivolumab, pembrolizumab)

CTLA-4: antígeno CT-4 anticitotóxico de los linfocitos T.

Tabla 7. Características clínicas del síndrome de Fanconi renal: pérdida urinaria de solutos que se reabsorben normalmente en el túbulo proximal

Glucosuria normoglucémica

Acidosis metabólica

Aminoaciduria

Aciduria orgánica

Hipofosfatemia

Hipouricemia

Hipopotasemia

Poliuria

Agentes anticáncer que producen hiponatremia

La hiponatremia en pacientes con cáncer induce una complicación neurológica grave y reduce la supervivencia. La hiponatremia a menudo está causada por la secreción inadecuada de hormona antidiurética o vasopresina —ADH— (SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas o de cabeza y cuello. También en otros tumores sólidos y neoplasias malignas hematológicas, pero en tasas más bajas.

Las causas de hiponatremia en los pacientes con cáncer pueden ser por la producción ectópica de ADH por el tumor o por los efectos de medicamentos anticancerígenos y paliativos en la producción o acción de ADH. Las causas principales y los mecanismos subyacentes de la hiponatremia inducida por medicamentos se muestran en la tabla 8³⁴. La hiponatremia relacionada con el tratamiento con medicamentos es un problema cada vez más importante en la práctica clínica de oncología y puede deberse a decenas de medicamentos. Otras causas de hiponatremia en pacientes con cáncer son hipovolémicas debido a la diarrea y los vómitos causados por el tratamiento contra el cáncer.

En relación con los agentes anticancerígenos:

- La vincristina y la vinblastina son tóxicas para la neurohipófisis y el sistema hipotalámico.
- El cisplatino induce hiponatremia por 2 mecanismos: SIADH y necrosis tubular (con un aumento de las pérdidas renales de magnesio, potasio y calcio).
- La ciclofosfamida intravenosa puede causar hiponatremia por alteración en la excreción de agua al potenciar el efecto de la ADH y, posiblemente, al aumentar su liberación. Tam-

Tabla 8. Causas principales y mecanismos subyacentes de la hiponatremia inducida por fármacos

Medicamentos que afectan la homeostasis del sodio y el agua

Diuréticos

Medicamentos que afectan la homeostasis del agua

<i>Incremento en la producción hipotalámica de ADH</i>	Antidepresivos: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, protriptilina, desipramina); inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; inhibidores de la monoaminoxidasa
	Fármacos antipsicóticos: fenotiazinas (tioridazina, trifluoperazina); butirofenonas (haloperidol)
	Medicamentos antiepilépticos: carbamazepina, oxcarbazepina, valproato de sodio
	Agentes anticancerígenos: alcaloides de la vinca (vincristina, vinblastina); compuestos de platino (cisplatino, carboplatino); agentes alquilantes (ciclofosfamida intravenosa, melfalán, ifosfamida); varios (metotrexato, interferones, anticuerpos monoclonales)
	Opiáceos
<i>Potenciación del efecto ADH</i>	Fármacos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina
	Antidiabéticos: clorpropamida, tolbutamida
	Agentes anticancerígenos: agentes alquilantes (ciclofosfamida intravenosa)
	AINE

Medicamentos contra el cáncer con mecanismos exactos desconocidos

Terapias dirigidas (*targeted*)

ADH: hormona antidiurética.

bién para prevenir la cistitis química, los pacientes que reciben ciclofosfamida deben beber grandes cantidades de agua (se recomienda la solución salina isotónica para reducir el riesgo de hiponatremia).

- El SIADH se registra en pacientes bajo tratamiento con interferón, interleucina (IL) 2 y levamisol, así como anticuerpos monoclonales.
- El metotrexato en dosis altas puede causar hiponatremia debido a un efecto tóxico en las áreas neurosecretoras del cerebro.
- En un metaanálisis de ensayos clínicos para evaluar la incidencia y el riesgo relativo de hiponatremia en pacientes con tumores sólidos que reciben terapias dirigidas (*target agents*), se incluyeron 13 estudios aleatorios de fase III con 6.670 pacientes tratados con 8 agentes dirigidos. La incidencia de la hiponatremia de alto grado con los inhibidores de la angiogénesis y con fármacos antirreceptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR) (anti-TKI o mAb) fue cercana al 8%. Además, el riesgo relativo (RR) de hiponatremia de alto grado con inhibidores de la angiogénesis fue de 2,69 en comparación con los anti-EGFR (anti-TKI o mAb), cuyo RR fue de 1,12³⁵. Los mecanismos exactos que subyacen a la mayor incidencia de hiponatremia en pacientes expuestos a estos agentes dirigidos aún no están claros. Estudios recientes demostraron la

actividad del VEGF en el metabolismo renal del sodio, lo que sugiere una actividad de los agentes receptores anti-VEGF/VEGF en la homeostasis del sodio³⁶.

En la hiponatremia en curso de tratamiento con fármacos, se recomienda suspender el tratamiento con estos agentes y evitar la readministración. Hay muchos textos y algoritmos para el tratamiento de la hiponatremia a los que no se hace referencia porque están fuera del alcance de este texto³⁷⁻³⁹.

Hipomagnesemia inducida por agentes anticancerígenos

- *Cisplatino*. No se une a las proteínas plasmáticas (a diferencia del oxaliplatino o el carboplatino), se filtra libremente a través del glomérulo y se acumula en las células tubulares. El posible mecanismo por el que el cisplatino induce específicamente la hipomagnesemia es la lesión directa que altera la reabsorción de magnesio en la extremidad ascendente del asa de Henle, así como en el túbulo distal⁴⁰. La toxicidad del cisplatino es dependiente de la dosis y causa apoptosis y necrosis celular en todos los compartimentos renales. La nefrotoxicidad es generalmente reversible, aunque un porcentaje de pacientes muy pequeño (< 3%) se mantiene con un FG < 29 ml/min/1,73 m² ^{41,42}. En la toxicidad renal por plati-

nos parece existir un componente de susceptibilidad individual e incluso datos recientes apuntan hacia una predisposición genética⁴³.

- **Bifosfonatos.** La hipomagnesemia puede ocurrir con los bifosfonatos como resultado de la unión de los bifosfonatos a los cationes de magnesio.
- **Anticuerpos monoclonales de cetuximab y panitumumab.** Los que se unen específicamente al receptor del EGF se asocian con una tasa alta de hipomagnesemia (60% en el caso de cetuximab). El mecanismo está relacionado con la inhibición del canal de Mg^{2+} TRPM6, que regula la absorción de magnesio en el intestino y los túbulos renales⁴⁴.

Hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia inducidas por agentes anticancerígenos

Además de la hipomagnesemia, los agentes de platino también pueden causar otras anomalías electrolíticas como la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipofosfatemia. Se consideran juntas debido a su relación con la deficiencia de magnesio y la resistencia a la corrección antes de la reposición de magnesio. Sin embargo, incluso en ausencia de un bajo nivel de magnesio, la pérdida renal de potasio, calcio y fosfato puede ocurrir como resultado del daño mediado por el platino en las membranas tubulares⁴⁰. En pacientes tratados con platino, la hipocalcemia está relacionada principalmente con la deficiencia de magnesio, ya que el magnesio es un cofactor requerido para la liberación de la hormona paratiroidea (PTH).

Los pacientes con cáncer pueden presentar hipofosfatemia. La anorexia o la desnutrición, junto con la pérdida de fosfato renal como consecuencia de la quimioterapia, son las causas principales. Ifosfamida, cisplatino e imatinib se han descrito principalmente causantes de hipofosforemia debido a la inducción de tubulopatía proximal y SF^{45,46}. Los tumores mesenquimatosos raros también causan hipofosfatemia debido a la secreción paraneoplásica de la hormona fosfatúrica, factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) que inducen la complicación conocida como osteomalacia inducida por tumor⁴⁷.

NEFROPATÍA POR CRISTALES

Se sabe que varios medicamentos que son insolubles en la orina humana precipitan dentro de los túbulos renales. La precipitación intratubular de medicamentos administrados de forma exógena o de cristales endógenos (inducidos por ciertos medicamentos) puede promover una lesión renal crónica y aguda, denominada nefropatía por cristales. El diagnóstico a menudo se realiza mediante la visualización de cristales característicos del fármaco en el sedimento de orina (especialmente cilindros cristalinos) o cristales intratubulares (con reacción celular circundante) en muestras de biopsia de riñón. Se sabe que la sulfadiazina, el aciclovir, el indinavir, el triamtereno y el metotrexato causan nefropatía cristalina⁴⁸.

La obstrucción tubular después de la precipitación de cristales intratubulares no es el principal mecanismo patógeno. La inflamación mediada por inflamasa inducida por cristales ofrece

una nueva explicación para la lesión renal causada por el depósito de cristales intratubulares⁴⁹.

En este contexto, la IRA puede prevenirse con una dosis apropiada del fármaco, expansión de volumen con alto flujo urinario y alcalinización de la orina cuando sea apropiado. El riesgo de nefrotoxicidad inducida por metotrexato aumenta con una orina ácida (ya que el metotrexato es difícilmente soluble en una orina ácida). Por ello se recomienda la alcalinización de la orina a un pH > 7, con una solución de bicarbonato intravenoso (horas de inicio antes de la administración de metotrexato), lo que puede aumentar la solubilidad del metotrexato hasta 10 veces, si bien se trata de una recomendación teórica, pues no hay estudios que hayan demostrado su beneficio. La glucarpidasa, que metaboliza rápidamente el metotrexato en metabolitos inactivos, puede prevenir la toxicidad sistémica del metotrexato al reducir rápidamente los niveles séricos de metotrexato que siguen siendo inaceptablemente altos a pesar de la hidratación adecuada y la alcalinización urinaria⁵⁰.

NUEVOS TRATAMIENTOS CAR-T CELLS Y NEFROTOXICIDAD

Los linfocitos T portadores de un receptor quimérico (CAR-T) para un antígeno tumoral se han convertido en una prometedora estrategia para pacientes con cánceres hematológicos resistentes a otros tratamientos. Los medicamentos CAR-T aprobados por la European Medicines Agency hasta este momento se dirigen a tratar la leucemia linfoblástica aguda de células B refractaria en recaída postrasplante, o en segunda o posterior recaída en pacientes pediátricos y adultos jóvenes, así como el linfoma B difuso de célula grande en recaída o refractario tras 2 o más líneas de tratamiento sistémico en pacientes adultos.

Pero también se están estudiando en tratamientos de tumores sólidos como el glioblastoma multiforme, el cáncer de ovario, el cáncer de páncreas, el mesotelioma y el cáncer de próstata.

La infusión de células CAR-T puede conducir a un síndrome de liberación de citocinas debido principalmente a la IL-6 que se libera junto con otras citocinas inflamatorias. La IRA es el resultado de una combinación de la hipoperfusión renal por acúmulo de líquido en tercer espacio, la hipotensión, la miocardiopatía inducida por citocinas y por los efectos inflamatorios directos. La IRA puede ser leve y prerrenal o grave por necrosis tubular aguda, y entre las medidas para su prevención está la administración concomitante de anti-IL-6⁵¹.

CRITERIOS CON LOS QUE SE HA REALIZADO LA REVISIÓN

Búsqueda sistemática en PubMed con las palabras: *cancer nephrotoxicity, chemotherapy, targeted, immunotherapy, car-T cells*.

Conflicto de intereses

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

Conceptos clave

1. El potencial nefrotóxico de la mayoría de los agentes anticancerígenos aumenta dramáticamente en presencia de una ERC preexistente. En consecuencia, las áreas importantes de mejora en la atención de los pacientes con cáncer son, primero, una determinación correcta del FG y, segundo, un mejor conocimiento y prevención de los efectos nefrotóxicos de los medicamentos anticancerosos.
2. En algunos casos de MAT que se han asociado a tratamientos anticancerosos, tanto convencionales (gemcitabina, mitomicina C, bleomicina y vincristina) o anticalcineurínicos como con los inhibidores VEGF (bevacizumab), el tratamiento con eculizumab ha tenido una respuesta positiva.
3. Algunos fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer pueden modificar la estructura de los podocitos causando proteinuria con lesiones histológicas glomerulares mínimas o hialinosis segmentaria y focal. Inducen un defecto reversible, por lo que la interrupción del fármaco (con o sin terapia con glucocorticoides) es eficaz para revertir la proteinuria, especialmente en aquellos con mínimas lesiones.
4. En los pacientes con cáncer, la LRA tiene una etiología mixta, en la que la presencia de sepsis, la isquemia y la nefrotoxicidad a menudo coexisten. Los mecanismos nefrotóxicos incluyen toxicidad directa por fármacos, vasoconstricción intrarrenal y obstrucción intratubular.
5. Los pacientes con cáncer son un factor de riesgo para la LRA poscontraste yodado.
6. La infusión de células CAR-T puede conducir a un síndrome de liberación de citocinas debido principalmente a la IL-6. La IRA es el resultado de una combinación de la hipoperfusión renal por acúmulo de líquido en tercer espacio, la hipotensión, la miocardiopatía inducida por citocinas y por los efectos inflamatorios directos.
7. La NIA es la lesión renal principal inducida por los inhibidores de la coestimulación inmune (*immune checkpoints inhibitors*): ipilimumab y tremelimumab (antígeno CT-4 anticitotóxico de los linfocitos T CTLA-4), y pembrolizumab y nivolumab (anticuerpos dirigidos frente a receptores PD-1 de muerte celular programada).
8. La disfunción tubular (SF) y los trastornos electrolíticos (hiponatremia, hipomagnesemia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia) en los pacientes con cáncer están relacionados con múltiples causas, aunque en muchos casos relacionados con la quimioterapia clásica. No obstante, la incidencia de la hiponatremia de alto grado es cercana al 8% con los inhibidores de la angiogénesis y con fármacos anti-EGFR (anti-TKI o mAb).
9. Los anticuerpos monoclonales de cetuximab y panitumumab que se unen específicamente al receptor del EGF se asocian con una tasa alta de hipomagnesemia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al; REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19:799-825.
2. 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.
- *** Se trata del estudio de referencia para la epidemiología de la enfermedad renal crónica en España.
3. Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, Machiels JP, Duck L, Kerger J, et al. Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer*. 2010;103:1815-21.
4. Canter D, Kutikov A, Sirohi M, Street R, Viterbo R, Chen DY, et al. Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors. *Urology*. 2011;77:781-5.
5. Nakamura Y, Tsuchiya K, Nitta K, Ando M. Prevalence of anemia and chronic kidney disease in cancer patients: clinical significance for 1-year mortality. *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011;53:38-45.
6. Königsbrügge O, Lötsch F, Zielinski C, Pabinger I, Ay C. Chronic kidney disease in patients with cancer and its association with occurrence of venous thromboembolism and mortality. *Thromb Res*. 2014;134:44-9.

7. De Francisco AIM, Fernandez E, Cruz JJ, Casas MT, Gómez-Gerique J, León A, et al. Under-recognized renal insufficiency in hospitalized patients: implications for care. *Eur J Intern Med.* 2010;21:327-32.
- ** Estudio del filtrado glomerular en pacientes ingresados en 10 grandes centros hospitalarios españoles, con más de 14.000 pacientes analizados en los diferentes departamentos.
8. Launay-Vacher V, Spano JP, Janus N, Gligorov J, Ray-Coquard I, Oudard S, et al; Renal Insufficiency and Anticancer Medications (IRMA) Study Group. Renal insufficiency and anticancer drugs in elderly cancer patients: a subgroup analysis of the IRMA study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;70:124-33.
9. Jhaveri KD, Shah HH, Patel C, Kadiyala A, Stokes MB, Radhakrishnan J. Glomerular diseases associated with cancer, chemotherapy, and hematopoietic stem cell transplantation. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21:48-55.
10. George JN, Nester CM. Syndromes of thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2014;371:1847-8.
- *** Este artículo de revisión cubre las diversas vías fisiopatológicas que pueden conducir a anemia hemolítica microangiopática y un estado procoagulante con o sin daño a los riñones y otros órganos.
11. Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published case reports. *Blood.* 2015;125:616-8.
12. Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008;358:1129-36.
13. Chow S, Roscoe J, Cattran DC. Plasmapheresis and antiplatelet agents in the treatment of the hemolytic uremic syndrome secondary to mitomycin. *Am J Kidney Dis.* 1986;7:407-12.
14. Al Ustwani O, Lohr J, Dy G, Levea C, Connolly G, Arora P, et al. Eculizumab therapy for gemcitabine induced hemolytic uremic syndrome: case series and concise review. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5:E30-3.
15. Weitz IC, Deloughery T. Effective treatment of chemotherapy induced atypical haemolytic uraemic syndrome: a case series of 7 treated patients. *Br J Haematol.* 2018;183:136-9.
- ** Buena respuesta con eculizumab a MAT inducida por fármacos utilizados en el tratamiento del cáncer.
16. Gosain R, Gill A, Fuqua J, Volz LH, Kessans Knable MR, Bycroft R, et al. Gemcitabine and carfilzomib induced thrombotic microangiopathy: eculizumab as a life-saving treatment. *Clin Case Rep.* 2017;5:1926-30.
17. Krishnappa V, Gupta M, Shah H, Das A, Tanphaichitr N, Novak R, et al. The use of eculizumab in gemcitabine induced thrombotic microangiopathy. *BMC Nephrol.* 2018;19:9.
18. Bayer G, Von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, et al. Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:557-66.
19. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:332-45.
20. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365:2398-411.
21. Markowitz G, Appel GB, Fine PL. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1164-72.
22. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. Treatment with IFN-alpha, -beta, or -gamma is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:607-15.
23. Makris C, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016;37:85-98.
24. Rosner MH, Perazella MA. Acute Kidney Injury in Patients with Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:1770-81.
- *** Esta revisión describe áreas de conocimiento clave para médicos de UVI y nefrólogos que atienden a pacientes con cáncer y problemas renales asociados con los nuevos quimioterápicos, como lesión renal aguda y trastornos electrolíticos.
25. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, Bongartz G, Bellin MF, Bertolotto M, et al. Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol.* 2018;28:2845-55.
- * Son las guías recomendadas por la European Society of Urogenital Radiology para la prevención de la lesión renal poscontraste yodado. Reducen los factores de riesgo sin criterios prospectivos y suponen, en nuestra opinión, un retroceso en los avances conseguidos hasta el momento con la finalidad de reducir la carga de trabajo de los departamentos de radiología.
26. De Francisco ALM, Arias M, Perez Valderrama B, Sebastia C. Lesión renal aguda poscontraste yodado en pacientes con cáncer. *Nefrología.* 2019. pii: S0211-6995(19)30057-8. [Epub ahead of print].
27. Hsieh MS, Chiu CS, How CK. Contrast medium exposure during computed tomography and risk of development of end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:e3388.
28. Muriithi AK, Leung N, Valeri M, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: A case series. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:558-66.
29. Izzedine H, Mateus C, Boutros C, Robert C, Rouvier P, Amoura Z, et al. Renal effects of immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:936-42.
- *** Interesante revisión de los efectos renales de los inhibidores de *check point*, incluida la nefritis tubulointerstitial aguda y la glomerulonefritis por inmunocomplejos. El daño renal agudo observado puede revertirse después de la interrupción del tratamiento y la función renal normalizarse con corticosteroides. Cualquier retraso en el tratamiento de esta complicación podría resultar en una lesión renal definitiva e irreversible.
30. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al; Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. Cancer and Kidney International Network Workgroup on Immune Checkpoint Inhibitors. *Am J Nephrol.* 2017;45:160-9.
31. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6:461-70.
32. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM.* 2014;107:261-9.
33. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:292-309.
34. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:144-5.
35. Berardi R, Santoni M, Rinaldi S, Nunzi E, Smerilli A, Caramanti M, et al. Risk of hyponatremia in cancer patients treated with targeted therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS One.* 2016;11:e0152079.
- *** Metaanálisis en el que se incluyeron 13 estudios aleatorizados en fase III. Se incluyeron 6.670 pacientes tratados con 8 agentes diri-

- gidos: el RR de la hiponatremia de alto grado con inhibidores de la angiogénesis fue de 2,69 en comparación con los anti-EGFR.
36. Gu JW, Manning RD Jr, Young E, Shparago M, Sartin B, Bailey AP. Vascular endothelial growth factor receptor inhibitor enhances dietary salt-induced hypertension in Sprague-Dawley rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297:R142-8.
 37. Escobar Y, Henao F, De las Peñas R, Rodríguez C. Algoritmo de tratamiento de la Hiponatremia Asociada al SIADH en el paciente oncológico. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: https://www.seom.org/seomcms/imagenes/stories/recursos/Algoritmo_SEOM_DE_HIPONATREMIA_OT-SUKA.pdf
 38. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. Algoritmo de Tratamiento de la Hiponatremia. SEN, SEEN, SEMI; 2012. Disponible en: http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/algoritmo_hiponatremia_2012.pdf
 39. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al; Hyponatraemia Guideline Development Group. Hyponatraemia diagnosis and treatment clinical practice guidelines. *Nefrologia.* 2017;37:370-80.
 40. Perazella MA. Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:1713-21.
 41. Latha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-term renal outcomes after cisplatin treatment. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11:1173-9.
 42. Zazuli Z, Vijverberg S, Slob E, Liu G, Carleton B, Veltman J, et al. Genetic variations and cisplatin nephrotoxicity: A systematic review. *Front Pharmacol.* 2018;9:1111.
 43. Oronsky B, Caroën S, Oronsky A, Dobalian VE, Oronsky N, Lybeck M, et al. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80:895-907.
 44. Maliakal P, Ledford A. Electrolyte and protein imbalance following anti-EGFR therapy in cancer patients: a comparative study. *Exp Ther Med.* 2010;1:307-11.
 45. Hall AM, Bass P, Unwin RJ. Drug-induced renal Fanconi syndrome. *QJM.* 2014;107:261-9.
 46. Francois H, Coppo P, Hayman JP, Fouqueray B, Mougenot B, Ronco P. Partial Fanconi syndrome induced by imatinib therapy: a novel cause of urinary phosphate loss. *Am J Kidney.* 2008;51:298-301.
 47. Chong WH, Molinolo AA, Chen CC, Collins MT. Tumor-induced osteomalacia. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:R53-77.
 48. Yarlagadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2008;7:147-58.
 49. Knauf F, Asplin JR, Granja I. NALP3-mediated inflammation is a principal cause of progressive renal failure in oxalate nephropathy. *Kidney Int.* 2013;84:895-901.
 50. Buchen S, Ngampolo D, Melton RG, Hasan C, Zoubek A, Henze G, et al. Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. *Br J Cancer.* 2005;92:480-7.
 51. Jhaveri KD, Rosner MH. Chimeric Antigen Receptor Cell Therapy and the kidney. What the Nephrologist Needs to Know. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:796-8.
- *** Resalta la necesidad de un buen conocimiento del síndrome de liberación de citocinas asociado con la terapia con células CAR-T para todos los nefrólogos que atienden a pacientes con cáncer.

Gestión personalizada de referencias bibliográficas y documentos médicos

Francisco Rivera Hernández

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

NefroPlus 2019;11(1):13-21

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Los conocimientos y avances de la medicina se encuentran en continua evolución, por lo que es necesario mantener una adecuada actualización de las novedades que se publican o se dan a conocer en la comunidad médica. Para gestionar esta información, en ocasiones masiva, es necesario disponer de un esquema personalizado de gestión de documentos médicos y de referencias bibliográficas. Las tareas más importantes son: a) seleccionar información adecuada y relevante; b) guardar; c) etiquetar, y d) recuperar con rapidez y facilidad las referencias bibliográficas. Además, hay que tener un sistema para redactar documentos médicos de cara a citar adecuadamente las referencias bibliográficas al final del manuscrito. El uso de procedimientos tradicionales basados en papel no tiene lugar en el momento actual, por su laboriosidad e innecesaria inversión de tiempo. Por tanto, es necesario disponer de ciertos programas informáticos que dispongan de un *software* con herramientas específicas, eficaces y seguras para la gestión de referencias bibliográficas u otras fuentes de información, así como su integración con procesadores de texto. En esta revisión se resumen las propiedades de estos programas de cara a administrar de forma individual la gestión de documentos médicos. Aunque existen varios de ellos, el *software* EndNote es uno de los más utilizados por su eficacia, seguridad y versatilidad. Por tanto, se resumen sus principales herramientas y su capacidad para resolver los problemas indicados anteriormente.

Palabras clave: *Software* referencias bibliográficas. Herramientas citación referencias bibliográficas. EndNote.

INTRODUCCIÓN

La información científica médica que nos llega en la actualidad es abrumadora, aunque no siempre con la suficiente calidad como para modificar la práctica profesional, tanto a nivel de atención a pacientes como para tareas docentes, investigadoras o de gestión^{1,2}. Por tanto, es esencial saber administrar de forma individual y eficiente dicha información para evitar pérdidas de tiempo y, al mismo tiempo, aprovechar la facilidad con la que llegan las novedades o publicaciones médicas^{3,4}. Los objetivos para la gestión eficaz de la información médica son, en mi opinión, los siguientes (tabla 1):

1. Seleccionar las publicaciones o documentos que contienen resultados o información que son interesantes y que se de-

ben leer con más o menos detalle en un determinado momento o en el futuro.

2. Guardar y etiquetar esta información en un lugar seguro (físico o electrónico) y de fácil acceso.
3. Recuperar la información guardada mediante procedimientos que permitan su localización en cualquier momento de forma rápida, segura y eficaz.

Tabla 1. Esquema para organizar y gestionar información biomédica

Seleccionar fuentes de información relevantes

Guardar y etiquetar la información con palabras clave personalizadas

Recuperar la información con fiabilidad y rapidez

Compartir referencias con otros grupos de estudio o investigación

Integrar procesadores de texto y archivo de referencias bibliográficas para la redacción de manuscritos

Correspondencia: Francisco Rivera Hernández

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

C/ Obispo Rafael Torija, s/n. 13005 Ciudad Real.

friverahdez@senefro.org

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

4. Compartir documentos para redactar manuscritos en grupo o discusión de casos clínicos con otros compañeros.
5. Redactar documentos, para integrar el procesador de texto con la base de datos de referencias bibliográficas.

A continuación, se detallan estos apartados.

SELECCIÓN DE CONTENIDOS (PUBLICACIONES U OTROS DOCUMENTOS)

La primera tarea es seleccionar la información de documentos que contienen datos nuevos o actualizados de los avances y conocimientos médicos. Para ello es necesario revisar las publicaciones periódicas generales, así como las propias de cada especialidad. Es importante disponer de un listado de las revistas (en cualquier formato, papel o electrónico) que, por su factor de impacto, ofrecen información que ha sido revisada por, al menos, 2 correctores (revisión por pares, *peer review*), el comité editorial y el director. En la tabla 2 se indican las más importantes (con el factor de impacto de 2017) en el campo de la nefrología⁵. Para esta selección, lo tradicional es revisar las publicaciones en papel que llegan a las bibliotecas de los hospitales y de las facultades de medicina, habitualmente expuestas en las estanterías más accesibles. Pero no siempre estos centros están suscritos a las publicaciones que nos interesan. No obstante, en la actualidad este problema puede estar resuelto mediante la suscripción electrónica a los denominados e-TOC (acrónimo de *electronic table of contents*) o a sus *newsletter*, que permiten recibir por correo electrónico de forma gratuita el índice de cada uno de los números o fascículos de las publicaciones. Este servicio lo ofrecen la mayoría de las revistas de calidad y, además de mantener la información al día, permite la selección de las publicaciones que se quieren estudiar con detenimiento. Además, en estos correos electrónicos se dispone de enlaces en cada una de las publicaciones que permiten la lectura de los manuscritos con más detalle, con la posibilidad de su descarga en formato PDF, bien de forma gratuita o por suscripción individual o institucional. Afortunadamente, el acceso al *abstract* es gratuito. La mayoría de las llamadas e-bibliotecas de las instituciones sanitarias (p. ej., la e-biblioteca del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha [SESCAM]) tienen alguna forma de proveer estas publicaciones *on-line* de forma gratuita, bien a través de la *web* o bien por solicitud de préstamo interbibliotecario.

GUARDAR

Una vez seleccionadas las publicaciones, el paso siguiente es su almacenamiento. La mayoría de los documentos suelen estar en formato PDF, pero también pueden ser de texto (Microsoft Word®, Apple Pages® u otros programas que usan archivos tipo RTF) o presentaciones (Microsoft PowerPoint® y Apple Keynote®, entre los más usados). Aunque la mayoría de estos documentos suelen descargarse en la *web*, otros pueden ser de elaboración personal o bien estar cedidos por compañeros. En la actualidad, para poder guardar y etiquetar adecuadamente esta información, es imprescindible disponer de alguna herramienta informática que permita hacer este trabajo de forma rápida

Tabla 2. Revistas recomendadas en nefrología

Medicina Interna y ciencias básicas

New England Journal of Medicine, FI: 79,258

Lancet, FI: 53,254

Journal of the American Medical Association, FI: 47,661

British Medical Journal, FI: 23,259

Annals of Internal Medicine, FI: 19,384

Lancet Diabetes & Endocrinology, FI: 19,313

American Journal of Medicine, FI: 5,117

Nefrología Clínica, enfermedad renal aguda o crónica

Nature Reviews Nephrol, FI: 14,101

Journal of the American Society of Nephrology, FI: 8,655

Kidney International, FI: 8,429

American Journal of Kidney Diseases, FI: 7,129

Nature Clinical Practice Nephrology, FI: 6,083

Clinical Journal American Society of Nephrology, FI: 5,835

Nephrology Dialysis and Transplantation, FI: 4,600

Current Opinion in Nephrology and Hypertension, FI: 3,370

Kidney International Supplements, FI: 3,357

Seminars in Nephrology, FI: 3,350

Kidney & Blood Pressure Research, FI: 3,000

Lupus, FI: 2,969

American Journal of Nephrology, FI: 2,884

Journal of Nephrology, FI: 2,724

Journal of Renal Nutrition, FI: 2,651

Advances in Chronic Kidney Disease, FI: 2,633

Pediatric Nephrology, FI: 2,627

BMC Nephrology, FI: 2,395

Nephron Experimental Nephrology, FI: 2,238

CardioRenal Medicine, FI: 2,221

Nephron, FI: 2,203

Nephrology (Carlton), FI: 2,178

Nephron Clinical Practice, FI: 2,138

Tabla 2. Revistas recomendadas en nefrología (cont.)

<i>Clinical Experimental Nephrology</i> , FI: 2,016
<i>Iranian Journal of Kidney Diseases</i> , FI: 1,192
<i>International Urology and Nephrology</i> , FI: 1,692
<i>Minerva Urologica e Nefrologica</i> , FI: 1,449
<i>Clinical Nephrology</i> , FI: 1,352
<i>Scandinavian Journal of Urology and Nephrology</i> , FI: 1,243
<i>Nefrología</i> , FI: 1,167
<i>Contributions to Nephrology</i> , FI: 0,931
<i>Nephrology Nursing Journal</i> , FI: 0,744
<i>Nephrologie & Therapeutique</i> , FI: 0,479
<i>Revista de Nefrología Diálisis y Trasplante</i> , FI: 0,019
<i>Kidney International Reports</i> , no indexada
<i>NefroPlus</i> , no indexada
<i>Clinical Kidney Journal</i> , no indexada
Diálisis
<i>Peritoneal Dialysis International</i> , FI: 2,009
<i>Blood Purification</i> , FI: 1,919
<i>Seminars in Dialysis</i> , FI: 1,818
<i>Renal Failure</i> , FI: 1,440
<i>Therapeutic Apheresis and Dialysis</i> , FI: 1,416
<i>Hemodialysis International</i> , FI: 1,237
Hipertensión
<i>Circulation</i> , FI: 18,880
<i>Hypertension</i> , FI: 6,823
<i>Journal of Hypertension</i> , FI: 4,092
<i>Hypertension Research</i> , FI: 3,439
<i>Current Hypertension Reports</i> , FI: 3,234
<i>American Journal of Hypertension</i> , FI: 3,046
<i>Kidney and Blood Pressure Research</i> , FI: 3,000
<i>Journal of Clinical Hypertension</i> , FI: 2,629
<i>Journal of the American Society of Hypertension</i> , FI: 2,615
<i>Journal of Human Hypertension</i> , FI: 2,433

Tabla 2. Revistas recomendadas en nefrología (cont.)

<i>Pregnancy-Hypertension</i> , FI: 2,011
<i>International Journal of Hypertension</i> , FI: 1,617
<i>Clinical and Experimental Hypertension</i> , FI: 1,367
<i>Hipertensión y Riesgo Vascular</i> , no indexada
Trasplante
<i>American Journal of Transplantation</i> , FI: 6,493
<i>Transplantation</i> , FI: 3,960
<i>Current Opinion in Organ Transplantation</i> , FI: 2,869
<i>Transplantation Reviews</i> , FI: 2,364
<i>Clinical Transplantation</i> , FI: 1,518
<i>Transplantation Proceedings</i> , FI: 0,806
Investigación
<i>Nature</i> , FI: 41,577
<i>Science</i> , FI: 41,058
<i>Nature Med</i> , FI: 32,621
<i>Cell</i> , FI: 31,398
<i>Cell Metabolism</i> , FI: 20,565
<i>Journal of Clinical Investigation</i> , FI: 13,251
<i>Journal of Experimental Medicine</i> , FI: 10,790
<i>Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America (PNAS)</i> , FI: 9,504
<i>Nephron Physiology</i> , FI: 3,455
<i>Journal of Applied Physiology</i> , FI: 3,256
<i>American Journal of Physiology-Renal Physiology</i> , FI: 3,164
<i>Public Library Science (PLOS One)</i> , FI: 2,766
<i>Experimental Nephrology</i> , FI: 1,511

FI: Journal Impact Factor, 2017 (factor de impacto)⁵.

y segura (tabla 3). Así, hay varios programas diseñados para esta función que, de hecho, son bases de datos adaptadas para gestionar referencias bibliográficas^{1,6}. No es conveniente usar programas tipo Microsoft Excel®, Access® o similares, pues no se adaptan específicamente a las peculiaridades del tratamiento de documentación científica. Por otro lado, el almacenamiento más o menos ordenado de documentos PDF (en general en carpetas temáticas) en el disco duro tampoco es eficaz por la

Tabla 3. Requisitos de programas para la gestión de referencias bibliográficas

Importar citas de bases de datos bibliográficas y de páginas web

Incluir en un solo archivo todo tipo de referencias

Permitir:

Trabajar con archivos PDF

Organizar referencias

Anotar referencias

Compartir citas bibliográficas

Intercambiar registros con otros gestores de referencias

Formatear las citas en varios estilos

Tener herramientas para integrarse con procesadores de textos para la incorporación automática de citas

Adaptado de Mahajan et al¹.

complejidad de los contenidos de los documentos y la dificultad en su catalogación⁷. El *software* más extendido para la gestión de referencias es, en mi opinión, EndNote (<https://endnote.com/>)^{8,9}. Hay otros programas en el mercado para gestión de referencias, como Mendeley^{6,10,11}, Papers^{11,12}, RefWorks¹³, Zotero¹⁴ y otros que tienen la misma finalidad¹⁵, pero con algunas diferencias¹⁶. En la tabla 4 se indican sus principales características^{17,18}. A continuación se resumen las herramientas específicas de EndNote, si bien algunos de los programas mencionados anteriormente pueden tener prestaciones similares. Lo más importante es conocer las posibilidades de la gestión informática de la información médica y las ventajas que aportan sus diferentes herramientas¹⁹⁻²². Volviendo a EndNote, este programa responde a todas las necesidades para la gestión de referencias bibliográficas y tiene una capacidad prácticamente ilimitada para almacenar registros en un único archivo (cuya extensión es *.enl*), en el que cada referencia es un registro y estos pueden tener diferentes campos según la plantilla seleccionada. Su utilización no es compleja una vez se ha adquirido una cierta experiencia en su uso^{2,15,23,24}. No es necesario crear varios archivos para temas diferentes, pues se pueden crear grupos que evitan crear archivos independientes según temas²⁵. Su lanzamiento fue en el año 1988 y actualmente se encuentra en la versión X9, si bien cada 1-2 años se hace una actualización. Se puede utilizar en entorno Windows e iOS²⁶ y es compatible con los navegadores más populares (Internet Explorer, Safari, Mozilla Firefox, Google Chrome). Incluso en la última versión se puede descargar una App para iPad. Una desventaja es que no es gratuito, su precio oscila entre 278 y 365 € (septiembre de 2019, según se descarge de la *web* o se adquiera en formato CD-ROM, pero algo inferior para estudiantes) y no hay versión en castellano.

Los programas ProCite y Reference Manager (ya en desuso) son compatibles con EndNote y sus registros se pueden exportar directamente a EndNote.

Las formas de añadir referencias bibliográficas en EndNote son, de forma resumida, las siguientes (fig. 1):

- Manual, introduciendo manualmente desde el teclado del ordenador. Esta forma no es recomendable, por la posibilidad de errores y pérdida de tiempo, a menos que se trate de archivos personales o documentos en papel que no tienen versión electrónica (p. ej., documentos administrativos, fotocopias de artículos antiguos o documentos exclusivamente en papel).
- Importación directa de archivos PDF, previa selección de filtro PDF. Se pueden importar varias publicaciones o incluso carpetas completas que contengan archivos PDF. Esto es posible cuando el archivo tiene en su interior los denominados DOI (*digital object identifier*), de tal manera que los metadatos se extraen automáticamente desde el archivo PDF. En esta importación se rellenan de forma automática todos los campos de la publicación como autores, título, año, etc. En raras ocasiones, no se rellenan adecuadamente estos campos, por lo que es necesario editar todos ellos de forma manual. Los archivos PDF que se adjuntan a cada registro se pueden editar y añadir notas de cara a facilitar su inclusión en publicaciones o para ser compartidos. Esta importación no es posible con archivos PDF que contienen documentos escaneados.
- Importación directa desde PubMed^{27,28} u otras bases de datos bibliográficas, que permite guardar, imprimir y/o volcar los resultados en un gestor de referencias bibliográficas. Como es bien sabido, el motor de búsqueda de PubMed es muy potente, especialmente cuando se usan las herramientas "MeSH", "non-MeSH", "Citation Verification", "Author Searching", "Single Citation Matcher" o "Multiple Citation Matcher"^{29,30}. Para guardar los resultados de una búsqueda en PubMed hay que pulsar la opción "Send to". De esta manera, se pueden enviar los resultados a la opción Citation Manager, donde se generan archivos *.nbib, que al abrirse con EndNote se añaden automáticamente las referencias incluidas en ellos²⁸. También desde PubMed se puede seleccionar el destino "File" para crear archivos en formato *.txt tipo MEDLINE y filtro PubMed (NLM), que permiten la incorporación de los registros seleccionados a un archivo EndNote³¹.
- Incorporación desde páginas *web* de las revistas en su versión *on-line*, usando las opciones "Download Citation Manager", "Download Citation" o herramienta similar, que se encuentran en la mayoría de las versiones *web* de las principales publicaciones. Con esta herramienta se crean archivos con extensiones *.ris o *.enw, que al abrirlos incorporan todos los datos de la publicación en registros de EndNote.
- Incorporación desde el motor de búsqueda de EndNote, que es capaz de conectarse con varias bases de datos, entre ellas PubMed, y permite buscar referencias mediante operadores booleanos. Una vez seleccionadas las referencias encontradas, se pueden añadir a la base de datos personal, mientras que las referencias que no se quieren guardar se pueden eli-

Tabla 4. Comparación de los distintos programas de software para la gestión de referencias bibliográficas. Adaptada de "Comparison of reference management software", 2019¹⁷ y "Up Close: The 5 Best Reference Management Programs", 2019¹⁸

	Desarrollador	Coste	Sistemas operativos	Formatos de archivos de exportación*	Formatos de archivos de importación*	Estilos de citación	Formatos de listado de referencias	Integración procesadores de texto
EndNote	Clarivate Analytics	278-365 €	Windows Mac OSX iOS App	Bib TeX EndNote/Refer/ BibIX Medline MODS XML RIS	Bib TEX EndNote/Refer/ BibIX ISI Medline MODS XML Ovid PubMed	APA, Harvard, MLA y más de 7.000	HTML, RTF, <i>plain text</i> , RSS, <i>clipboard</i> , XML	Words for Windows, Word for Mac, Pages, RTF
Mendeley	Elsevier	Gratis	Windows Mac OSX Linux iOS App	Bib TeX EndNote/Refer/ BibIX RIS	Bib TEX EndNote/Refer/ BibIX	APA, Harvard, MLA y más de 9.000	HTML, RTF, <i>plain text</i> , RSS, <i>clipboard</i> , XML, HTML	Words for Windows, Word for Mac
Papers	ReadCube	3-10 \$ mensual	Mac OSX iOS App Online	Bib TeX EndNote/Refer/ BibIX RIS	Bib TEX EndNote/Refer/ BibIX PubMed	APA, Harvard, MLA y más de 9.000	HTML, RTF, PDF	Words for Windows, Word for Mac, Pages, OpenOffice
RefWorks	Ex Libris/ ProQuest	Gratis mediante suscripción académica o institucional	Windows Mac OSX ChromeOS iOS App	Bib TeX EndNote/Refer/ BibIX MODS XML RIS	Bib TEX CSA EndNote/Refer/ BibIX ISI Medline MODS XML Ovid PubMed	APA, Harvard, Chicago, Vancouver, Turabian, MLA y más de 4.300	HTML, RTF, <i>plain text</i> , DOC, ODT, RSS	Words for Windows, Word for Mac, Google Docs, RTF
Zotero	Roy Rosenzweig Center for History and New Media at GMU	Gratis	Windows Mac OSX Linux iOS App	Bib TeX EndNote/Refer/ BibIX Medline MODS XML RIS	Bib TEX EndNote/Refer/ BibIX ISI Medline MODS XML Ovid PubMed	APA, Harvard, MLA y más de 9.000	HTML, RTF, RSS, <i>clipboard</i>	Words for Windows, Word for Mac, OpenOffice, RTF, Google Docs

*Formatos de archivos para importar o exportar datos entre los diferentes programas de gestión de referencias bibliográficas.

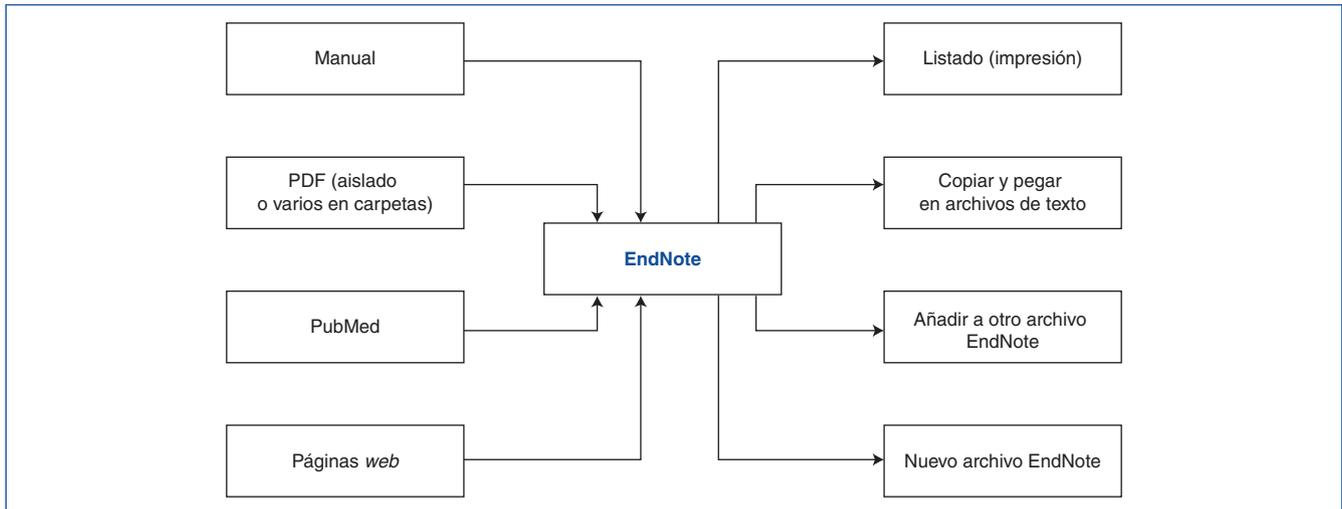


Figura 1. Modalidades para incorporar y exportar registros a EndNote.

minar. No obstante, este motor tiene ciertas limitaciones, y es preferible hacer las búsquedas directamente desde PubMed y después exportarlas para su incorporación a EndNote.

Sea cual fuere la forma de alimentar la base de datos, es necesario revisar los datos de cada referencia para que su recuperación pueda ser eficaz. Los campos más importantes son:

- *Author, Year, Title, Journal, Volume, Issue y Pages*: O bien los datos requeridos para libros completos o capítulos aislados.
- *Keywords*: bien las suministradas por la revista o mejor aún personalizadas para facilitar las búsquedas posteriores. Es muy importante que cada referencia tenga varias *keywords*, dado que la mayoría de las publicaciones contienen información de varios temas a la vez. Al estar etiquetadas con varias *keywords*, es más fácil su localización según la estrategia de búsqueda.
- *File attachments*: archivo adjunto (PDF u otro). Dado que el archivo PDF (o de cualquier otro tipo) se puede incorporar al registro de la referencia, es conveniente que no falte. Se pueden adjuntar varios archivos o incluso una carpeta con varios de ellos en un solo registro. Los archivos PDF se pueden incorporar con la función "Drag and drop" o bien la opción "File attachment". Sorprendentemente, la herramienta "Find full text" puede buscar e incorporar automáticamente archivos PDF en Internet, siempre y cuando la suscripción sea gratuita.
- *Call number*: solo es necesario si el documento está en papel. Al adjudicar un número a la publicación en este campo y escribir a mano el mismo número en el documento en papel se facilita su búsqueda y recuperación.

RECUPERAR

La recuperación es esencial para poder consultar las referencias guardadas. No tiene sentido guardar información si no hay herramientas para poder recuperarla en cualquier momento. Para ello es importante que las palabras clave (*keywords*) no falten en

cada registro y que sean varias, para poder localizarlas con diferentes criterios de búsqueda. Como se ha comentado anteriormente, es clave tener una lista personalizada de *keywords* para poder localizar las referencias. Para esta función, EndNote tiene un motor de búsqueda muy eficaz, que permite usar operadores lógicos (booleanos) para buscar datos en cualquier campo. El resultado de la búsqueda se puede visualizar, imprimir, exportar o compartir con otros usuarios^{1,32,33}. Este motor de búsqueda es idéntico al utilizado para buscar referencias en la *web*.

COMPARTIR

Finalmente, hay que señalar que las referencias (registros) se pueden no solo almacenar y visualizar (con el estilo que se desee) sino que se pueden imprimir, copiar y pegar en otros programas (procesadores de texto, presentaciones, correo electrónico, etc.) para uso personal o compartido. Se puede elegir entre múltiples estilos de visualización, según las características de las principales revistas, que determinan cómo se ven las referencias en el panel de EndNote, así como el aspecto al imprimir, exportar, previsualizar o al crear listados de referencias (fig. 1). Por otro lado, se pueden crear archivos de EndNote que contengan las referencias seleccionadas de cara a enviar y compartir este archivo con otros usuarios de este programa. También existe la posibilidad de sincronizar un archivo EndNote con uno similar *on-line*, pero esta duplicidad está disponible de forma gratuita solo los 2 primeros años tras la compra. Una limitación en esta versión *web* es que no tiene capacidad ilimitada para almacenar registros. Esta versión *web* (<https://access.clarivate.com/login?app=endnote>) permite formar y compartir grupos con otros usuarios para manejar ciertas publicaciones³⁴. También se puede acceder a EndNote Web tras el registro en la ISI Web of Science, que en ocasiones se ha hecho de forma institucional y, por tanto, su uso es gratuito para los profesionales autorizados.

Con todo lo indicado anteriormente, se completan los procesos de gestión de referencias bibliográficas y de documentos

médicos mediante un *software* adecuado. Esta tarea exige algo de tiempo y paciencia y es clave el uso frecuente para que sea realmente útil en el tratamiento de la información científica. La mejor manera de familiarizarse con el programa es usarlo con frecuencia, como ocurre con otras aplicaciones informáticas. Para completar su conocimiento es conveniente consultar los manuales de uso (resumido y extenso) que se pueden descargar de la página *web* de EndNote (<https://endnote.com/>), así como pasar a formar parte de sus foros, seguirlo en twitter (<https://twitter.com/EndNoteNews>), Facebook o YouTube (<https://www.youtube.com/user/EndNoteTraining>).

REDACCIÓN DE DOCUMENTOS

La redacción de documentos conlleva citar de forma adecuada las referencias bibliográficas que sustentan lo que se escribe en ellos. En la mayoría de las publicaciones se inserta un número en el cuerpo del manuscrito que hace referencia a las publicaciones, cuya cita completa está en las referencias. Como se indica en la mayoría de las revistas, entre ellas *Nefrología* y *NefroPlus*, hay que comprobar que todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa³⁵. Cuando este proceso se hace de forma manual, supone una tarea tediosa y propensa a cometer errores en la concordancia entre la numeración del texto y su número correspondiente en el listado de referencias¹. Nuevamente, la incorporación de herramientas informáticas, entre las que se encuentra EndNote, supone un considerable avance, porque permite conectar el procesador de textos con la base de datos bibliográfica (fig. 2)³⁶. Esto es posible porque, tras la instalación de EndNote, aparece una opción en el menú de herramientas de Microsoft Word que permite la integración de ambos programas mediante la función denominada "Cite while you write (CWYW)"³⁷. Esta integración permite que la inclusión de una o

varias referencias desde EndNote en el texto añada un número que se corresponde con la referencia que se añade automáticamente al final del manuscrito³⁷. Además, si se cambia el texto, por ejemplo cuando se copia y pega el texto que incluye algunas citas, se reformatea el texto y su listado de citas para que no se pierda la concordancia entre ellas. Además, se pueden incluir varias citas mediante el proceso de copiar registros desde EndNote y pegar estas referencias en el texto del manuscrito²³. Otro procedimiento para incluir referencias en el texto es usar la herramienta "Drag and drop", que permite arrastrar los registros de EndNote y soltarlos en el lugar adecuado del texto.

Como es bien conocido, cada revista tiene unas normas para los autores de cara a presentar un manuscrito para su evaluación, que incluyen cómo redactar el estilo de las referencias bibliográficas³⁸. En este sentido, EndNote dispone de la mayoría de los estilos posibles, que se pueden cambiar de forma automática, de tal manera que se puede elegir el más adecuado para la revista a la que se quiere enviar el manuscrito. De esta manera, los autores tienen que seleccionar el estilo (o plantilla) correspondiente a la revista, para que el procesador de texto aplique automáticamente el estilo adecuado³⁹. Esto es especialmente útil si se quiere reenviar una publicación a una revista diferente a la primera elegida, dado que en ocasiones se ha rechazado en la primera opción. Algunos estilos contienen el enlace *web* de PubMed y el DOI (*digital object identifier*) de los registros, de tal manera que las referencias se pueden consultar de forma *on-line*.

En resumen, es imprescindible saber seleccionar, guardar y recuperar la información médica que nos llega de forma constante. Es recomendable tener alguna herramienta informática para esta gestión, entre las que destaca el programa EndNote. Finalmente, hay que utilizar este *software* u otro para redactar ma-

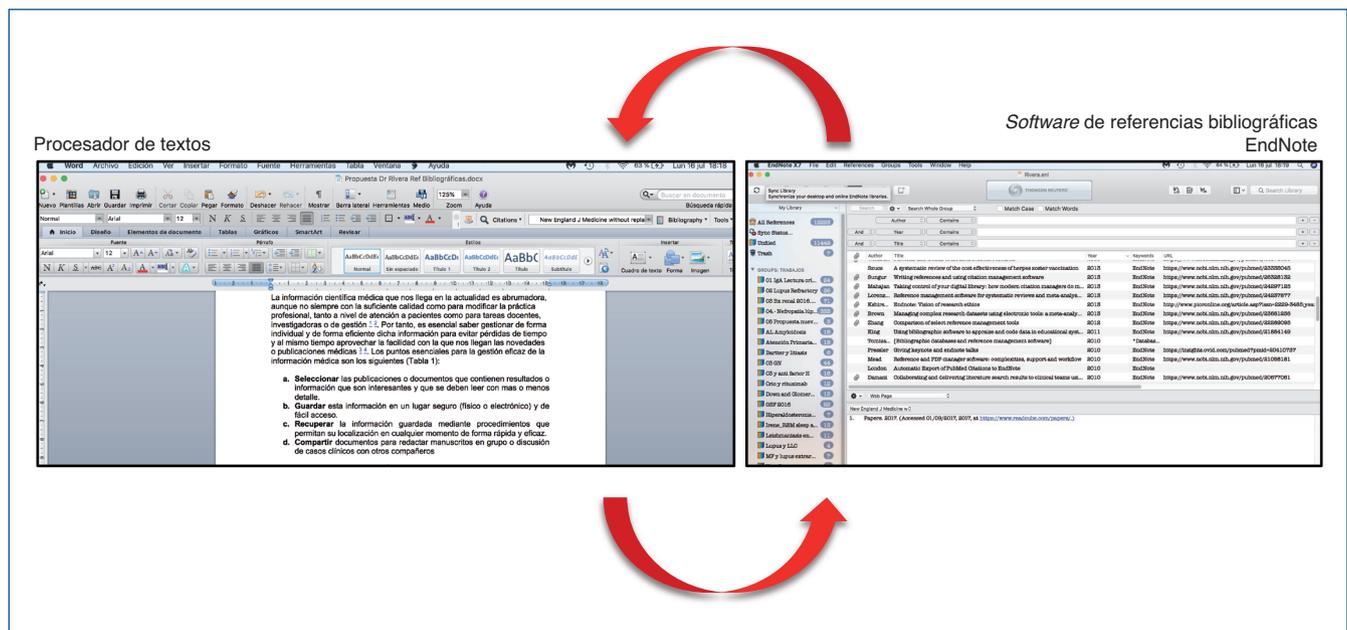


Figura 2. Integración entre procesador de textos (MS Word®) y software de referencias bibliográficas (EndNote) para la elaboración de documentos.

manuscritos o documentos médicos de cara a ahorrar tiempo y evitar errores.

Agradecimientos

A los Dres. Alberto Ortiz y Luis Jiménez del Cerro, por su ayuda en la elaboración de la tabla 2. A Irene Rivera, por sus comentarios y correcciones. A María Palop y Ángel Pozuelo,

bibliotecarios del Hospital General Universitario de Ciudad Real, por su ayuda en la obtención de referencias bibliográficas.

Conflictos de intereses

El autor declara que no tiene conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

Conceptos clave

La información médica se debe organizar de forma personalizada, con las siguientes características:

1. Seleccionar los documentos que aportan información valiosa para temas asistenciales, docentes, de investigación o de gestión.
2. Guardar y etiquetar adecuadamente esta información (con varias palabras clave o *keywords*) en un lugar seguro, especialmente en formato electrónico.
3. Recuperar de forma rápida y eficaz la información guardada.
4. Utilizar una herramienta informática eficaz y segura.
5. Redactar manuscritos médicos mediante la integración de procesadores de texto y la herramienta informática para evitar errores en la inserción y concordancia de las referencias bibliográficas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahajan AK, Hogarth DK. Taking control of your digital library: how modern citation managers do more than just referencing. *Chest*. 2013;144:1930-3.
2. Peters MD. Managing and Coding References for Systematic Reviews and Scoping Reviews in EndNote. *Med Ref Serv Q*. 2017;36:19-31.
3. Rivera F, Garcia Rojo M. Las búsquedas de bibliografía: nuevas soluciones para un viejo problema. *Nefrología*. 2003;23:487-96.
4. Ravenscroft EF. What can bibliographic software offer you? *CANNT Journal*. 2000;10:43-4.
5. InCites Journal Citation Reports. Clarivate Analytics, 2019 [consultado 22-2-2019]. Disponible en: <https://jcr.clarivate.com>
6. Sungur MO, Seyhan TO. Writing references and using citation management software. *Turk J Urol*. 2013;39:25-32.
7. Perkel JM. Eight ways to clean a digital library. *Nature*. 2015;527:123-4.
8. EndNote. 2019 [consultado 22-2-2019]. Disponible en: <http://endnote.com/>
9. King R, Hooper B, Wood W. Using bibliographic software to appraise and code data in educational systematic review research. *Med Teach*. 2011;33:719-23.
10. Mendeley. 2019 [consultado 22-2-2019]. Disponible en: <https://www.mendeley.com/>
11. Mead TL, Berryman DR. Reference and PDF-manager software: complexities, support and workflow. *Med Ref Serv Q*. 2010;29:388-93.
12. Papers; 2019 [consultado 22-2-2019]. Disponible en: <https://www.readcube.com/papers/>
13. RefWorks; 2019 [consultado 22-2-2019]. Disponible en: <https://www.refworks.com/es/>
14. Zotero; 2019 [consultado 22-2-2019]. Disponible en: <https://www.zotero.org/>
15. Zhang Y. Comparison of select reference management tools. *Med Ref Serv Q*. 2012;31:45-60.
16. Citation management. What's the best citation management software for me?; 2019 [consultado 26-2-2019]. Disponible en: <https://guides.library.utoronto.ca/c.php?g=250610&p=1671260>
17. Comparison of reference management software; 2019 [consultado 22-2-2019]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Comparison_of_reference_management_software
18. Up Close: The 5 Best Reference Management Programs; 2019[consultado 26-2-2019]. Disponible en: https://www.scribendi.com/advice/reference_management_software_solutions.en.html
19. Lorenzetti DL, Ghali WA. Reference management software for systematic reviews and meta-analyses: an exploration of usage and usability. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:141.
20. Gilmour R, Cobus-Kuo L. Reference Management Software: a Comparative Analysis of Four Products. *Issues in Science and Technology Librarianship Summer*; 2011.
21. Tramullas J, Sánchez-Casabón A, Garrido P. Studies and analysis of reference management software: a literature review. *El profesional de la información*. 2015;24:680-8.

22. München Universitätsbibliothek Technische Universität München. Reference Management Software Comparison. 6th Update. München: UTU München; 2016.
23. Reiss M, Reiss G. Experience with the reference manager EndNote-EndLink. *Radiologe*. 1998;38:779-82.
24. Reiss M, Reiss G. The new features of the bibliography database manager EndNote 6.0 and 7.0. *Praxis*. 2005;94:379-83.
25. Kali A, Srirangaraj S. EndNote as document manager for summative assessment. *J Postgrad Med*. 2016;62:124-5.
26. Bramer WM, Milic J, Mast F. Reviewing retrieved references for inclusion in systematic reviews using EndNote. *J Med Libr Assoc*. 2017;105:84-7.
27. PubMed; 2019 [consultado 22-2-2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?db=pubmed>
28. Buscar en Medline con PubMed; 2019 [consultado 22-2-2019]. Disponible en: [https://bibliosaude.sergas.gal/DXerais/438/guía de uso medline - 03.pdf](https://bibliosaude.sergas.gal/DXerais/438/guía%20de%20uso%20medline%20-%2003.pdf)
29. Gomis M, Gall C, Brahmi FA. Web-based citation management compared to EndNote: options for medical sciences. *Med Ref Serv Q*. 2008;27:260-71.
30. Gall C, Brahmi FA. Retrieval comparison of EndNote to search MEDLINE (Ovid and PubMed) versus searching them directly. *Med Ref Serv Q*. 2004;23:25-32.
31. London S, Gurdal O, Gall C. Automatic Export of PubMed Citations to EndNote. *Med Ref Serv Q*. 2010;29:146-53.
32. Brown SA, Martin EE, Garcia TJ, Winter MA, García AA, Brown A, et al. Managing complex research datasets using electronic tools: a meta-analysis exemplar. *Comput Inform Nurs*. 2013;31:257-65.
33. Kruger K. Electronic medical records should be structured. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2007;127:2090-3.
34. Damani S, Fulton S. Collaborating and delivering literature search results to clinical teams using web 2.0 tools. *Med Ref Serv Q*. 2010;29:207-17.
35. Guía de publicación para autores. *Nefrología*; 2019. Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-guia-autores>
36. Bramer W, Bain P. Updating search strategies for systematic reviews using EndNote. *J Med Libr Assoc*. 2017;105:285-9.
37. Miller MC. EndNote Plus 2.2, including an add-in for Microsoft Word. *MD Comput*. 1997;14:302-5.
38. Brahmi FA, Gall C. EndNote and Reference Manager Citation formats compared to "instructions to authors" in top medical journals. *Med Ref Serv Q*. 2006;25:49-57.
39. Eapen BR. EndNote 7.0. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2006;72:165-6.

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) 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

¿Tiene efectos sobre la función renal el sacubitrilo/valsartán?

Haynes R, Judge PK, Staplin N, Herrington WG, Storey BC, Bethel A, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;138:1505-14.

Análisis crítico: **Borja Quiroga**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

NefroPlus 2019;11(1):23-26

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego controlado, con seguimiento durante 1 año y con evaluación de los pacientes en el momento inicial (basal), a 1, 3, 6, 9 y 12 meses. Se incluyeron pacientes entre noviembre de 2014 y enero de 2016.

■ Asignación

- Aleatorización 1:1 mediante un sistema informatizado que aseguraba una estratificación balanceada por edad, sexo, presión arterial sistólica (PAS), filtrado glomerular estimado (FGe), proteinuria y diabetes mellitus.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Se incluyó a 620 pacientes, de los que 566 (91%) cumplieron los criterios de inclusión y entraron en la prealeatorización. Finalmente, se aleatorizaron 414 (67%) pacientes del Reino Unido.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años en el momento de la selección, con enfermedad renal crónica (ERC) establecida y que cumpliera uno de los siguientes criterios:
 - FGe por CKD-EPI ≥ 20 , pero < 45 ml/min/1,73 m².
 - FGe por CKD-EPI ≥ 45 , pero < 60 ml/min/1,73 m² y con índice albúmina/creatinina > 20 mg/mmol.

■ Criterios de exclusión

Contraindicación o intolerancia para el uso de ARA II (antagonistas del receptor de la angiotensina II); tratamiento con aliskiren; PAS > 180 mmHg; potasio $> 5,5$ mg/dl; síndrome nefrótico; trasplante renal; hospitalización reciente por síndrome coronario agudo, ictus o accidente isquémico transitorio; elevación de transaminasas hepáticas; antecedente de angioedema; embarazo, lactancia o posibilidad de embarazo, o historia clínica que impida completar el desarrollo normal del ensayo clínico.

■ Intervención

De los 620 pacientes seleccionados, 566 cumplieron los criterios de inclusión y 414 se aleatorizaron a 2 grupos de tratamiento:

- Grupo de sacubitrilo/valsartán 97/103 mg, 2 veces al día.
- Grupo de irbesartán 300 mg, 1 vez al día.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

FG medido (FGm) por Cr-EDTA, Tc-DTPA o por iohexol a los 12 meses.

■ Variables secundarias

- Cociente albúmina:creatinina en orina a los 3, 6 y 12 meses.
- FGe por CKD-EPI a los 3, 6 y 12 meses.
- Metabolitos de sacubitrilo/valsartán a los 3 meses.

■ Variables terciarias

- PAS a 1, 3, 6, 9 y 12 meses.
- Marcadores de daño renal (KIM-1 y NGAL) a los 6 y 12 meses.
- Marcadores de función tubular renal ($\beta 2$ -microglobulina y proteínas ligadas al retinol) a los 6 y 12 meses.
- Biomarcadores cardíacos (troponina I y Nt-pro-BNP) a los 6 y 12 meses.
- GMP (guanosín monofosfato) cíclico unario a los 6 y 12 meses.
- Tasa de variación del FGe calculado a los 0, 1, 3, 6, 9 y 12 meses.

■ Tamaño muestral

- Se calculó un tamaño muestral mínimo de 400 pacientes para detectar una diferencia entre el FGm inicial y final de 3 ml/min/1,73 m², con una potencia del 80% (asumiendo un 15% de abandonos).

■ Estadística

Se realizó una comparación entre el grupo sacubitrilo/valsartán y el grupo irbesartán por intención de tratar. La variable principal (FGm) se comparó mediante el test ANCOVA entre la medida basal y la de los 12 meses en ambos grupos. Se utilizaron los programas SAS 9.3 y R 3.3.3 y se asumió como significativa una $p < 0,05$.

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

■ Promoción y conflicto de intereses

Salvo J. McMurray, que recibe honorarios de Novartis por su participación en otros ensayos clínicos, el resto de autores no tienen conflicto de intereses. El estudio

se ha financiado por la Universidad de Oxford a través de una beca de Novartis, sin que esta empresa haya tenido ninguna intervención en el desarrollo del ensayo clínico.

■ RESULTADOS PRINCIPALES**Análisis basal de los grupos**

No hay diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento. La edad media fue de 62 y 63 años, con mayor proporción de varones, del 71 y el 72% en los grupos sacubitrilo/valsartán e irbesartán, respectivamente. El grupo de tratamiento sacubitrilo/valsartán presenta una prevalencia de enfermedad coronaria del 10%, frente al 16% del grupo irbesartán. La PAS en ambos grupos fue de 146 mmHg. La media de FG_e por CKD-EPI fue de 35 ml/min/1,73 m² y la media del cociente albúmina:creatinina, 34 mg/mmol. En el momento de la visita basal, el 84% de los pacientes de grupo sacubitrilo/valsartán tomaba bloqueantes del sistema renina-angiotensina, mientras que en el grupo de irbesartán los recibía el 80%.

Variable principal

A los 12 meses del estudio, la media de FG_m en el grupo sacubitrilo/valsartán fue de 29,8 ml/min/1,73 m², mientras que en el grupo irbesartán fue de 29,9 ml/min/1,73 m², sin encontrarse diferencias significativas entre ambos (p = 0,86). Tampoco se detectó ninguna interacción cuando se estratificó el resultado por edad, sexo, FG_m basal, albuminuria basal, causa de la enfermedad renal ni ninguna otra característica basal.

Variables secundarias y terciarias

No se encontraron diferencias significativas en el FG_e ni en el cociente albúmina:creatinina en orina en ningún momento del seguimiento (aunque en esta última variable sí se apreció una tendencia, p = 0,08). Los pacientes asignados al grupo de tratamiento con sacubitrilo/valsartán tuvieron un descenso significativamente mayor de la PA y de los biomarcadores cardíacos estudiados (tabla 1).

Efectos adversos

Durante el seguimiento, abandonaron el estudio proporciones similares de pacientes en ambos grupos (16%). No se evidenciaron diferencias significativas en los efectos adversos entre ambos grupos de tratamiento (p = 0,7). Tampoco en el número de reacciones, aunque hubo un caso de angioedema en el grupo sacubitrilo/valsartán, que no requirió un abordaje específico. Aunque no se cataloga de efecto adverso, los pacientes del grupo sacubitrilo/valsartán tuvieron significativamente más hipotensión (p = 0,04). No hubo diferencias en la tasa de hiperpotasemia (p = 0,10) ni en los pacientes con deterioro del FG_e superior al 25% (p = 0,75).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La combinación de sacubitrilo/valsartán se tolera adecuadamente y no tiene impacto en la función renal ni en la albuminuria en comparación con irbesartán en los pacientes con ERC. Adicionalmente, sacubitrilo/valsartán mejora los parámetros de daño cardíaco y la PA significativamente respecto a irbesartán.

■ COMENTARIOS DEL REVISOR

El estudio United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)-III revisado tiene como objetivo comprobar la seguridad de sacubitrilo/valsartán en población con insuficiencia renal crónica^{1,2}. En los estudios realizados con anterioridad, incluyendo a pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica, se había evidenciado una posible nefroprotección con el uso de sacubitrilo/valsartán en comparación con el uso de bloqueadores del sistema renina-angiotensina en monoterapia. Sin embargo, estos estudios, con el PARADIGM-HF a la cabeza, habían marcado una limitación en la inclusión de pacientes con FG < 30 ml/min/m² y no tenían como objetivo principal analizar la función renal. Por lo tanto, la necesidad del presente estudio radica en confirmar como objetivo principal la capacidad del sacubitrilo/valsartán para enlentecer la progresión de la ERC^{3,4}.

Tras 1 año de seguimiento, los resultados de este estudio demuestran que el uso de sacubitrilo/valsartán produce efectos similares sobre el FG y la proteinuria en comparación con irbesartán. Sin embargo, este estudio presenta limitaciones importantes, y la más relevante es que la población incluida no tiene insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica, que es la indicación actual del fármaco. Por otro lado, la aleatorización de los grupos de tratamiento no tiene en cuenta que el fármaco se debe titular en función de la

Tabla 1. Diferencias en las variables secundarias y terciarias en los grupos de estudio

Momento de la visita	Grupo sacubitrilo/ valsartán (n = 207)	Grupo irbesartán (n = 207)	Diferencias entre ambos (IC del 95%)	p
Índice albúmina:creatinina en orina (mg/mmol)				
Basal	34,1 (4,6)	33,9 (4,5)		
3 meses	17,0 (1,0)	17,8 (1,0)	-4% (-19 a 12)	
6 meses	15,6 (1,0)	18,4 (1,1)	-15% (-28 a 0)	
12 meses	16,4 (1,2)	17,6 (1,3)	-6% (-23 a 14)	
Media del seguimiento	16,3 (0,6)	17,9 (0,7)	-9% (-18 a 1)	0,08
Presión arterial sistólica (mmHg)				
Basal	146 (1,1)	146 (1,1)		
1 mes	129 (1,1)	132 (1,1)	-3,5 (-6,5 a -0,6)	
3 meses	129 (1,1)	137 (1,1)	-7,3 (-10,3 a -4,3)	
6 meses	128 (1,1)	135 (1,1)	-6,9 (-10,0 a -3,7)	
9 meses	130 (1,2)	134 (1,2)	-4,0 (-7,3 a -0,8)	
12 meses	128 (2,5)	133 (2,2)	-4,4 (-10,9 a 2,1)	
Media del seguimiento	129 (0,8)	134 (0,7)	-5,4 (-7,4 a -3,4)	< 0,0001
Presión arterial diastólica (mmHg)				
Basal	81 (0,8)	80 (0,8)		
1 mes	73 (0,6)	74 (0,6)	-0,8 (-2,5 a 0,9)	
3 meses	73 (0,6)	76 (0,6)	-2,6 (-4,3 a -0,9)	
6 meses	72 (0,6)	75 (0,6)	-2,5 (-4,2 a -0,8)	
9 meses	73 (0,6)	74 (0,6)	-1,8 (-3,6 a -0,1)	
12 meses	72 (1,6)	75 (1,3)	-2,2 (-6,2 a 1,9)	
Media del seguimiento	73 (0,5)	75 (0,4)	-2,1 (-3,3 a -1,0)	< 0,0001
Fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral (ng/l)				
Basal	254,5 (22)	250,9 (22)		
6 meses	175,6 (7,2)	219,7 (8,9)	-20% (-29 a -11)	
12 meses	210,2 (11)	247,5 (12)	-15% (-26 a -2)	
Media del seguimiento	188,7 (6,0)	230,4 (7,3)	-18% (-25 a -11)	< 0,0001
Troponina I (ng/l)				
Basal	7,3 (0,5)	7,5 (0,5)		
6 meses	5,4 (0,2)	6,6 (0,2)	-19% (-27 a -10)	
12 meses	6,3 (0,4)	7,1 (0,4)	-11% (-24 a 4)	
Media del seguimiento	5,7 (0,2)	6,8 (0,2)	-16% (-23 a -8)	< 0,0001

IC: intervalo de confianza.

tolerancia e iniciarse a dosis bajas (24/26 mg/1 comprimido cada 12 h) e ir aumentando hasta la dosis máxima (97/103 mg/1 comprimido cada 12 h), que en este estudio es la que se utiliza en el momento inicial. A pesar de ello, las conclusiones son relevantes, la tasa de abandonos, baja y las reacciones adversas, superponibles con ambos fármacos, lo que confirma el objetivo del estudio. Por otro lado, el fármaco elegido como rama placebo, irbesartán, no presenta exactamente las mismas características que el valsartán, por lo que los resultados se deben interpretar teniendo en cuenta esta situación. Como resultado secundario interesante, sí se ha demostrado que sacubitrilo/valsartán desciende la PA con mayor potencia que irbesartán, situación que se está analizando en ensayos clínicos aleatorizados⁵.

■ CONCLUSIONES DEL REVISOR

Sacubitrilo/valsartán tiene un efecto similar a irbesartán sobre la progresión de la ERC, aunque produce un descenso significativamente mayor en la PA.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Enfermedad renal crónica

Subtema: Progresión de enfermedad renal crónica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Enfermedad renal crónica; neprilisina; sacubitrilo/valsartán; sistema renina-angiotensina

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

Conflicto de intereses

El autor ha recibido honorarios de Novartis por la realización de conferencias, incluyendo datos relevantes del producto sacubitrilo/valsartán.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haynes R, Judge PK, Staplin N, Herrington WG, Storey BC, Bethel A, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation*. 2018;138:1505-14.
2. UK HARP-III Collaborative Group. Randomized multicentre pilot study of sacubitril/valsartan versus irbesartan in patients with chronic kidney disease: United Kingdom Heart and Renal Protection (HARP)- III-rationale, trial design and baseline data. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:2043-51.
3. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
4. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, McMurray JJV, Rouleau JL, Solomon SD, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:547-54.
5. De Vecchis R, Soreca S, Ariano C. Anti-Hypertensive Effect of Sacubitril/Valsartan: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiol Res*. 2019;10:24-33.

¿Influye la dieta DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) baja en sodio en el desarrollo de la enfermedad renal crónica entre pacientes con alto riesgo vascular?

Yuzbashian E, Asghari G, Mirmiran P, Amouzegar-Bahambari P, Azizi F. Adherence to low-sodium Dietary Approaches to Stop Hypertension-style diet may decrease the risk of incident chronic kidney disease among high-risk patients: a secondary prevention in prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:1159-68.

Análisis crítico: **Javier Nieto**

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

NefroPlus 2019;11(1):27-30

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio de cohortes prospectivo, anidado en una cohorte global de base poblacional y muestreo aleatorio por conglomerados. Se inició en 1999 y se dirigió a desarrollar programas de intervención para promover estilos de vida saludable y reducir los factores de riesgo. La mediana de seguimiento fue de 3,1 años (2,85-3,57) entre 2012 y 2015, hasta el final del estudio.

■ Ámbito



Tres centros de salud adscritos al distrito 13 de la ciudad de Teherán, representativos de la población urbana de la capital de Irán.

■ Pacientes



Se seleccionaron mujeres y varones mayores de 30 años procedentes de la cohorte global, con historial médico completo y evaluación dietética. Se excluyeron mujeres embarazadas y lactantes, aquellos con infarto de miocardio, ictus o cáncer y los que reportaron ingresos energéticos diarios fuera de rango (800-4.200 kcal/día). Además, para evaluar la incidencia de enfermedad renal crónica (ERC) no se incluyeron los sujetos con filtrado glomerular (FG) basal estimado por la fórmula MDRD < 60 ml/min/1,73 m². Para el análisis de los subgrupos de riesgo se seleccionaron sujetos con disglucemia (1.100), dislipidemia (2.715) y con presión arterial (PA) elevada (2.089), que son los que completaron el período de seguimiento. La tasa de respuesta fue del 79%, por lo que la población finalmente estudiada fue de 3.472 participantes.

■ Enmascaramiento



Ninguno.

■ Evaluaciones

Mediciones dietéticas

Se utilizó un cuestionario de frecuencia alimentaria que contenía 168 ítems previamente validado, se estableció mediante entrevista personal el consumo de cada alimento durante uno de los 3 años previos (2009-2011) a la inclusión de los participantes, sobre la base de frecuencias de consumo diario, semanal o mensual, pasando a gramos las porciones de alimentos domésticas. Para esto se utilizó la tabla de composición alimentaria del United States Department of Agriculture. Se estableció que la dieta era tipo DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), y se añadió la reducción de ingesta de sodio y se adjudicó una puntuación con rangos de entre 8 (menos saludable) y 40 (más saludable) según el consumo de frutas, verduras, granos integrales, nueces, legumbres, lácteos desnatados, carnes rojas y procesadas, bebidas edulcoradas y sodio, calculados por 1.000 kcal de aporte de energía.

Mediciones de otras variables

Al inicio del período de seguimiento se determinaron: actividad física (cuestionario de actividad modificable); edad; sexo; talla; ingesta calórica total; sobrecarga oral de glucosa (SOG), solo en individuos no diabéticos con glucosa plasmática en ayunas (GPA) < 126 mg/dl; consumo de tabaco, y tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA). Al inicio y al final: peso; índice de masa corporal; PA; GPA; colesterol total (CT); colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL); triglicéridos (TG); creatinina sérica (Cr), y FG estimado por la fórmula MDRD abreviada. Todas las determinaciones se hicieron en el mismo laboratorio.

Definición de pacientes con riesgo vascular

- Dislipidemia: CT > 200 mg/dl o TG > 150 mg/dl o cHDL < 40 mg/dl o tratamiento hipolipemiente.
- PA elevada: PA sistólica (PAS) > 120 mmHg o PA diastólica (PAD) > 80 mmHg o tratamiento antihipertensivo.
- Disglucemia: diabetes (GPA > 126 mg/dl o SOG > 200 mg/dl o tratamiento antidiabético); glucosa alterada en ayunas (GPA > 100 y < 126 mg/dl); intolerancia a la glucosa (SOG > 140 y < 200 mg/dl).

Variable de resultado

La variable de resultado fue la incidencia de ERC mediante la fórmula MDRD abreviada en una sola determinación, a partir de la creatinina sérica medida por el método estándar colorimétrico cinético de Jaffe.

Estadística

Como variable predictora, la puntuación de la dieta tipo DASH baja en sodio se categorizó en cuartiles como puntos de corte. Las variables continuas se reportaron como medias ajustadas para la edad y las variables categóricas, como porcentajes. Para las características de los participantes se calcularon valores medios ajustados a la edad mediante el análisis de la co-

varianza. La regresión lineal y el test de chi cuadrado se utilizaron con variables continuas y categóricas, respectivamente, en los valores de tendencia a través de los cuartiles de la puntuación de la dieta tipo DASH baja en sodio.

Para evaluar la asociación de la incidencia de ERC en cada cuartil de dieta tipo DASH baja en sodio se utilizaron 3 modelos de regresión logística multivariante, y el cuartil de puntuación más baja (la de menor adherencia a la dieta DASH) fue el que sirvió de referencia. En el modelo 1 se usaron los datos crudos. El modelo 2 se ajustó por edad, sexo, IMC (índice de masa corporal), tabaquismo, ingesta total de energía, IECA y actividad física para todos los subgrupos. En el modelo 3, cada subgrupo (disglucemia, dislipidemia o PA elevada) se ajustó mutuamente por los otros 2.

Promoción y conflicto de intereses

Este trabajo fue financiado por una beca de investigación del Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Teherán, Irán. Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

En sujetos con disglucemia, dislipidemia y PA elevada se produce una incidencia de ERC del 16,3, el 15,1 y el 15,7%, respectivamente. Los participantes en el cuartil inferior de la puntuación de la dieta tipo DASH son en su mayoría varones, tienen menos actividad física, son más fumadores, tienen una Cr más elevada y aportan más porcentaje de energía proveniente de proteínas y carbohidratos que los del cuartil superior. Además, por la mayor adherencia a la dieta tipo DASH baja en sodio, se incrementa la ingesta de proteínas vegetales, fibra, potasio, calcio y magnesio, y disminuye la de proteínas animales y sodio.

En este estudio longitudinal se encontró una reducción aproximada del 40% en la incidencia de ERC a los 3 años en sujetos con alta adherencia a una dieta tipo DASH baja en sodio y con riesgo vascular aumentado, que mantiene una asociación favorable y persistente, a pesar del ajuste por posibles variables confusoras y tras un ajuste mutuo entre disglucemia, dislipidemia y PA elevada (tabla 1).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que una mayor adherencia a una dieta tipo DASH baja en sodio puede reducir el riesgo de la incidencia de ERC en pacientes con disglucemia, dislipidemia o cifras elevadas de PA. Por lo tanto, la dieta tipo DASH baja en sodio se podría recomendar como parte de la terapia preventiva para reducir la carga futura de estas enfermedades.

COMENTARIOS DEL REVISOR

Los estudios de cohortes en los que la variable predictora tiene componentes subjetivos pueden condicionar su inferencia. Sin embargo, y aunque la fuerza de la asociación sea menor que en un ensayo aleatorizado, su aplicación a la práctica clínica habitual puede resultar menos costosa y los beneficios obtenidos, relevantes. En este caso conviene valorar algunos sesgos, comenzando por la variable principal. La ERC < 60 ml/min no puede denominarse así sin otra determinación a los 3 meses de la anterior en ausencia de otras alteraciones; desconocemos si con una segunda muestra se obtendrían los mismos resultados. La ausencia de documentación de albuminuria también condiciona el diagnóstico de ERC, además del buen efecto de la dieta DASH descrito en pacientes

Tabla 1. Incidencia de enfermedad renal crónica a los 3 años según la adherencia a la dieta tipo DASH (Dietary Approach to Stop Hypertension) baja en sodio

	Cuartiles de puntuación para la dieta DASH				p para la tendencia ^a
	Q1	Q2	Q3	Q4	
Disglucemia (casos/total)	62/299	44/270	39/253	34/244	
Modelo 1	Ref.	0,74 (0,45-1,14)	0,70 (0,45-1,08)	0,53 (0,34-0,85)	0,007
Modelo 2 ^b	Ref.	0,79 (0,51-1,21)	0,72 (0,46-1,12)	0,58 (0,36-0,92)	0,019
Modelo 3 ^c	Ref.	0,74 (0,51-1,22)	0,72 (0,46-1,33)	0,59 (0,37-0,95)	0,025
Dislipidemia (casos/total)	126/655	110/661	86/643	88/748	
Modelo 1	Ref.	0,86 (0,65-1,15)	0,66 (0,49-0,90)	0,58 (0,43-0,78)	< 0,001
Modelo 2 ^b	Ref.	0,90 (0,68-1,20)	0,70 (0,52-0,95)	0,64 (0,48-0,87)	0,001
Modelo 3 ^c	Ref.	0,92 (0,69-1,22)	0,71 (0,52-0,96)	0,66 (0,49-0,90)	0,002
Presión arterial elevada (casos/total)	101/507	89/508	71/497	68/577	
Modelo 1	Ref.	0,86 (0,63-1,19)	0,67 (0,48-0,94)	0,54 (0,39-0,76)	< 0,001
Modelo 2 ^b	Ref.	0,90 (0,65-1,24)	0,71 (0,51-0,99)	0,62 (0,44-0,87)	0,002
Modelo 3 ^c	Ref.	0,93 (0,68-1,28)	0,72 (0,51-1,01)	0,64 (0,45-0,90)	0,004

^a Valor de p entre cuartiles calculado con la puntuación de dieta DASH como variable continua.

^b Ajustado por edad, sexo, tabaquismo, ingesta energética total, índice de masa corporal, IECA y actividad física.

^c Ajuste mutuo por disglucemia, dislipidemia y presión arterial elevada.

Ref.: referencia.

diabéticos proteinúricos¹. Por otro lado, es posible una infraestimación del FG cuando se utilizan métodos no enzimáticos para la determinación de Cr sérica y aún más si la fórmula aplicada es la de MDRD, sobre todo con FG > 60 ml/min. Es posible que un método enzimático con trazabilidad (no descrito por los autores) y la fórmula CKD-EPI (más precisa) redujera significativamente los casos que progresan a ERC².

La definición de pacientes con riesgo vascular aumentado también puede plantear problemas a la hora de inferir los resultados a otras poblaciones. Un sujeto con PAS de 121 mmHg tiene PA elevada según las guías americanas de la ACC/AHA, pero no según las europeas de la ESC/ESH. Quizás sería conveniente utilizar otras escalas de riesgo que clasificaran mejor a los participantes. También habría que valorar la edad de estos, ya que es evidente que se trata de una población "joven" según los datos de la cohorte general de seguimiento³. Los sujetos de entre 30 y 70 años suponen en su medio cerca del 40% de la población, con menos del 15% para mayores de 50 años, algo muy diferente a la nuestra, por ejemplo.

Por último y aunque no es descartable la acción de otros confusores no detectados, se echa en falta algún método para actualizar la adherencia a la dieta DASH baja en sodio, o al menos la aplicación del cuestionario dietético dentro del período de seguimiento de la cohorte expuesta, sin dudar de la buena intención de los participantes y su probable alta adherencia a la dieta. Quizás una muestra de orina periódicamente nos daría información, al menos sobre albuminuria y eliminación de sodio, como aproximación al problema.

CONCLUSIONES DEL REVISOR

Estudio de cohortes prospectivo efectuado en un ámbito muy concreto, que aporta información sobre la asociación de la adherencia a una dieta tipo DASH baja en sodio y el desarrollo de enfermedad renal en pacientes de diferentes riesgos. Los resultados deberán ser contrastados en otros ámbitos.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Enfermedad renal crónica

Subtema: Dieta DASH

Tipo de artículo: Asociación predictiva

Palabras clave: Estudio de cohortes prospectivo. Dieta DASH. Progresión a enfermedad renal crónica

NIVEL DE EVIDENCIA: Baja.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil)

Conflicto de intereses

El Dr. Luis Javier Nieto Iglesias declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chang A, Batch BC, McGuire HL, Vollmer WM, Svetkey LP, Tyson CC, et al. Association of a reduction in central obesity and phosphorus intake with changes in urinary albumin excretion: the PREMIER study. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:900-7.
2. Lee E, Collier CP, White CA. Interlaboratory Variability in Plasma Creatinine Measurement and the Relation with Estimated Glomerular Filtration Rate and Chronic Kidney Disease Diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:29-37.
3. Azizi F, Ghanbarian A, Momenan AA, Hadaegh F, Mirmiran P, Hedayati M, et al; Tehran Lipid and Glucose Study Group. Prevention of non-communicable disease in a population in nutrition transition: Tehran Lipid and Glucose Study phase II. *Trials.* 2009;10:5.

¿Mejoran los biomarcadores plasmáticos la predicción de enfermedad renal en los adultos con diabetes mellitus? A propósito del estudio CACTI

Bjornstad P, Pyle L, Cherney DZI, Johnson RJ, Sippl R, Wong R, et al. Plasma biomarkers improve prediction of diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes over a 12-year follow-up: CACTI study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1189-96.

Análisis crítico: **Alberto Martínez-Castelao¹, Juan F. Navarro González², José Luis Górriz Teruel³**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet del Llobregat, Barcelona. GEENDIAB. REDinREN. Instituto de Salud Carlos III

² Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife. GEENDIAB. REDinREN. Instituto de Salud Carlos III

³ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. INCLIVA. GEENDIAB. REDinREN. Instituto de Salud Carlos III

NefroPlus 2019;11(1):31-36

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

El estudio de Bjornstad et al¹ es un subestudio en los participantes del estudio Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes Mellitus (CACTI)². Se trata de un estudio prospectivo para valorar la asociación de biomarcadores de daño renal, en un análisis de componentes principales (PCA).

El estudio ha tenido un seguimiento de 12 años. Se han evaluado los pacientes en las semanas 0 (basal) y al finalizar el estudio.

■ Asignación



No es un estudio aleatorizado.

■ Enmascaramiento



Ninguno.

■ Ámbito



Pacientes reclutados entre 2002 y 2004, estudio realizado en el Barbara Davis Center for Diabetes (Aurora, Colorado, EE. UU.) y aprobado por el Colorado Multiple Institutional Review Board.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Los pacientes del presente estudio formaron parte del Coronary Artery Calcification (CACTI) study². Se trataba de 1.420 pacientes, con un grupo control de 764 pacientes sin diabetes mellitus (DM). Edad, 20-55 años. Diagnóstico de la DM antes de los 30 años de edad, duración de la DM \geq 10 años, asintomáticos de enfer-

medad coronaria, todos ellos recibían tratamiento con insulina dentro del primer año de diagnóstico de la DM, asintomáticos de enfermedad cardiovascular (CV).

Criterios de exclusión

DM tipo 2, ser portadores de *bypass* coronario, haber recibido angioplastia coronaria o tener angina inestable.

■ Intervenciones

Las inherentes al estudio principal CACTI, pero ninguna específica en relación con el presente estudio.

■ Variables de resultado

Variable principal

Asociación de los biomarcadores utilizados con los cambios en albuminuria, medida como cociente albúmina/creatinina en orina (CACo) de primera hora de la mañana, y cambios en el filtrado glomerular estimado (FGe), medido por CKD-EPI. Se analizaron las variables en el momento basal y a los 12 años de evolución.

Se analizaron los cambios en los biomarcadores medidos en plasma y orina mediante 2 paneles diferentes (Kidney Injury Biomarkers, paneles 3 y 5, Meso Scale Diagnostics [MSD]). El panel 1 incluía α GST (glutación S-transferasa alfa), calbindina, clusterina, *kidney injury molecule-1* (KIM-1), osteoactivina, factor trefoil 3 (TFF-3), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y β 2 microglobulina (B2M). El panel 2 incluía cistatina C, factor de crecimiento epidérmico (EGF), lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL)/lipocalina-2 y osteopontina (OPN). Posteriormente se añadió uromodulina (UMOD).

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

■ Tamaño muestral



De los 1.420 pacientes incluidos en el estudio CACTI, los autores presentan los resultados de 527 con DM tipo 1 (DM1), 53% mujeres, con edad media de 39,6 \pm 9,0 años. De ellos, solamente 245 llegaron a la observación final de 12 años.

■ Estadística

Los análisis se realizaron mediante SAS (version 9.4 para Windows; SAS Institute, Cary, Carolina del Norte, EE. UU.). Se estudiaron variables asumiendo distribución de normalidad usando *plots* normales. Las variables que resultaron positivas (KIM-1, TFF3, VEGF, B2M, cistatina C, NGAL y OPN) se transformaron en distribución logarítmica. Se examinaron diferencias entre variables continuas paramétricas y logarítmicas entre los grupos iniciales con y sin DM mediante t-test.

Las variables paramétricas continuas se presentan como media y desviación estándar.

Los datos no paramétricos se presentan como media y rango intercuartil, excepto los referidos a transformación logarítmica, que se presentan como media geométrica y el 95% de intervalo de confianza.

Los datos categóricos se presentan como número de sujetos y porcentaje.

Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante el t-test para variables paramétricas continuas, el test de Wilcoxon para variables no paramétricas y el χ^2 -test para variables categóricas.

■ Promoción

Estudio realizado en el Barbara Davis Center for Diabetes (Aurora, Colorado, EE. UU.) sin intervención directa de la industria farmacéutica.

■ RESULTADOS PRINCIPALES (tabla 1)

Los biomarcadores se distribuyeron en 2 componentes: componente 1: KIM-1, calbindina, osteoactivina, TFF-3 y VEGF. Componente 2: B2M, cistatina C, NGAL y OPN. Además se añadió UMOD a los 2 componentes.

Variable principal

Los autores estratificaron a los pacientes en 3 grupos en cada componente, según la puntuación (*score*) detectada en el PCA. Componente 1: *score* 0-1 (n = 363), *score* 2-3 (n = 103), *score* 4-5 (n = 61). Componente 2: *score* 0 (n = 268), *score* 1-2 (n = 172) y *score* 3-4 (n = 87). Se creó un *score* compuesto con todos los biomarcadores de ambos componentes: *score* 0-1 (n = 219), *score* 2-3 (n = 244), *score* 4-6 (n = 107) y *score* 7-10 (n = 57).

Se crearon modelos de regresión logística y se realizaron análisis de predicción para incidencia de albuminuria y deterioro de FGe.

Los biomarcadores positivos de ambos componentes explicaron el 72% de la varianza total y se utilizaron para el análisis de regresión multifactorial.

El componente 2 se asoció con deterioro incidente del FGe. Ni el componente 1 ni el componente 2 se asociaron con albuminuria incidente en modelos tras ajustar por diversas variables.

Los participantes con *score* 4-5 en el componente 1 no mostraron mayor riesgo de albuminuria incidente. Los participantes con *score* 3-4 en el componentes 2 mostraron mayor riesgo de deterioro del FGe. Los participantes con *score* 7-10 (*odds ratio* [OR]: 5,98) y 4-6 (OR: 4,47) para todos los biomarcadores por encima del percentil 75 presentaron mayor riesgo de deterioro del FGe en comparación con los participantes con *score* 0-1 en modelos ajustados.

Niveles basales más elevados de UMOD fueron predictores de menor riesgo de desarrollo de albuminuria (OR: 0,37; p = 0,02) y de deterioro del FGe (OR: 0,46; p = 0,02).

Los pacientes que desarrollaron enfermedad renal diabética (ERD) en el período de 12 años (n = 37) eran mayores, con DM de más larga duración y requerían con mayor frecuencia tratamiento con estatinas e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en comparación con los pacientes que no desarrollaron ERD.

Los pacientes que desarrollaron ERD tenían niveles más elevados de NGAL, KIM-1, cistatina C, B2M y α GST, y niveles más bajos de UMOD en comparación con los pacientes que no desarrollaron ERD.

Datos de laboratorio

Ver tablas 1 y 2.

Tabla 1. Características basales de los pacientes en relación con el desarrollo posterior de enfermedad renal diabética (ERD)

Variable	ERD incidente - Sí (n = 37)	ERD incidente - NO (n = 208)	p
Edad al inicio (años)	43 ± 9	39 ± 9	0,005
Sexo (mujeres, %)	51	55	0,70
Duración de la DM1 (años)	29 ± 10	25 ± 9	0,02
HbA1c al inicio (%)	8,0 ± 1,5	7,5 ± 1,0	0,06
HbA1c (mmol/mol)	64 ± 16	58 ± 11	0,06
PAS basal (mmHg)	114 ± 11	110 ± 12	0,07
PAD basal (mmHg)	74 ± 8	75 ± 10	0,30
cLDL basal (mg/dl)	96 ± 27	99 ± 27	0,52
IMC basal (kg/m ²)	26 ± 4	26 ± 5	0,46
IECA basal (Sí %)	43	29	0,07
ARA II basal (Sí %)	26	5	0,0001
Estatinas basal (Sí %)	46	26	0,02
FGe basal (ml/min/1,73 m ²)	86 ± 21	107 ± 14	< 0,0001
Cociente albúmina/creatinina en orina basal (mg/g)	26 (14-49)	6 (56)	< 0,0001
FGe a 12 años (ml/min/1,73 m ²)	53 ± 24	90 ± 14	< 0,0001
Cociente albúmina/creatinina en orina a 12 años	53 (28-101)	4 (4-5)	< 0,0001

ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM1: diabetes mellitus tipo 1; FG: filtrado glomerular; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Tabla 2. Modelos logísticos multivariantes que examinan la relación entre los marcadores de lesión renal y el desarrollo de enfermedad renal diabética durante 12 años en adultos con diabetes mellitus tipo 1. Se muestran solo los valores significativos con ajuste por diversas variables

	Albuminuria (> 30 mg/g) ^a	Disminución del FGe (< 60 ml/min/1,73 m ²) ^b
Marcadores individuales del componente 1		
KIM-1 (por 1 DS [0,42])		1,63 (1,06-02,35); p = 0,03
Calbindina (por 1 DS [132,3])		
Osteoactivina (por 1 DS [675,9])		0,48 (0,24-0,98); p = 0,045
TFF-3 (por 1 DS [0,347])		
VEGF (por 1 DS [0,369])		
Marcadores individuales del componente 2		
β2 microglobulina (por 1 DS [0,324])		
Cistatina C (por 1 DS [0,287])		2,18 (1,31-3,63); p = 0,003
NGAL (por 1 DS [0,305])		
Osteopontina (por 1 DS [0,574])		

(Continúa)

Tabla 2. Modelos logísticos multivariables que examinan la relación entre los marcadores de lesión renal y el desarrollo de enfermedad renal diabética durante 12 años en adultos con diabetes mellitus tipo 1. Se muestran solo los valores significativos con ajuste por diversas variables (cont.)

	Albuminuria (> 30 mg/g) ^a	Disminución del FGe (< 60 ml/min/1,73 m ²) ^b
Marcadores que no forman parte de los componentes 1 ni 2		
	Uromodulina (por 1 DS [138,7])	0,37 (0,16-0,86); p = 0,02
	αGST (por 1 DS [0,663])	
Componentes principales		
	Componente 1	
	Componente 2	2,08 (1,18-3,67); p = 0,001
Score compuesto para el componente 1		
	0-1 ^c	
	2-3	
	4-5	
Score compuesto para el componente 2		
	0 ^c	
	1-2	
	3-4	5,66 (1,56-20,57); p = 0,008
Score compuesto de todos los biomarcadores		
	0-1 ^c	
	2-3	
	4-6	4,47 (1,12-17,90); p = 0,03
	7-10	5,98 (1,17-30,54); p = 0,03

DS: desviación estándar; FGe: filtrado glomerular estimado.

Componente 1: *kidney injury molecule-1*, calbindina, osteoactivina, factor trefoil 3 (TFF-3) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Componente 2: β2 microglobulina, cistatina C, lipocalina asociada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL) y osteopontina.

Otros: glutatión S-transferasa alfa (αGST).

^aAjustado por edad, sexo, HbA1c, cLDL, presión arterial sistólica y logaritmo del cociente albúmina/creatinina en orina basal.

^bAjustado por edad, sexo, HbA1c, cLDL, presión arterial sistólica y FGe basal.

^cGrupo de referencia.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los marcadores de daño renal estudiados se asociaron con mayor riesgo de ERD en pacientes con DM1 con un seguimiento de 12 años.

Estos paneles de biomarcadores de daño renal pueden ayudar a estratificar el riesgo y a predecir el futuro desarrollo de ERD.

Es necesario continuar las investigaciones que ayuden a un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos responsables de los cambios evolutivos en dichos biomarcadores, para asegurar el posible impacto de las terapias ya conocidas y de las que están llegando sobre los niveles de dichos biomarcadores, para establecer estrategias precoces de intervención.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio prospectivo sobre el valor diagnóstico de 2 paneles de varios biomarcadores de daño renal, en una amplia población de pacientes con DM1, para valorar el poder predictivo de desarrollo de daño renal, medido como aparición de albuminuria (incidente) o deterioro de la función renal, valorada mediante estimación del FG por CKD-EPI.

El estudio se ha realizado en la cohorte de un estudio más amplio, el estudio CACTI, en el que se valoró la aparición de calcificaciones coronarias en la población estudiada.

Previamente a la inclusión en el estudio, los pacientes no presentaban factores conocidos de riesgo CV, ni tampoco incremento en el cociente urinario CA/Co ni descenso del FGe; es decir, no tenían daño renal previo conocido.

Los datos del estudio muestran que algunos biomarcadores de daño renal en pacientes con DM1 se asocian con el desarrollo de albuminuria y con deterioro del FG.

De los componentes estudiados, el componente 2 se asoció con incremento del riesgo de deterioro del FG. La adición de UMOD a los análisis realizados mostró que niveles elevados de UMOD pueden conferir protección para el desarrollo de ERD. Un score compuesto con biomarcadores del componente 2 se asoció igualmente con deterioro de la función renal. La adición del componente 2 del ABC Risk Factors de la ADA mejoró la predicción del deterioro del FG.

Todos estos datos pueden sugerir que los marcadores de daño renal pueden ser predictivos del desarrollo de ERD en adultos con DM1. En el análisis de sensibilidad realizado por los autores, al retirar cistatina C —marcador de FG endógena— del análisis, el valor predictivo del componente 2 permaneció inalterado.

Las variables restantes del componente 2, B2M, OPN y NGAL, se reconocen como indicadores de daño tubular³.

Los marcadores del componente 1 no se asocian ni individual ni colectivamente con el desarrollo de ERD. Alguno de ellos, KIM-1 y calbindina, se asocian con daño renal agudo^{4,6}, excepto los 2 citados, que se cree que contribuyen más a la patogenia del daño glomerular y tubular que ser un reflejo de daño renal.

Niveles basales elevados de UMOD —proteína de Tamm-Horsfall—^{7,8} se asociaron con menor desarrollo de albuminuria. Es un agente antibacteriano que, entre otras características, protege frente al desarrollo de litiasis e infecciones urinarias. Algunos polimorfismos de UMOD se han asociado como factores de riesgo en la progresión de daño renal en estudios de asociación *genome-wide*. En contraste con algunos autores (Torffvit et al⁹), UMOD se ha asociado en el presente estudio con un papel protector en el desarrollo de ERD.

Son realmente escasos los estudios que han investigado la relación lineal entre daño renal y marcadores de progresión de la ERD en pacientes con DM1. Los autores del presente estudio sugieren la existencia de daño glomerular y tubular.

En la DM pueden producirse cambios histológicos consistentes en engrosamiento de las membranas basales, hipertrofia tubular, alteraciones en relación con la transición epitelio-mesénquima, acúmulo de glucógeno e inflamación intersticial¹⁰. La conocida como nefropatía diabética (ND) corresponde más a las clásicas lesiones glomerulares, mientras que se ha estudiado menos la presencia de daño tubulointersticial, que Tervaert et al pusieron en evidencia recientemente¹¹. Este daño tubulointersticial se ha asociado con menor deterioro de la función renal¹² y puede estar presente incluso antes que las lesiones glomerulares. Algunos estudios en pacientes con DM1 y albuminuria han mostrado evidencia de lesiones glomerulares solo en el 29% de pacientes biopsiados, mientras que las lesiones tubulointersticiales estaban ya presentes en el 42% de pacientes¹³.

Las fortalezas del presente estudio se basan en la inclusión basal de un número no despreciable de pacientes, la prolongada evolución del estudio, la inclusión de PCA, el análisis de sensibilidad y el análisis de predicción con C-statistics y los índices IDI (*integrated discrimination improvement*) y NRI (*net reclassification improvement*). La adición de un score compuesto aumentó la capacidad de medida de los posibles mecanismos presentes en el desarrollo de la ERD.

El estudio, no obstante, presenta varias limitaciones: el número de pacientes que alcanza la evolución a 12 años es mucho menor que el inicial (n = 245); el número de pacientes que desarrollan el evento principal (albuminuria o deterioro de la función renal) es escaso (n = 37), y no se han medido todos los potenciales biomarcadores de daño renal.

No es posible conocer en el momento final del estudio qué biomarcadores se asocian con daño precoz y cuáles con daño avanzado. Tampoco se incluyen datos relativos al tiempo del evento. Solo se han analizado los biomarcadores basalmente y en relación con la evolución a 12 años. No se han estudiado los niveles de dichos biomarcadores en el momento de aparición del evento —microalbuminuria o inicio de deterioro del FG— ni los posibles cambios en los niveles de los biomarcadores en el tiempo.

La aplicación de paneles que contengan varios biomarcadores siempre estará limitada por el tipo y número de biomarcadores utilizados, la facilidad de su determinación en la clínica diaria y, por supuesto, el coste.

Por otra parte, el presente estudio se ha practicado en pacientes con DM1. En la actualidad, todos conocemos que la DM es la causa más frecuente de ERC avanzada que requerirá tratamiento sustitutivo renal (TSR) —alrededor del 24% de los pacientes que inician cada año TSR en nuestro medio—, pero que el 95% de esos pacientes presentan una DM tipo 2 (DM2), y es mucho menor el número de pacientes con DM1 que llegan a la situación de ERC estadio 5. Por lo tanto, sí creemos que es importante conocer los mecanismos que llevan a la progresión de la lesión vascular y renal en la DM1, pero seguramente, por su repercusión socioeconómica, es mucho más trascendente estudiar los biomarcadores en relación con la progresión del daño vascular y renal en la DM2.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidimos con las de los autores en el interés de estudiar los biomarcadores propuestos en pacientes con DM1, pero creemos que es difícil encontrar un panel completo de biomarcadores de daño renal que sea fiable, fácil de aplicar en la clínica diaria y con una adecuada relación coste-efectiva.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Diabetes mellitus y enfermedad renal diabética

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Diagnóstico y prevención

Palabras clave: Diabetes mellitus. Enfermedad renal diabética. Albuminuria. Filtrado glomerular estimado. Biomarcadores

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo (estudio no aleatorizado)

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

El Dr. Alberto Martínez-Castelao declara que ha recibido retribución económica de MSD en concepto de *advisory board* y de Boehringer-Ingelheim y Lilly en concepto de remuneración por conferencias en congresos y reuniones científicas, no relacionada con la realización del trabajo. El Dr. Juan F. Navarro González declara que ha recibido remuneración económica y becas privadas de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Janssen y MSD en concepto de honorarios por charlas y consultorías, no relacionadas con la realización del trabajo. El Dr. José Luis Górriz Teruel declara que ha recibido remuneración económica y becas privadas de Boehringer-Ingelheim, Janssen, AstraZeneca y Novartis en concepto de honorarios por conferencias, no relacionadas con la realización del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bjornstad P, Pyle L, Cherney DZI, Johnson RJ, Sippl R, Wong R, et al. Plasma biomarkers improve prediction of diabetic kidney disease in adults with type 1 diabetes over a 12-year follow-up: CACTI study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:1189-96.
2. Dabelea D, Kinney G, Snell-Bergeon JK, Hokanson JE, Eckel RH, Ehrlich J, et al. The Coronary Artery Calcification in Type 1 Diabetes (CACTI) Study. *Diabetes*. 2003;52:2833-9.
3. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2534-43.
4. Zhang Z, Humphreys BD, Bonventre JV. Shedding of the urinary biomarker kidney injury molecule-1 (KIM-1) is regulated by MAP kinases and juxtamembrane region. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2704-14.
5. Sabbiseti VS, Waikar SS, Antoine DJ, Smiles A, Wang C, Ravisankar A, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2177-86.
6. Alter ML, Kretschmer A, Von Websky K, Tsuprykov O, Reichetzedler C, Simon A, et al. Early urinary and plasma biomarkers for experimental diabetic nephropathy. *Clin Lab*. 2012;58:659-71.
7. Anders HJ, Schaefer L. Beyond tissue injury-damage-associated molecular patterns, toll-like receptors, and inflammasomes also drive regeneration and fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1387-400.
8. Iorember FM, Vehaskari VM. Uromodulin: old friend with new roles in health and disease. *Pediatr Nephrol*. 2014;29:1151-8.
9. Torffvit O, Agardh CD, Kjellsson B, Wieslander J. Tubular secretion of Tamm-Horsfall protein in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus using a simplified enzyme linked immunoassay. *Clin Chim Acta*. 1992;205:31-41.
10. Drummond K, Mauer M. The early natural history of nephropathy in type 1 diabetes: II. Early renal structural changes in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:1580-7.
11. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al; Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:556-63.
12. Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int*. 1999;56:1627-37.
13. Fioretto P, Mauer M, Brocco E, Velussi M, Frigato F, Muollo B, et al. Patterns of renal injury in NIDDM patients with microalbuminuria. *Diabetologia*. 1996;39:1569-76.

¿El análisis de variaciones genéticas en tejido renal puede identificar las distintas formas de enfermedad renal crónica?

Qiu C, Huang S, Park J, Park Y, Ko YA, Seasock MJ, et al. Renal compartment-specific genetic variation analyses identify new pathways in chronic kidney disease. *Nat Med.* 2018;24:1721-31.

Análisis crítico: **Eliecer Coto**

Grupo de Investigación Cardiorrenal. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias. Oviedo

NefroPlus 2019;11(1):37-40

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivos

Identificar genes que se expresan de forma diferente en células aisladas del glomérulo y del túbulo renal. La desregulación de estos genes podría relacionarse con el desarrollo de la enfermedad renal crónica (ERC). Para verificar esta hipótesis se comparan los niveles de expresión de estos genes con los estudios de polimorfismos genéticos asociados al riesgo de ERC. Se trata así de superar la limitación de analizar el tejido renal total, que podría reducir la capacidad para identificar genes que se expresan de forma diferente en un compartimento renal y no en el otro.

■ Antecedentes e hipótesis

En los últimos años se han publicado varios estudios casos-controles para buscar polimorfismos del genoma asociados al riesgo de ERC. Para ello se comparan las frecuencias de los genotipos de miles de estos polimorfismos en series grandes de sujetos con y sin ERC, definiendo esta de forma heterogénea en su origen (nefropatía diabética, filtrado renal reducido, etc.). Estos estudios han identificado polimorfismos concretos asociados al riesgo de ERC con una confianza estadística muy alta, pero salvo algunas excepciones no se han podido relacionar esos cambios en la secuencia del ADN con diferencias en la función o expresión de genes concretos. La mayoría de estos estudios han comparado la expresión de genes a nivel del ARN mensajero —ARNm— (el transcriptoma) entre tejido renal de sujetos con genotipos diferentes.

En un estudio previo del transcriptoma de 96 muestras de tejido renal, los autores del trabajo comentado identificaron 5 genes entre un grupo de 83 polimorfismos asociados a la ERC según estudios previos de polimorfismos de todo el genoma (estudios GWAs, o *genome wide association studies*)¹. Entre estos genes cuya expresión parece estar desregulada en el tejido renal se hallaban *UMOD* y *SHROOM3*, también relacionados con la ERC mediante modelos animales. Para muchos polimorfismos relacionados con el riesgo de ERC, no se han po-

dido constatar diferencias de expresión en genes concretos analizando el tejido renal total. La capacidad para poder analizar qué genes se expresan en células aisladas lleva a los autores a poner a prueba la hipótesis de que en su origen la ERC podría no ser tanto una enfermedad específica de órgano como específica de célula. Así, las diferentes causas de ERC derivarían de células diferentes, por lo que un análisis del transcriptoma en tejido renal total tendría un potencial limitado para identificar genes desregulados en las distintas formas de ERC. En este sentido sería más efectivo investigar el transcriptoma de células concretas, como las del glomérulo o el túbulo.

■ Diseño y metodología

Estudio de 151 tejidos renales de sujetos sin enfermedad renal. No se especifica el origen de las muestras, aunque las características de los donantes se resumen en una tabla dentro del material suplementario², destacando que eran de origen europeo, menores de 60 años y con un filtrado glomerular medio por encima de 75 ml/min/1,72m². Se realizó una evaluación histológica rigurosa para asegurarse de que todos los tejidos no tenían alteraciones estructurales que podrían afectar a los resultados del estudio de expresión génica. Al mismo tiempo, la proporción de los diferentes tipos celulares sería similar entre todos los tejidos.

Se pudieron aislar células tubulares y glomerulares en 121 y 119 de las muestras empleando microdissección manual, que según los autores reduciría la heterogeneidad celular de los 2 compartimentos celulares; así se permitió caracterizar de forma más precisa el transcriptoma específico de cada uno.

Para cada muestra de células tubulares y glomerulares se secuenció su transcriptoma; es decir, se determinó el número de copias de todos los ARNm presentes en cada muestra, lo que daría una idea de la abundancia de cada uno en el grupo celular correspondiente.

Para todos los donantes se determinó el genotipo de polimorfismos repartidos por todo el genoma, siguiendo una aproximación experimental tipo GWAs.

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

A continuación se determinó si había algún grado de correlación entre los niveles de cada ARNm y los genotipos de las muestras procedentes de glomérulo y túbulo. Para cada polimorfismo se identificarían así genes expresados de forma diferente según el genotipo en los 2 compartimentos celulares.

■ Estadística

Test estadísticos para comparar niveles de expresión medios entre los diferentes grupos, bien entre genotipos de un polimorfismo concreto o bien entre células tubulares y glomerulares, entre otros el test de la t de Student.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

En primer lugar se confirmó que algunos genes "característicos" del epitelio tubular renal estaban más expresados en las muestras aisladas del túbulo (p. ej., *SLC12A1* y *SLC34A1*). Por el contrario, genes ya conocidos como específicos de glomérulo se expresaban de forma casi exclusiva en las muestras de glomérulos.

Varios genes que se han relacionado con el riesgo de desarrollar síndrome nefrótico se expresaban de forma preferente en muestras de glomérulo, mientras que genes relacionados con tubulopatía proximal aparecen más expresados en las de los túbulos. Estos datos se pueden tomar como un control de calidad para validar el procedimiento empleado para aislar los 2 compartimentos celulares y la fiabilidad de análisis del transcriptoma.

En cuanto a la relación entre los polimorfismos genéticos y las diferencias en la expresión de genes, en las muestras del túbulo se identificaron 4.081 transcritos, cuyos niveles diferían para un total de 389.454 polimorfismos, frente a 4.081 genes para 389.454 polimorfismos en el glomérulo. Se debe tener en cuenta que varios polimorfismos pueden relacionarse con diferencias en la expresión de un mismo gen. Mediante un metaanálisis se pudieron definir 417 genes específicos del túbulo, 674 específicos del glomérulo y 3.493 compartidos entre las 2 localizaciones.

Si se comparan los resultados con los de estudios que relacionaron GWAs (polimorfismos repartidos por todo el genoma) con los niveles de expresión en tejido renal total, el análisis diferenciado de glomérulo y túbulo permitió identificar varios genes nuevos. Esto se debe a la asociación con los niveles de expresión en un compartimento, pero no en el otro. Como ejemplo, la expresión de *LRR3* difería entre los genotipos del polimorfismo rs2838917 en el túbulo, pero no en el glomérulo o en el tejido renal total. La situación opuesta se observó para el polimorfismo rs3068 y el gen *ANXA2* en el glomérulo.

A continuación, los autores analizan sus resultados comparándolos con los de los polimorfismos que se han asociado con el riesgo de ERC en varios estudios casos-contrroles que emplearon tecnología GWAs. Identifican un total de 32 genes con resultados concordantes. Para algunos hay pruebas de su papel en la ERC mediante modelos animales. De los 32 genes, solo en 5 podrían relacionarse los polimorfismos con cambios en el transcriptoma renal total, mientras que en los otros 27 habría diferencias entre los 2 compartimentos celulares. En este punto, los autores llegan a varias conclusiones.

- Polimorfismos que apuntaron a genes codificantes de proteínas reguladoras de varios metabolitos estarían asociados a diferencias en el transcriptoma tubular.
- Los genes con expresión diferencial en el túbulo son señalados por polimorfismos asociados a varias enfermedades renales, como la nefropatía IgA (inmunoglobulina A).
- La tasa de filtración glomerular mostraría un mayor grado de asociación con genes específicos de túbulo.
- Los genes específicos de glomérulo se relacionaban con polimorfismos asociados a la ERC, y también a la presión arterial.

En un estudio previo, los autores habían secuenciado el transcriptoma de células renales murinas aisladas (a escala de una sola célula) e identificaron 16 tipos celulares diferentes. Para refinar aún más su hipótesis de que la expresión diferencial de genes implicados en la enfermedad renal sería específica de célula, los autores determinan los niveles de los 27 genes específicos de túbulo o glomérulo en estos tipos celulares. Un total de 23 genes estarían expresados de forma preferente en células concretas, en lugar de en todos los tipos de células renales, con una abundancia de genes candidatos para la ERC en células epiteliales del túbulo proximal.

Finalmente, los autores fijan su atención en 2 genes concretos, *C9* (Complement C9) y *DAB2* (Disabled homolog 2). Un polimorfismo cercano a estos genes (rs11959928) se había asociado al riesgo de ERC en varios estudios GWAs, pero sin diferencias de expresión entre los genotipos cuando se analizó el transcriptoma de tejido renal total. Sin embargo, el polimorfismo de riesgo se asoció a mayores niveles de *DAB2* en el túbulo, pero no en el glomérulo. Más aún, al analizar los 16 tipos celulares renales, los autores concluyen que la expresión de *DAB2* está limitada a las células tubulares proximales y a los macrófagos. Para confirmar el papel de

DAB2, los autores crearon un ratón modificado genéticamente para reducir su expresión en el epitelio tubular, pero no observaron anomalías funcionales o histológicas en estos animales. Sin embargo, al inducir daño renal mediante ácido fólico, los ratones mostraron una reducción del ARNm de *DAB2* y un menor grado de expresión de marcadores de fibrosis al compararlos con ratones normales. Por tanto, este modelo animal confirmaría lo sugerido por el estudio del transcriptoma de los compartimentos renales, que relacionaba un polimorfismo con el riesgo de ERC a través de un incremento en la expresión de un gen concreto (*DAB2*) específicamente en el epitelio tubular.

¿Cómo se relaciona la expresión de *DAB2* con la fibrosis y la ERC? A través de análisis de células tubulares cultivadas, los autores muestran que una reducción de su expresión conlleva menores niveles de proteínas profibróticas inducidas por el factor de crecimiento transformador beta (TGF- β), lo que les lleva a concluir que *DAB2* es un gen que regula la actividad profibrótica del TGF- β en las células tubulares. Por tanto, un mecanismo genético que se asociase a diferencias en sus niveles de expresión (como el polimorfismo rs11959928) podría condicionar el riesgo de desarrollar ERC.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores cuantifican los transcriptomas de células aisladas del glomérulo y del túbulo renal y lo comparan con polimorfismos de todo el genoma. Se trata de identificar qué polimorfismos muestran diferencias de expresión para genes concretos en cada compartimento celular. Esta aproximación supera la limitación de analizar tejido renal total, en la que se podría no identificar diferencias de expresión que sean específicas de compartimento.

Esta aproximación experimental les permitió identificar varios polimorfismos de riesgo para la ERC, que en algunos casos explicaba la relación entre los genotipos y la enfermedad a través de diferencias en la expresión en los compartimentos glomerular o tubular. Los estudios de tejido renal total no habrían aclarado la relación entre esos polimorfismos y genes concretos. Para validar su aproximación experimental, los autores se centran en un gen concreto, *DAB2*, y llegan a relacionar un polimorfismo asociado al riesgo de ERC con diferencias en la expresión en células del epitelio tubular. Asimismo demuestran en un modelo murino que la expresión de este gen condicionaría el nivel de fibrosis renal regulando la actividad del TGF- β .

■ CONCLUSIONES DEL REVISOR

Se trata de un estudio metodológicamente muy amplio y complejo, que parte de una hipótesis atractiva: las diferentes formas de ERC se podrían explicar por desregulación de genes en células específicas. Es decir, se tendría que hablar en su origen de enfermedades a nivel celular más que a nivel del órgano completo. Para demostrar la hipótesis analizan la expresión de genes en células diseccionadas del túbulo y del glomérulo, y relacionan las diferencias en los niveles de los ARN con varios polimorfismos que se han asociado al riesgo de enfermedad renal. A la luz de este estudio habría que reevaluar los patrones de expresión del genoma en todos los tipos de ERC, ya que en muchos casos se han identificado polimorfismos de riesgo para una forma concreta de la enfermedad, pero no se ha podido justificar su relación causal analizando tejido renal total. Quizás un análisis individualizado de los tipos celulares arrojaría luz al respecto.

Una limitación del estudio es que el tamaño muestral es limitado, con 121 y 119 muestras de los 2 compartimentos renales, por lo que, al analizar miles de polimorfismos del genoma, muchas de las diferencias de expresión entre los genotipos no serían reales. Los autores se centran solo en polimorfismos que se habían relacionado con la ERC en estudios previos, lo que incrementa la fiabilidad de que los genes finalmente candidatos estén realmente implicados en la ERC.

Una carencia del estudio sería la ausencia de una descripción de las características básicas de todos los donantes de las muestras de tejidos. Estos serían sujetos sin enfermedad renal manifiesta, pero se presentan como una tabla resumen en el material suplementario y con un valor medio de filtrado renal por encima de 60.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Enfermedad renal crónica

Subtema: Genómica funcional (transcriptómica)

Tipo de artículo: Investigación genómica básica, prueba de concepto

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Expresión génica. Túbulo renal. Glomérulo renal

NIVEL DE EVIDENCIA: Medio

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Alto

Conflicto de intereses

El autor declara que no tiene conflictos de interés en relación con este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

1. Ko YA, Yi H, Qiu C, Huang S, Park J, Ledo N, et al. Genetic-Variation-Driven Gene-Expression Changes Highlight Genes with Important Functions for Kidney Disease. *Am J Hum Genet.* 2017;100:940-53.
2. Qiu C, Huang S, Park J, Park Y, Ko YA, Seacock MJ, et al. Renal compartment-specific genetic variation analyses identify new pathways in chronic kidney disease. *Nat Med.* 2018;24:1721-31.

¿La depleción de células B periféricas tras rituximab logra la remisión completa en la nefritis lúpica?

Gomez Mendez LM, Cascino MD, Garg J, Katsumoto TR, Brakeman P, Dall'Era M, et al. *Peripheral Blood B Cell Depletion after Rituximab and Complete Response in Lupus Nephritis*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1502-9.

Análisis crítico: Adoración Martín-Gómez¹, Miguel Ángel Frutos Sanz²

¹ Nefrología. Hospital del Poniente. El Ejido, Almería

² Nefrología. Hospital Regional de Málaga. Málaga

NefroPlus 2019;11(1):41-43

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Subanálisis del estudio LUNAR. Incluye solo el grupo aleatorizado que recibió rituximab. Realizado entre enero de 2006 y enero de 2009.

■ Objetivo

Analizar la depleción analítica de linfocitos B tras el tratamiento con rituximab, y la relación entre dicha depleción con la remisión clínica de la nefritis.

■ Asignación



No procede.

■ Enmascaramiento



No procede.

■ Ámbito



Cincuenta y dos hospitales de Estados Unidos y Latinoamérica

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos con edades de 16-75 años, con diagnóstico clínico de lupus eritematoso sistémico —LES— (ACR, American College of Rheumatology) y biopsia renal de nefritis lúpica —clases III y IV— (aislada o en combinación con clase V). Además de presentar cociente proteína/creatinina > 1 mg/mg en orina recogida durante 24 h.

■ Criterios de exclusión

Pacientes con esclerosis glomerular > 50% o filtrado glomerular estimado (FGe) por MDRD < 25 ml/min.

■ Intervenciones

Tratamiento con 1 g de rituximab los días 1, 15, 168 y 182; pulsos de 1 g de 6-metil prednisolona los días 1 y 3; micofenolato mofetil a dosis de 3 g/día como man-

tenimiento, y prednisona a dosis inicial de 0,75 mg/kg/día con descenso a 10 mg/día en la semana 16. El pico de rituximab alcanzado se cuantificó con muestra extraída a los 30 min de la infusión.

■ Variables de resultado

- Depleción total o completa de células B (DT) (CD19 = 0). Medida por citometría de flujo en intervalos prefijados hasta la semana 78.
- Remisión completa (RC). Cociente proteínas/creatinina en orina < 0,5 mg/mg y creatinina sérica normal o incremento inferior al 15% medidos en las semanas 52 y 78.

■ Tamaño muestral



El total de la muestra fue de 73 pacientes. Cinco no fueron incluidos en los análisis por falta de medidas de CD19, por lo que al final el estudio quedó en 68 participantes.

■ Estadística

Se utilizó análisis de regresión logística para evaluar la estimación de asociación entre medidas de depleción completa y respuesta completa. Inicialmente con análisis univariante entre variables predictoras y variables resultado. Posteriormente, solo las variables que mostraron una asociación significativa con el objetivo primario ($p < 0,05$) se incluyeron en el modelo de regresión logística multivariable.

Las variables evaluadas incluyeron características basales que mostraron diferencias significativas entre los que alcanzaron remisión completa frente a los que no: valores de monocitos, duración de la nefritis lúpica, raza y picos de rituximab alcanzados. Los datos perdidos en la semana 78 fueron imputados con valores medidos hasta 60 días antes.

■ Promoción y conflicto de intereses

El estudio LUNAR fue patrocinado por Genentech y Biogen Idec. Seis de los autores manifestaron haber recibido apoyo económico para investigación de Roche/Genentech.

Uno se definió como empleado de Merck y accionista de Roche/Genentech. Los 3 restantes no manifestaron conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Un 78% (53/68) de los participantes alcanzó DT en 365 días. Solo el 47% de estos presentaron RC en la semana 78. Se encontró relación entre los pacientes que alcanzaron DT y RC clínica en la semana 78 (*odds ratio* [OR]: 5,8; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,2-2,8; $p = 0,03$), no así en la 52 (fig. 1).

La mediana de tiempo en alcanzar RC fue de 182 días (80-339). Entre los pacientes que alcanzaron DT, la mediana de tiempo para presentar RC fue de 170 días (109-254). El tiempo en alcanzar DT también se relacionó con la RC en la semana 78 (OR: 0,89; IC del 95%, 0,81-0,98; $p = 0,02$), no así en la 52.

La mediana de duración de la DT fue de 64 días. Se encontró relación entre el tiempo de duración de la DT y el presentar RC en la semana 78 (OR: 4,1; IC del 95%, 1,5-11; $p = 0,008$), no así en la 52.

Los pacientes que alcanzaron DT tenían mayor FGe (79 frente a 58 ml/min; $p = 0,02$), mayor C3 (69 frente a 59 mg/dl; $p = 0,03$), mayor albúmina (2,8 frente a 2,1 g/dl; $p < 0,001$), mayor positividad de anti-Smith —anti-Sm— (el 32 frente al 7%; $p = 0,05$), menor proteinuria (3,3 frente a 5,2 mg/mg; $p = 0,008$) y menor síndrome nefrótico (el 28 frente al 73%; $p = 0,002$) basales. También alcanzaron mayor nivel pico de rituximab (456 frente a 386 $\mu\text{g/ml}$; $p = 0,05$). En el multivariante, solo el síndrome nefrótico (OR: 0,12; IC del 95%, 0,03-0,50; $p = 0,004$), positividad para anti-Sm (OR: 13,8; IC del 95%, 1,4-136; $p = 0,002$) y niveles de rituximab (OR: 2,3; IC del 95%, 0,98-5,2; $p = 0,05$) se asociaron a DT.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Se apreció gran variabilidad en la depleción periférica de células B en pacientes con nefritis lúpica tratados con rituximab dentro del estudio LUNAR. Alcanzar depleción periférica completa de células B, así como la rapidez y duración de la depleción periférica total, se asoció a remisión completa a las 78 semanas.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En 2 ensayos clínicos, rituximab no alcanzó los objetivos terapéuticos primarios en pacientes con lupus. Sin embargo, un subanálisis de uno de ellos (LUNAR) parece encontrar que la depleción de células B periféricas sí se asocia a parámetros clínicos de remisión cuando se diferencia el grupo tratado según la velocidad, duración y grado de depleción total de células B. En este subestudio, la administración de rituximab logra depleción total de células B a la semana 52 en el 78% de los pacientes con nefritis lúpica grave. Sin embargo, solo la mitad alcanza y mantiene remisión completa en la semana 78, y el análisis univariante respecto a los pacientes que no logran la depleción total resulta significativo, con una OR de 5,8.

Los autores lo atribuyen a una probable persistencia de linfocitos B patogénicos autorreactivos en tejidos (sistema linfoide, incluyendo el intersticio renal) y no cuantificables serológicamente, así como a la activación indirecta del sistema BAFF, por lo que apoyan el ECA de rituximab + belimumab en 2 tiempos.

Otro enfoque que parece haber funcionado en el lupus murino sería a través de lograr una depleción mantenida de células B tras la infusión de células T citotóxicas que expresaran genes para receptores de superficie anti-CD19, tecnología conocida como *chimeric antigen receptors* (CAR)¹.

En el análisis multivariante, el estudio muestra asociación significativa con 2 condiciones clínicas previas (síndrome nefrótico y anti-Sm positivo) y con los niveles séricos (picos) de rituximab alcanzados.

También informa sobre el probable próximo uso de obinutuzumab², probablemente más eficaz que rituximab.

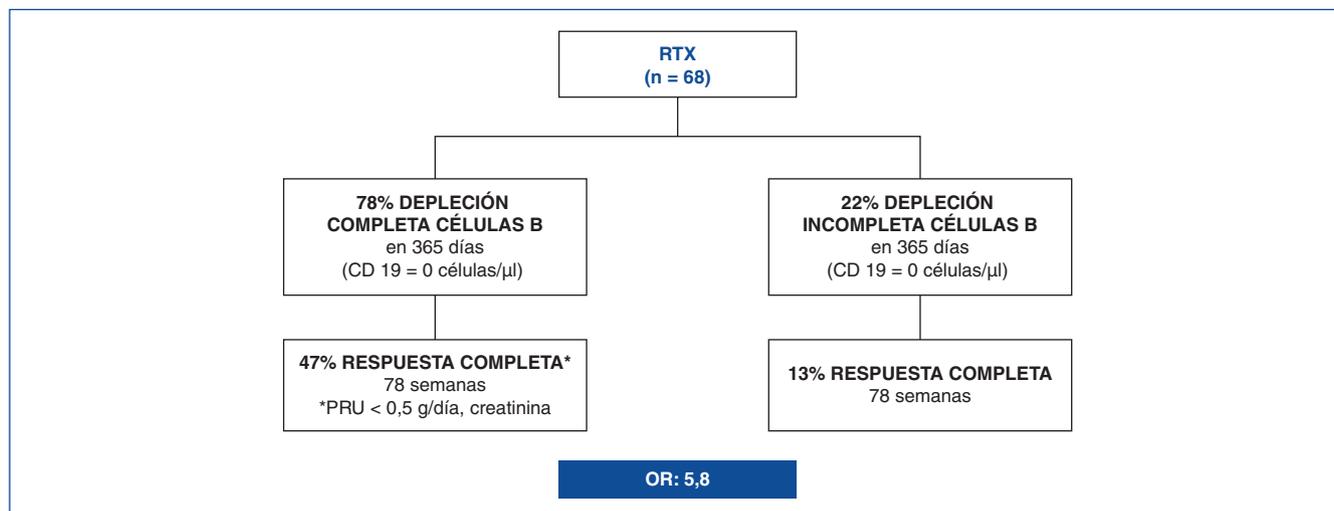


Figura 1. Estudio LUNAR: rituximab (RTX) en la nefritis lúpica II-IV ± V.

FGe: filtrado glomerular estimado; MMF: micofenolato mofetil; NL: nefritis lúpica; OR: *odds ratio*; PRU: proteinuria.
NL: PRU > 1 g/día, FGe > 25 ml/min, esclerosis < 50%.

Tratamiento: prednisona + MMF 3 g + (RTX 1 g días 1, 15, 168, 182 [n = 68] frente a placebo [n = 72]).

Finalmente, anima a investigar sobre los mecanismos de resistencia de rituximab en el LES y mejores predictores de respuesta. Se han barajado heterogeneidades en la internalización del rituximab³, en las subpoblaciones activadas en el momento del brote y en las células B memoria⁴.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

De acuerdo con los autores.

CLASIFICACIÓN

Tema: Remisión nefritis lúpica

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Nefritis lúpica. Rituximab. Síndrome nefrótico. Depleción células B. LUNAR. Biopsia renal

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil)

Conflicto de intereses

Los Dres. Adoración Martín Gómez y Miguel Ángel Frutos Sanz declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kansal R, Richardson N, Neeli I, Khawaja S, Chamberlain D, Ghani M, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci Transl Med.* 2019;11:482.
- Reddy V, Klein C, Isenberg DA, Glennie MJ, Cambridge G, Cragg MS, et al. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:1227-37.
- Reddy V, Cambridge G, Isenberg DA, Glennie MJ, Cragg MS, Leandro M. Internalization of rituximab and the efficiency of B Cell depletion in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2046-55.
- Sellam J, Royapet S, Hendel-Chavez H, Abbed K, Sibilia J, Tebib J, et al. Blood memory B cells are disturbed and predict the response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3692-701.

El inicio precoz de la técnica de reemplazo renal en pacientes con *shock* séptico e insuficiencia renal aguda (AKI) ¿disminuye la mortalidad de los pacientes?

Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al; IDEAL-ICU Trial Investigators and the CRICS TRIGGERSEP Network. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med.* 2018;379:1431-42.

Análisis crítico: Gemma Echarri¹, Gregorio Romero-González², Nuria García-Fernández²

¹ Departamento de Anestesia y Reanimación. Universidad de Navarra. Pamplona

² Servicio de Nefrología Clínica. Universidad de Navarra. Pamplona

NefroPlus 2019;11(1):44-47

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

■ Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado y no enmascarado. Realizado desde julio de 2012 hasta octubre de 2016 y con seguimiento de los pacientes hasta 180 días. El ensayo se suspendió tras el segundo análisis intermedio, al considerar que un número mayor de pacientes no iba a cambiar de manera significativa los resultados obtenidos hasta el momento. Registrado en ClinicalTrials.gov con número NCT01682590.

■ Asignación

■ Asignación aleatorizada en proporción 1:1 por el *software* Tenalea. Estratificado en función del centro, edad, escala SOFA (*sepsis-related organ failure assessment*), lugar y tipo de infección. El centro de investigación clínica de Dijon, Francia (INSERM, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale) gestionó los datos y generó informes ciegos.

■ Enmascaramiento

■ No enmascarado (*open labeled*).

■ Ámbito

■ Pacientes reclutados en 29 hospitales de Francia.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

■ Edad igual o mayor de 18 años, ingresados en cuidados intensivos en fase precoz de *shock* séptico (primeras 48 h) y con afectación renal aguda que cumple, al menos, uno de los criterios de estadio *failure* de la clasificación RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage renal disease score*), consentimiento informado firmado y cobertura sanitaria.

■ Criterios de exclusión

■ Enfermedad renal crónica en estadio terminal o con terapia de diálisis, daño renal agudo de causa obstruc-

tiva, requerimientos de terapia de reemplazo renal (TRR) antes de la aleatorización por criterios de urgencia (hiperpotasemia mayor de 6,5 mmol/l, acidosis con pH inferior a 7,15 o sobrecarga de volumen refractaria a diuréticos con edema pulmonar agudo), haber recibido TRR en la unidad de cuidados intensivos (UCI) previamente, sospecha de embarazo, pacientes moribundos con expectativa de vida inferior a 28 días por comorbilidad grave no tratable (enfermedad terminal hepática, cardíaca o pulmonar, cáncer terminal, etc.) o pacientes con orden de no reanimar, bajo custodia o pertenecientes a otro estudio que tiene como objetivo primario la mortalidad.

■ Intervención

Se reclutaron 1.728 pacientes. Tras excluir a 1.240, se aleatorizaron un total de 488 pacientes:

- Grupo de TRR precoz (TRR-P) (n = 246): pacientes con *shock* séptico, se inicia TRR a las 12 h del daño renal agudo estadio *failure* de la clasificación RIFLE.
- Grupo de TRR tardía (TRR-T) (n = 242): pacientes con *shock* séptico, se inicia TRR a partir de las 48 h del daño renal agudo estadio *failure* de la clasificación RIFLE. En este grupo se describieron los pacientes que requirieron TRR urgente. En el caso de que la función renal se recuperara de manera espontánea, no se inició la TRR.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Mortalidad a los 90 días de la aleatorización.

■ Variables secundarias

Mortalidad a los 28 y a los 180 días; número de días libres de TRR; ventilación mecánica y vasopresores a los 28 días de la aleatorización; tiempo de estancia en cuidados intensivos y en el hospital; eventos adversos durante la estancia en cuidados intensivos (relaciona-

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

dos con el daño renal o con la TRR); balance hídrico en los primeros 7 días después del ingreso en el ensayo; requerimientos de TRR urgente en el grupo de estrategia tardía; dependencia de diálisis al alta hospitalaria.

■ Tamaño muestral



Considerando que la mortalidad a los 90 días era variable binaria y que esta en el grupo de TRR-P sería un 10% más baja (el 45 frente al 55% entre la estrategia de inicio temprano y tardío), y asumiendo un 5% de pacientes sin posibilidad de evaluar, se estimó un tamaño muestral de 864 pacientes, 432 por grupo, para una potencia estadística > 80% y un error alfa de 0,05. Se programaron 2 análisis de eficacia intermedios.

■ Estadística

El análisis primario fue un análisis por intención de tratar. Para la comparación de la proporción de muertes a los 90 días en los 2 grupos, se utilizó la prueba de chi cuadrado. Se realizó una regresión logística ajustada por centro y por factores pronósticos iniciales (la pre-

sencia o ausencia de insuficiencia renal crónica y la exposición o no al hidroxietil almidón en las 24 h previas a la aleatorización). En el análisis secundario se evaluaron las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y se estudió la proporción de muertes a los 28 y 180 días. La comparación entre los grupos sobre las variables tiempo transcurrido desde la documentación del daño renal agudo hasta el inicio de la TRR, tiempos de estancia hospitalaria y en UCI, y número de días sin ventilación mecánica, vasopresores y TRR, se realizó mediante la prueba de Mann-Whitney. Los análisis se realizaron con el programa estadístico SAS versión 9.3 (SAS Institute). Nivel de significación de 0,05.

■ Promoción y conflicto de intereses

La realización del trabajo no se llevó a cabo con financiación comercial, sino que se realizó a través del Programa Nacional de Investigación Clínica Hospitalaria de Francia.

Sin embargo, varios autores reconocen haber recibido apoyo económico de Dräger Medical, Fisher and Paykel, Xenio, MSD y Pfizer.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

■ Análisis basal de los grupos

No existían diferencias en las características basales del análisis descriptivo. La edad media fue de 68 años, con predominio de varones en ambos grupos. Los grupos fueron homogéneos en comorbilidades como daño renal crónico, hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia respiratoria crónica, insuficiencia hepática crónica y terapia de inmunosupresión. La media de días de hospitalización previa al ingreso en UCI fue de 1 día en ambos grupos. Las escalas predictivas SAPS II y SOFA score tuvieron también una puntuación similar. En cuanto al soporte vital que se utilizó en UCI, en ambos grupos el 88-89% de los pacientes requirieron ventilación mecánica y todos los pacientes recibieron soporte hemodinámico con fármacos vasoactivos. En el grupo de estrategia de inicio precoz de terapia, menos del 1% de los pacientes requirió oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), mientras que, en el otro grupo, el 4% de los pacientes sí requirió la colocación de ECMO.

Los criterios RIFLE de daño renal agudo fueron similares en ambos grupos en cuanto a pacientes con oliguria/anuria y aumento de las cifras de creatinina. Los datos de medio interno y de creatinina previa al ingreso en UCI también fueron homogéneos en ambos grupos, con cifras de creatinina de 1,01 y 1,06.

■ Variable principal

El seguimiento a los 90 días se llevó a cabo en un total de 477 pacientes. La estrategia de TRR-P no resultó en menor mortalidad a los 90 días que la TRR-T (TRR-P: 138 de 239 (58%) frente a TRR-T: 128 de 238 (54%; $p = 0,38$).

■ Variables secundarias

La estrategia de TRR-T resultó en un número mayor de días libres de terapia de reemplazo renal (mediana de días libres de terapia de 12 en TRR-P frente a 16 en TRR-T; $p = 0,006$). Sin embargo, no hubo diferencias en mortalidad entre ambos grupos ni a los 28 (TRR-P: 45% frente a TRR-T: 42%; $p = 0,48$) ni a los 180 días (TRR-P: 61% frente a TRR-T: 57%; $p = 0,37$). Tampoco hubo diferencias significativas en ambos grupos en el resto de variables secundarias (días libres de ventilación mecánica y vasopresores, días de estancia en UCI y en hospital, y supervivientes que requieren TRR a los 28 días).

■ Efectos adversos

En el grupo de estrategia de TRR-T, 41 pacientes (17%) requirieron TRR de emergencia. De estos pacientes, 28 (68,2%) murieron.

Las alteraciones metabólicas observadas en los primeros 7 días después de la inclusión en el estudio fueron más comunes en el grupo de TRR-T que en el de TRR-P, de modo que 9 pacientes (4%) en el grupo de TRR-T tuvieron hiperpotasemia grave, mientras

que ningún paciente del grupo de TRR-P tuvo hiperpotasemia ($p = 0,03$). No hubo diferencias significativas entre los grupos en otros eventos adversos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La TRR-P en los pacientes con daño renal agudo en el contexto de *shock* séptico no disminuye la mortalidad a los 90 días respecto a los pacientes que reciben soporte de reemplazo renal tardío.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los estudios para evaluar la precocidad del inicio de la TRR en términos de mortalidad, de estancia hospitalaria y de riesgo de requerir diálisis al alta siguen contando a día de hoy con limitaciones importantes, como la unanimidad en la definición de "precocidad" de terapia de reemplazo renal o los diferentes escenarios de insuficiencia renal aguda (cirugía cardíaca, *shock* séptico y *shock* cardiogénico, etc.), que los hacen no comparables, así como con las limitaciones de la definición y clasificación pronóstica actual de la insuficiencia renal aguda (AKIN) reconocidas por los propios autores, que propugnan el uso de biomarcadores.

El estudio plantea una pregunta que ha sido objeto de cerca de 100 publicaciones en la última década: si el momento de inicio de la terapia de reemplazo renal (precoz frente a tardío) tiene impacto en la mortalidad. En este caso, lo estudian en pacientes en fase temprana de *shock* séptico y con diagnóstico de insuficiencia renal aguda grave según criterios RIFLE. En esta población, el daño renal agudo es una complicación frecuente y la terapia de reemplazo renal suele tener indicación metabólica, y no tanto para control de volumen. Esta consideración es importante dado que en las KDIGO2012 consideran indicación de iniciar TRR las situaciones de compromiso vital habitualmente por alteración del medio interno (p. ej., hiperpotasemia grave u otras alteraciones metabólicas) y la sobrecarga hídrica por el frecuente fallo respiratorio asociado a esta y el demostrado impacto negativo en el pronóstico vital de los pacientes. Por tanto, un inicio precoz de la TRR por sobrecarga hídrica tendría un más que probable impacto en la supervivencia que hacerlo en alteraciones no urgentes metabólicas. Este dato es importante porque en la sepsis, al menos inicialmente, no hay sobrecarga de volumen y, por tanto, la TRR-P no tendría indicación ni ventaja teórica, según guías, hasta la aparición de un criterio urgente metabólico.

Los propios autores reconocen como limitación, por un lado, el uso de la clasificación RIFLE y no la AKIN, que se debe mejorar en aspectos como confirmar el adecuado estado de hidratación, no precisar datos de creatinina basal sino datos de creatinina de 48 h y no incluir en la definición cambios de filtrado glomerular, y, por otro lado, la limitación al definir qué es la TRR-T con diferencias respecto a otros estudios. A estas consideraciones habría que añadir que incluyen pacientes tratados con distintas modalidades de TRR, intermitente y continua, con lo que conlleva de potencial riesgo de daño adicional asociado a la modalidad de técnica y, en definitiva, con el potencial impacto pronóstico.

No obstante, hay que destacar que la población estudiada es representativa puesto que se trata de un estudio multicéntrico, los criterios de inclusión y exclusión quedan bien definidos, y las conclusiones tienen validez al tratarse de un estudio aleatorizado y controlado.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Terapias de reemplazo renal

Subtema: Cuidado crítico nefrológico

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Cuidado crítico. *Shock* séptico. Insuficiencia renal aguda. Terapias de reemplazo renal

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Tanto la Dra. Gemma Echarri como la Dra. Nuria García-Fernández declaran no tener conflictos de interés. El Dr. Gregorio Romero-González declara que ha recibido aportaciones de RTS-Baxter S.A. en concepto de coordinador del Servicio de Emergencias Renales–Medellín, Colombia, no relacionadas con la realización del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med.* 2017;43:816-28.

Romagnoli S, Clark WR, Ricci Z, Ronco C. Renal replacement therapy for AKI: When? How much? When to stop? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2017;31:371-85.

¿Es útil el seguimiento ecográfico temprano tras la realización de una fístula arteriovenosa de cara a predecir su posterior maduración?

Robbin ML, Greene T, Allon M, Dember LM, Imrey PB, Cheung AK, et al; Hemodialysis Fistula Maturation Study Group. Prediction of Arteriovenous Fistula Clinical Maturation from Postoperative Ultrasound Measurements: Findings from the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2735-44.

Análisis crítico: **Cristina Noboa¹, Isabel García¹, María Buxó², Jordi Calabia¹**

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta. Girona

² Unidad de Soporte a la Investigación. l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IdIBGi). Girona

NefroPlus 2019;11(1):48-52

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio de cohortes prospectivo, observacional y multicéntrico. Inclusión de pacientes durante 3 años (2010-2013) y seguimiento basado en 3 observaciones clínicas y ecográficas: el día 1, la semana 2 y la semana 6.

■ Asignación, intervención y enmascaramiento

 Estudio sin intervención por parte de los investigadores, no precisa asignación ni enmascaramiento.

■ Ámbito

 Multicéntrico (7 centros) en Estados Unidos.

■ Variables de resultado

Variable principal

Maduración clínica no asistida.

Variable secundaria

Maduración clínica asistida y no asistida. Se define maduración clínica como uso de fístula arteriovenosa (FAV) interna (FAVI) con 2 agujas para el 75% de las sesiones durante 4 semanas con: a) 4 diálisis consecutivas, con una velocidad de bomba > 300 ml/min, o b) un Kt/V > 1,4 o una tasa de reducción de urea > 70%. Se considera asistida si precisa de algún tipo de intervención sobre la fístula tras su realización (angioplastia y transposición).

■ Estadística

Se calculó un tamaño muestral de 600 pacientes, usando la estimación de las *odds ratios* (OR) mínimas para los análisis de regresión logística mixta y primaria de la maduración clínica no asistida¹.

Inicialmente se realizó una estadística descriptiva, en la que se recogieron características basales (demográficas y clínicas) y medidas ecográficas en cada uno de los 3 momentos de seguimiento, así como los diferentes porcentajes de maduración de la fístula (tanto asistida como no asistida). Las variables numéricas se presen-

tan con la mediana y los percentiles, y las categóricas mediante el número de casos y porcentaje. También se describen (en el material suplementario) los diferentes resultados ecográficos según 3 categorías de desenlace (maduración no asistida, asistida o fallida), para posteriormente describir las diferencias en cada medida según la categoría de desenlace (en este caso no especifica los test estadísticos utilizados).

A continuación, desarrolla el modelo predictivo en varias fases:

1. Análisis de regresión logística múltiple (ajustando a diferentes variables, como la edad, el sexo o la localización del acceso) con el fin de relacionar la maduración clínica de la fístula con los diferentes parámetros ecográficos. Estas asociaciones se expresan en forma de OR y su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95%. Utilizando el método de eliminación hacia atrás (nota metodológica 2), se identifican los parámetros ecográficos que conjuntamente predicen el éxito en la maduración clínica.
2. Las relaciones entre los resultados en la maduración clínica de la fístula y los parámetros identificados como predictores se representan en forma de curvas probabilísticas, y se estima la maduración según percentiles (5-50-95) de los diferentes parámetros de ultrasonido.
3. La fiabilidad del modelo final se evalúa mediante el procedimiento de validación cruzada utilizando como indicador las curvas ROC con sus correspondientes áreas bajo la curva. También se presentan la sensibilidad y especificidad proporcionadas por los criterios de maduración establecidos por las K/DOQI y las guías de la University of Alabama at Birmingham (UAB).

■ Promoción

Estudio implementado por el grupo multidisciplinar Hemodialysis Fistula Maturation (HFM) y patrocinado por el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK).

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

■ RESULTADOS PRINCIPALES

En el estudio se incluyeron 602 pacientes, de los cuales el 70% eran varones, con una edad media de $55,1 \pm 13,4$ años, el 44%, de raza negra, el 59%, diabéticos, el 64%, en diálisis crónica, e índice de masa corporal de $29,3 \text{ kg/m}^2$. En el 76% se realizó FAVI en brazo, excluyendo los que presentaron trombosis del acceso antes de la realización de las ecografías.

Al finalizar el estudio se evaluaron ecográficamente 587 pacientes el día 1, 570 la semana 2 y 556 la semana 6.

La proporción de maduración de las FAVI fue del 71,9, el 73,2 y el 74,9% al día 1, la semana 2 y la semana 6, respectivamente, de las cuales el 46,9, el 48,2 y el 49,4% fueron no asistidas.

En las tablas 1 y 2 se describen los parámetros ecográficos evaluados de todas las fístulas (asistidas y no asistidas) y sus correspondientes OR en cada uno de los 3 momentos de seguimiento.

El flujo sanguíneo, el diámetro y la profundidad de la vena predijeron de una manera estadísticamente significativa la maduración de la FAVI, determinado en forma de curva de probabilidades, y la maduración se estimó según percentiles (5-50-95) de los diferentes parámetros de ultrasonido.

A la sexta semana se hizo una comparación de los flujos sanguíneos desde el percentil 5 a 95 para cada combinación de diámetro y profundidad de la vena (5-50-95), y se vio que para cada combinación medida existía una pendiente entre el flujo y la probabilidad de maduración, lo que sugirió que a mayor flujo más probabilidad de maduración; sin embargo, se vio que a mayor profundidad la probabilidad de maduración es menor.

El poder discriminatorio del modelo (utilizando el flujo sanguíneo, el diámetro y la profundidad de la fístula) fue de 0,61 en el día 1, de 0,74 a las 2 semanas y de 0,79 a las 6 semanas para predecir maduración no asistida, y de 0,69, 0,71 y 0,76 el día 1, la semana 2 y la semana 6, respectivamente, para predecir maduración en general (tanto asistida como no asistida).

Tabla 1. Asociación de maduración clínica no asistida con parámetros de ultrasonido

Valoración ecográfica	Parámetros ecográficos	OR (IC del 95%)	p
Día 1	Flujo arteria en brazo (ml/min)	4,64 (2,75-7,81)	< 0,001
	Flujo sanguíneo FAV	4,95 (2,81-8,70)	< 0,001
	Diámetro vena (cm)	5,39 (3,11-9,33)	< 0,001
	Profundidad vena (cm)	0,48 (0,28-0,83)	0,008
Semana 2	Flujo arteria en brazo (ml/min)	4,39 (2,63-7,33)	< 0,001
	Flujo sanguíneo FAV	5,67 (3,33-9,65)	< 0,001
	Diámetro vena (cm)	8,13 (4,40-15,3)	< 0,001
	Profundidad vena (cm)	0,24 (0,13-0,43)	< 0,001
Semana 6	Flujo arteria en brazo (ml/min)	8,20 (4,13-16,27)	< 0,001
	Flujo sanguíneo FAV	14,71 (7,87-27,48)	< 0,001
	Diámetro vena (cm)	6,20 (3,41-11,27)	< 0,001
	Profundidad vena (cm)	0,22 (0,12-0,40)	< 0,001

FAV: fístula arteriovenosa; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

Tabla 2. Asociación de maduración clínica asistida y no asistida con parámetros de ultrasonido

Valoración ecográfica	Parámetros ecográficos	OR (IC del 95%)	p
Día 1	Flujo arteria en brazo (ml/min)	5,56 (2,94-10,51)	< 0,001
	Flujo sanguíneo FAV	5,88 (3,22-10,75)	< 0,001
	Diámetro vena (cm)	3,56 (2,05-6,19)	< 0,001
	Profundidad vena (cm)	0,56 (0,31-1,02)	0,06
Semana 2	Flujo arteria en brazo (ml/min)	4,45 (2,39-8,29)	< 0,001
	Flujo sanguíneo FAV	4,24 (2,43-7,41)	< 0,001
	Diámetro vena (cm)	5,53 (3,01-10,16)	< 0,001
	Profundidad vena (cm)	0,37 (0,19-0,72)	0,004
Semana 6	Flujo arteria en brazo (ml/min)	6,24 (3,23-12,06)	< 0,001
	Flujo sanguíneo FAV	8,81 (4,31-18,03)	< 0,001
	Diámetro vena (cm)	4,74 (2,50-8,98)	< 0,001
	Profundidad vena (cm)	0,38 (0,19-0,75)	0,006

FAV: fistula arteriovenosa; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

Se muestran las OR que comparan las probabilidades de maduración entre los percentiles 85 y 15 en cada uno de los parámetros de ultrasonidos medidos en el día 1 y las semanas 2 y 6.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los modelos estadísticos derivados del estudio de cohortes prospectivo, observacional y multicéntrico HFM permiten predecir la maduración de la FAV basándose en el flujo sanguíneo, el diámetro y la profundidad de la vena medidos en el día 1, la semana 2 y la semana 6.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La FAVI es el mejor acceso vascular del que se dispone para realizar la técnica de hemodiálisis (HD), y unas correctas valoraciones ecográficas prequirúrgica y posquirúrgica pueden ayudar a predecir el funcionamiento del acceso venoso y las posibles complicaciones.

Este trabajo muestra que la medición del flujo sanguíneo, y del diámetro y profundidad de la vena analizados en 3 momentos diferentes (día 1, semanas 2 y 6) puede predecir de una manera estadísticamente significativa la maduración de la FAVI, y la más fiable es la que se realiza en la semana 6.

El estudio también demuestra que las fistulas que no requieren intervenciones para favorecer su desarrollo son las que van a obtener mejores resultados en cuanto a maduración y correcto funcionamiento.

Actualmente no existe un criterio bien establecido que defina la maduración. Las guías de práctica clínica de la K/DOQI² recomiendan determinados criterios: flujo sanguíneo ≥ 600 ml/min, diámetro de la vena $\geq 0,6$ cm y profundidad de la vena $\leq 0,6$ cm, mientras que las guías de la UAB recomiendan flujo sanguíneo del acceso ≥ 500 ml/min y diámetro de la vena $\geq 0,4$ cm.

A partir del modelo predictivo desarrollado en el estudio, los autores establecen la fiabilidad de estos valores postulados en la guías, demostrando un mejor valor predictivo para los puntos de corte propuestos por las K/DOQI respecto a los de la UAB.

Logit (Pr [maduración])

$$\begin{aligned}
 &= \beta_0 + \beta_1 \times \text{profundidad} + \beta_0 \times \text{diámetro} + \left(\frac{\text{flujo}}{1.000}\right) + \alpha_2 \\
 &\times \text{máx} \left(\frac{\text{mín}(\text{flujo}, P_{80} - P_{20})}{1.000}\right)^3 1[\text{flujo} \\
 &\geq P_{20}] + \alpha_3 \times \text{máx} \left(\frac{\text{mín}(\text{flujo}, P_{80} - P_{40})}{1.000}\right)^3 1[\text{flujo} \\
 &\geq P_{40}] + \alpha_4 \times \text{máx} \left(\frac{\text{mín}(\text{flujo}, P_{80} - P_{60})}{1.000}\right)^3 1[\text{flujo} \\
 &\geq P_{60}] + \alpha_5 \times \text{máx} \left(\frac{\text{mín}(\text{flujo}, P_{80} - P_{80})}{1.000}\right)
 \end{aligned}$$

Figura 1. Modelo predictivo para maduración no asistida de la fístula.

Independientemente, el estudio ofrece una mayor ventaja al proponer un modelo de predicción basado en cualquier medida, a diferencia de valores concretos propuestos por las guías. Sin embargo, al ser un modelo que se compone de 3 variables finales relacionadas, no puede proponer valores concretos como punto de corte. Esto dificulta el uso a nivel práctico, ya que los clínicos no están habituados a utilizar este tipo de modelos predictivos. La figura 1 muestra la ecuación pronóstica para la maduración clínica (extraída del material suplementario).

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio bien diseñado, con una metodología muy cuidadosa y con una muestra suficiente para poder establecer conclusiones fiables. Establece un modelo predictivo muy preciso de maduración de FAV.

Sin embargo, la falta de propuesta de unos valores de corte de los 3 parámetros ecográficos sugeridos, así como la dificultad técnica a la hora de aplicar el modelo predictivo, resta de manera importante la utilidad y aplicabilidad en la práctica clínica habitual.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Fístula arteriovenosa

Subtema: Hemodiálisis

Tipo de artículo: Diagnóstico

Palabras clave: Acceso vascular para hemodiálisis. Ecografía de fístula arteriovenosa

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

■ NOTA CLÍNICA

Valoración ecográfica de la fístula arteriovenosa (FAV)³

Se debe examinar en escala de grises el diámetro de los vasos arteriales y venosos en los planos longitudinal y transversal.

Los diámetros de la vena de drenaje y la arteria aferente se deben medir en la porción caudal, media y craneal, y en los planos anteroposterior y transversal.

– Medición de flujo arterial

- La medición del flujo a nivel de la arteria braquial con el análisis de la forma del Doppler espectral permite una rápida aproximación a la calidad del acceso. Mientras que la medición en el injerto puede realizarse en cualquier área de este, en la fístula se recomienda en la arteria braquial, en la que se ha demostrado una buena correlación con el flujo del acceso vascular.

- La medición del flujo en la arteria radial en las fístulas de muñeca puede resultar infraestimado, dado que en una gran parte de los casos la fístula recibe una parte del flujo desde la arteria cubital por la arcada palmar. La medición en el trayecto venoso, aunque realmente sería lo ideal, habitualmente resulta difícil por las curvaturas, bifurcaciones, variaciones en el diámetro, turbulencias, etc.
- Los datos necesarios para la medición del flujo son el diámetro del vaso y la media de la velocidad media.
- Es fundamental no olvidar que el ángulo de insonación debe ser menor de 60° (entre 30 y 60°). El tamaño de la muestra debe ser lo suficientemente amplio para cubrir la luz del vaso.
- Por último, es recomendable realizar la medición de 3 flujos y obtener la media para intentar evitar la variabilidad.
- La fórmula en que se basa es la siguiente: $QA = \text{promedio de la velocidad media (m/s)} \times \text{área transversal (mm}^2) \times 60$.

■ NOTA METODOLÓGICA

Métodos de selección automática para la creación de un modelo de regresión logística binaria múltiple

Existen diferentes estrategias para seleccionar las variables que formarán parte del modelo final de regresión. Una de las más habituales es la selección automática de las variables predictoras mediante la regresión por pasos. Con este procedimiento se pretende hacer compatibles los 2 principios que deben guiar la formulación de todo modelo estadístico: a) el principio de parsimonia, según el cual el modelo debe incluir el menor número posible de variables para facilitar la interpretación de los resultados y hacer el modelo lo más generalizable posible, y b) el principio de máximo ajuste, según el cual un modelo estadístico debe conseguir explicar lo mejor posible el comportamiento de la variable respuesta⁴.

Hay diferentes variantes dentro de la selección automática de variables, las más habituales y que están implementadas en la mayoría de paquetes estadísticos son:

- Hacia delante (*forward*): el modelo inicial solamente incluye una constante (modelo nulo) y se va incorporando, en cada paso posterior, la variable que aporta el máximo (y significativo) ajuste al modelo.
- Hacia atrás (*backward*): el modelo inicial incluye todas las variables candidatas a formar parte del modelo final, y en cada paso se excluye una de ellas con base en la menor reducción (no significativa) en el ajuste del modelo.
- Hacia pasos sucesivos (*stepwise*): es una mezcla de los métodos hacia delante y hacia atrás, en el cual se empieza con una selección hacia delante pero, tras la inclusión de la segunda variable, se valora en cada paso si una de las variables ya incluidas se puede eliminar del modelo sin que se produzca una reducción significativa de su ajuste. De forma similar, se puede empezar el procedimiento con el método hacia atrás².

Un aspecto crítico relacionado con el uso de este tipo de estrategias es la construcción de modelos sobreajustados y optimistas, particularmente cuando el tamaño de la muestra es pequeño. Sin embargo, este tipo de sobreajuste se puede estimar y explicarse mediante los procedimientos de validación interna⁵.

Conflicto de intereses

Los Dres. Jordi Calabia, Cristina Noboa, Isabel García y María Buxó declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dember LM, Imrey PB, Beck GJ, Cheung AK, Himmelfarb J, Huber TS, et al; Hemodialysis Fistula Maturation Study Group. Objectives and design of the hemodialysis fistula maturation study. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:104-12.
2. III. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001;37(1 Suppl 1):S137-81.
3. Ibeas J, Roca-Tey R, Vallespín J, Moreno T, Moñux G, Martí-Monrós A, et al; por el Grupo Español Multidisciplinar del Acceso Vascular (GEMAV). Spanish Clinical Guidelines on Vascular Access for Haemodialysis. *Nefrología.* 2017;37 Suppl 1:1-191.
4. Pardo A, Ruiz MA. Análisis de datos en ciencias sociales y de la salud III. Madrid: Síntesis; 2012.
5. Núñez E, Steyerberg EW, Núñez J. [Regression modeling strategies]. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:501-7.

Los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de los receptores de la histamina-2 ¿se asocian a mayor riesgo de fracturas en diálisis?

Vangala C, Niu J, Lenihan CR, Mitch WE, Navaneethan SD, Winkelmayr WC. Proton Pump Inhibitors, Histamine-2 Receptor Antagonists, and Hip Fracture Risk among Patients on Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1534-41.

Análisis crítico: **Marta Arias, Lida Rodas**

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

NefroPlus 2019;11(1):53-56

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio caso-control retrospectivo con datos obtenidos del USRDS (United States Renal Data System) entre 2006 y 2014.

A cada caso se le asignaron 10 controles.

■ Ámbito



Pacientes en hemodiálisis en Estados Unidos.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

- **Casos.** Fractura de cadera entre los años 2009-2014, cobertura farmacológica por Medicare (con objeto de limitar o eliminar la posibilidad de copago por medicamentos), > 3 meses en hemodiálisis, ≥ 3 años de cobertura farmacológica, edad > 18 años.
- **Controles.** No haber presentado fractura de cadera entre los años 2009-2014 o anterior, cobertura farmacológica por Medicare (con objeto de limitar o eliminar la posibilidad de copago por medicamentos), > 3 meses en hemodiálisis, ≥ 3 años de cobertura farmacológica, edad > 18 años.

Criterios de exclusión

Trasplante renal preventivo, falta de fecha de inicio de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP), falta de datos demográficos preseleccionados, falta de informes médicos desde 1995 o posteriormente.

■ Variables de resultado

Variable principal

Determinar si el uso de IBP y de los antagonistas de los receptores de la histamina-2 (ARH-2) se asocia con fractura de cadera en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en hemodiálisis en Estados Unidos. El consumo de IBP o ARH-2 debía estar registrado como mínimo 3 años antes del evento de fractura (*index date*).

Variables secundarias

Asociación de fractura de cadera con comorbilidades específicas (HTA [hipertensión arterial], diabetes, enfermedad coronaria, arritmia, AVC [accidente vascular cerebral], enfermedad reumatológica, osteoporosis, depresión, hábito tabáquico) o con otros fármacos (bifosfonatos, corticoides) que pueden favorecer su aparición.

■ Estadística

Análisis de regresión logística multivariable no ajustados y ajustados, para estimar asociaciones entre los casos de fractura de cadera (frente a control) y el consumo previo de IBP y de ARH-2. Las estimaciones de asociación se expresaron como *odds ratios* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se comparó no haber consumido con cualquier consumo, y los consumidores se catalogaron como bajos (< 20%), moderados (20-80%) o altos (> 80%) consumidores en los 3 años previos. Asimismo se analizaron potenciales interacciones por edad, sexo, raza, etnia e índice de masa corporal (IMC) y se realizó un análisis que excluyó a los pacientes que tenían consumo de ambos fármacos. Para el tratamiento de variables incompletas se utilizó el método de imputación múltiple mediante ecuaciones encadenadas. Los análisis se realizaron utilizando el *software* SAS (versión 9.3; SAS Institute Inc., Cary, Carolina del Norte) y StataMP (versión 14; StataCorp, College Station, Texas).

■ Promoción y conflicto de intereses

WCW es asesor o consultor de Akebia, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Daichii-Sankyo, Relypsa, Vifor-Fresenius, Medical Care Renal Pharma y ZS Pharma (no relacionado con el tema de este manuscrito). SDN está en el comité independiente de adjudicación de ensayos clínicos patrocinado por Bayer y Boehringer Ingelheim (no relacionado con el tema de este manuscrito). El resto de autores no declaran conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

Se identificaron 4.551 casos de fractura de cadera entre 2009 y 2014, y se seleccionaron 45.510 controles. Respecto a las variables demográficas, los casos eran en mayor número mujeres y de mayor edad que los controles, con una diferencia de 9,3 años, y con una proporción mayor de blancos no hispanos (el 40 frente al 25%). Los controles tenían un IMC más alto (28,4 frente a 26,7 kg/m²), y la proporción de obesos o severamente obesos fue mayor en este grupo. Los casos presentaron menor tiempo en diálisis (4,4 frente a 5,2 años) que los controles.

Los casos presentaron una mayor proporción de consumo de IBP antes de su evento de fractura de cadera (el 70 frente al 63%) comparados con los controles, y esta correlación fue significativa en cualquiera de los 3 grupos de consumo. Esta correlación no se pudo demostrar en el caso de ARH-2.

Variables secundarias

Comorbilidades. Los controles presentaron mayor proporción de casi todas las condiciones comórbidas. Respecto a otros fármacos que pudieran favorecer la aparición de fractura de cadera, un 30% de los casos presentó antecedentes de uso de esteroides, frente al 29% de los controles, mientras que un 4% de los casos había utilizado bifosfonatos, frente al 2% de los controles.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este estudio poblacional del registro americano de pacientes con ERC en hemodiálisis concluye que aproximadamente el 75% de la población que había tenido una fractura de cadera había consumido IBP en los 3 años previos. Comparado con controles de edad y sexo similares, se encontró una asociación estadísticamente significativa, y esta asociación se mantiene después del análisis multivariante. De manera contraria, no se identificó esta asociación con el uso de los ARH-2.

Esta asociación se confirma en estudios observacionales a gran escala en población general y se estima una OR de 1,44 (IC del 95%, 1,3-1,59) en relación con el consumo de IBP en el año previo a la fractura de cadera.

En especial, llama la atención al personal sanitario sobre la revisión de la necesidad del uso de IBP a largo plazo, ya que las guías clínicas no son concluyentes acerca de las recomendaciones en pacientes con ERCT.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

Los IBP son medicamentos supresores de la secreción gástrica que actúan mediante la inhibición de H⁺/K⁺-ATPasa en las células parietales del cuerpo y el fondo gástrico; se difunden por las membranas de las células parietales hasta los canalículos, en los que el pH ácido induce la formación de una sulfonamida tetracíclica que se une covalentemente con los grupos sulfidrílo de los aminoácidos cisteína en la H⁺/K⁺-ATPasa, inactivándola irreversiblemente e inhibiendo la secreción ácida gástrica hasta que se sintetizan nuevas bombas de protones.

En ocasiones, es necesario que estos medicamentos se empleen durante un tiempo muy prolongado (durante varios meses e incluso años), para tratar enfermedades de carácter crónico o para prevenir lesiones del aparato digestivo en pacientes que toman ciertos medicamentos de forma continuada (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos [AINE]). El uso de estos medicamentos desde hace más de 30 años ha permitido estudiar y conocer su perfil de seguridad en tratamientos largos y así se han valorado sus efectos adversos.

En 2010 se realizó un estudio de corte transversal que usó la Manitoba Bone Mineral Density Database con el fin de establecer la relación entre el uso crónico de IBP y la osteoporosis o la pérdida acelerada de densidad ósea, comparándola en el tiempo entre quienes usaban y no usaban IBP. Múltiples estudios coinciden en mostrar un escaso incremento en el riesgo de fracturas en la población general, con un aparente menor efecto en el riesgo de fracturas de columna, pero con heterogeneidad importante en sus resultados, y también una reducción en la mineralización del fémur, con incremento del riesgo de osteopenia y osteoporosis¹.

La explicación de los efectos de los IBP en la alteración de la sinergia osteoblasto-osteoclasto se realiza en estudios in vitro y se explica por la inhibición de los osteoclastos a través de una unión irreversible a su H⁺-ATPasa vacuolar. Estos cambios en la resorción ósea pueden explicar la persistencia de la susceptibilidad a las fracturas, a pesar de la falta de hallazgos en la DMO (densidad mine-

Tabla 1. Uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antagonistas del receptor de histamina-2 (ARH-2) en casos de fractura de cadera y controles

Supresor de ácido	Pauta	Casos (n = 4.551), n (%)	Controles (n = 45.510), n (%)	OR ajustada	p
IBP	No usados	1.347 (30)	16.773 (37)	1,00 (referente)	–
	Cualquier uso	3.204 (70)	28.737 (63)	1,19 (1,11-1,28)	0,001
ARH-2	No usados	3.429 (75)	35.011 (77)	1,00 (referente)	–
	Cualquier uso	1.122 (25)	10.499 (23)	1,02 (0,95-1,10)	0,54

OR: *odds ratio*.

ral ósea) o el diagnóstico de osteoporosis. No se han comprobado alteraciones en la resorción neta del calcio intestinal, pero es importante destacar que los pacientes con ERC tienen una alteración del equilibrio neto positivo de calcio².

En cuanto a la deficiencia de vitamina B₁₂, producida por la inhibición de la secreción ácida, presente tanto en pacientes con IBP como en pacientes tratados con ARH-2, podría aumentar el riesgo de caídas por alteraciones neurológicas o por interrumpir la remodelación ósea, al debilitar el colágeno por inhibición de los enlaces cruzados a través de hiperhomocisteinemia.

Los hallazgos de estudios realizados en ERCT, hechos con rigor, demuestran de manera consistente la asociación de osteoporosis y fracturas y la utilización de IBP, cuyas bases fisiopatológicas posibles ya se han comentado³.

Si se considera la evidencia experimental y la información derivada de los estudios epidemiológicos comentados en esta revisión, que relacionan de forma significativa el consumo prolongado de IBP en el paciente con ERC en hemodiálisis con un mayor riesgo de osteoporosis y, concretamente, con uno de sus desenlaces más temidos como es la fractura de cadera, hay que tener en cuenta que deben revisarse en la práctica clínica diaria las indicaciones correctas de los IBP, especialmente en los adultos mayores (erradicación de *Helicobacter pylori*, ERGE [enfermedad por reflujo gastroesofágico], profilaxis de úlceras por AINE, etc.), y no utilizar dosis o duraciones superiores a las necesarias para mejorar los síntomas. Recientemente se documentó que en los adultos mayores en hemodiálisis los IBP formulados no tenían indicación en el 30% de ellos. La información disponible sobre IBP osteoporosis-fractura no justifica suspender los IBP o modificar sus dosis cuando esté indicado, pero requiere de una reevaluación continua de su indicación clínica en nuestra población de pacientes⁴.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Esta revisión clínica alerta sobre la necesidad de revisión del uso prolongado de los IBP en la población de pacientes en hemodiálisis, dado el riesgo aumentado de fracturas encontrado en una población en la que ya de por sí está elevado.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hemodiálisis

Subtema: Osteodistrofia renal

Tipo de artículo: Prevención

Palabras clave: Fractura de cadera. Inhibidores de la bomba de protones. Antagonistas del receptor H2. Seguridad

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO de RECOMENDACIÓN: Fuerte

Conflicto de intereses

Las Dras. Marta Arias y Lida Rodas declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone*. 2011;48:768-76.
2. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA*. 2006;296:2947-53.
3. Zhou B, Huang Y, Li H, Sun W, Liu J. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: An update meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2016;27:339-47.
4. Costa-Rodrigues J, Reis S, Teixeira S, Lopes S, Fernandes MH. Dose-dependent inhibitory effects of proton pump inhibitors on human osteoclastic and osteoblastic cell activity. *FEBS J*. 2013;280:5052-64.

¿El tratamiento con soluciones biocompatibles preserva a largo plazo el transporte peritoneal de solutos?

Elphick EH, Teece L, Chess JA, Do JY, Kim YL, Lee HB, et al. *Biocompatible Solutions and Long-Term Changes in Peritoneal Solute Transport*. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:1526-33.

Análisis crítico: Ana M. Tato¹, Beatriz Sánchez Álamo¹, Elia Pérez Fernández²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

² Unidad de Investigación. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

NefroPlus 2019;11(1):57-59

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio de cohortes internacional, multicéntrico y prospectivo. Reclutamiento entre junio de 2002 y diciembre de 2008. Finalización en diciembre de 2010.

■ Ámbito



Diez centros de Reino Unido, Canadá y Corea.

■ Pacientes

Se incluyeron pacientes en los que se hubieran realizado al menos 3 pruebas de equilibrio peritoneal (PEP) a partir del segundo mes de técnica. La primera determinación debía realizarse durante el primer año en técnica. Solo se incluyeron pacientes dializados exclusivamente bien con líquidos biocompatibles, bien con soluciones estándar.

■ Enmascaramiento



Ninguno.

■ Evaluaciones

En cada paciente se determinó la comorbilidad, la técnica de diálisis peritoneal, el uso de icodextrina, la concentración media de glucosa, el laboratorio farmacéutico de

la solución y la dosis de diálisis. La tasa de transporte peritoneal se determinó como cociente dializado/plasma (D/P) de creatinina a las 4 h de permanencia de una solución de glucosa al 2,5% o al 4,25%. La prueba se realizó aproximadamente cada 6 meses. Se determinó también la concentración de interleucina (IL) 6 en sangre y plasma. Las determinaciones analíticas se realizaron en un laboratorio central (Cardiff, Reino Unido).

■ Variable de resultado

Variación de D/P creatinina a lo largo del tiempo (basal, 7 años).

■ Estadística

La determinación de patrones de transporte peritoneal se realizó mediante modelos multinivel con matriz de covarianza sin estructura.

El modelo de riesgos proporcionales de Cox, ajustado por centro, exposición a glucosa, icodextrina e IL-6 en el dializado, se empleó para valorar diferencias entre la supervivencia de la técnica con los 2 tipos de solución.

■ Promoción y conflicto de intereses

Ninguno.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

De los 960 pacientes seleccionados inicialmente, solo 366 tenían más de 3 determinaciones de PEP, de los cuales 71 (19,40%) se habían tratado exclusivamente con soluciones biocompatibles y 295 (80,60%) exclusivamente con soluciones estándar. El porcentaje de pacientes en diálisis peritoneal automatizada con soluciones biocompatibles era inferior (el 6 frente al 28%). No hubo diferencias en la supervivencia de la técnica entre los 2 grupos (*hazard ratio*: 1,18; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,67-2,06).

Cambios en el transporte peritoneal

El D/P creatinina basal en el grupo de solución estándar fue mayor (0,721 frente a 0,622) que en el de solución biocompatible. La evolución del transporte peritoneal fue distinta en cada grupo.

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

En el grupo de las soluciones biocompatibles, el D/P creatinina aumenta inicialmente hasta equilibrarse a los 2 años al de las soluciones estándar (0,724 frente a 0,722) y posteriormente se mantiene estable hasta los 4 años (no hay seguimiento posterior). El D/P creatinina del grupo estándar al principio se mantiene estable y después aumenta entre los 3,5 y 7 años (0,721 y 0,741, respectivamente). Esta diferencia en el transporte peritoneal es independiente de la inflamación, carga de glucosa o peritonitis.

El D/P creatinina aumenta en el grupo de solución estándar después de los episodios de peritonitis (0,02; IC del 95%, 0,01-0,03; $p = 0,001$), pero se mantiene estable en el grupo biocompatible

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El estudio sugiere que las soluciones biocompatibles y estándar ocasionan, a lo largo del tiempo, patrones diferentes de transporte peritoneal. El tratamiento con soluciones biocompatibles podría evitar el aumento de la tasa de transporte de solutos ocasionado por las peritonitis.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El tratamiento eficaz a largo plazo con diálisis peritoneal exige mantener el peritoneo en las mejores condiciones posibles. Frente a las soluciones convencionales, las biocompatibles aportan entre otras ventajas un pH neutro y una menor concentración de lactato y de productos de degradación de la glucosa (PDG). A pesar de sus ventajas teóricas, el efecto beneficioso a medio plazo de estas soluciones sigue siendo controvertido.

El mejor ensayo clínico aleatorizado con soluciones peritoneales realizado hasta la fecha, BalANZ, que comparaba soluciones con bajos PDG y pH neutro frente a soluciones estándar, no consiguió demostrar que las soluciones biocompatibles proporcionaran una mayor preservación de la función renal residual (objetivo primario). En análisis secundarios, sí se objetivó una menor tasa de peritonitis y, a diferencia del estudio actual, un transporte más rápido en el primer año, con estabilización en el segundo en el grupo de solución biocompatible. En contraposición al ensayo clínico BalANZ, el Global Fluid Study es una cohorte observacional prospectiva, no aleatorizada, con pacientes prevalentes e incidentes, cuyo propósito es investigar el funcionamiento de la membrana peritoneal. Los grupos extraídos de esta cohorte para el estudio actual muestran diferencias basales relevantes. El grupo tratado con soluciones estándar es 4 veces mayor, con más pacientes prevalentes y mayor tiempo de seguimiento. Por otra parte, el seguimiento y las mediciones del transporte peritoneal no se realizan de la misma forma en todos los centros implicados. Otro de los aspectos que cabe destacar en el estudio es la diferencia entre las soluciones biocompatibles utilizadas. La composición de electrólitos es similar en ellas, pero la concentración de lactato/bicarbonato o PDG de las 3 casas comerciales es diferente.

La gran fortaleza del estudio es el número de pacientes incluidos en diferentes países y centros, que hace que sus conclusiones pudieran ser aplicables en nuestro entorno. Estas limitaciones del estudio no permiten demostrar taxativamente una mejor conservación de la membrana peritoneal con soluciones biocompatibles, pero sí es una prueba más a favor de la superioridad de las soluciones biocompatibles. También revelan la necesidad de un ensayo clínico internacional con un número de pacientes y un tiempo de seguimiento suficiente que permita evaluar la potencial superioridad clínica de las soluciones biocompatibles.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Las soluciones biocompatibles podrían tener un perfil más favorable en cuanto a transporte de solutos durante los 2 primeros años de tratamiento con diálisis peritoneal, y evitar el aumento de la tasa de transporte de solutos ocasionado por las peritonitis.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Diálisis peritoneal

Subtema: Soluciones de diálisis

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Soluciones de diálisis peritoneal. Transporte peritoneal

NIVEL DE EVIDENCIA: Baja

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

■ NOTA METODOLÓGICA

Los datos longitudinales o medidas repetidas son observaciones de la variable de interés registradas en el mismo individuo a lo largo del tiempo. Los modelos multinivel, también conocidos como modelos lineales jerárquicos o modelos de efectos mixtos, se pueden usar para modelar el cambio de esta variable en el tiempo.

Estos modelos permiten ajustar la estructura de la varianza en varios niveles. En el caso de los datos longitudinales, un modelo multinivel configura una estructura de la varianza a 2 niveles. En el primer nivel se modela la tendencia en el tiempo de cada individuo (varianza intrasujeto). En un modelo sencillo se puede asumir un efecto lineal del tiempo y ajustar un modelo de regresión lineal, cuyos coeficientes son el término independiente y la pendiente.

En un segundo nivel se considera que estos coeficientes de regresión que modelan el efecto del tiempo varían aleatoriamente entre los individuos (varianza entre sujetos) y se consideran como variables aleatorias dependientes de las características de los sujetos.

Estos modelos son de gran utilidad para analizar datos longitudinales porque permiten considerar tanto la variabilidad entre sujetos como la variabilidad intrasujeto correspondiente a las mediciones repetidas de cada sujeto.

Conflicto de intereses

Las Dras. Ana M. Tato Ribera, Beatriz Sánchez Álamo y Elia Pérez Fernández declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

Singer JD, Willett JB. Applied Longitudinal Data Analysis: Modeling Change and Event Occurrence. New York: Oxford University Press; 2003.
Snijders T, Bosker R. Multinivel analysis. An introduction to basic and advanced multilevel modeling. London: Sage Publications; 1999.

¿Existen diferencias en los resultados según la técnica de implantación del catéter peritoneal entre radioscopia y laparoscopia?

Abdel Aal AK, Guest SS, Moawad S, Mahmoud K, Jackson B, Rageeb PM, et al. Outcomes of fluoroscopic and ultrasound-guided placement versus laparoscopic placement of peritoneal dialysis catheters. *Clin Kidney J.* 2018;11:549-54.

Análisis crítico: **Begoña Rivas Becerra, Cristina Vega Cabrera, Gloria del Peso Gilsanz**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

NefroPlus 2019;11(1):60-62

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de 260 pacientes que iniciaron diálisis peritoneal y cuyo primer catéter peritoneal se colocó entre enero de 2005 y junio de 2016. Los pacientes se dividieron en 2 grupos según la técnica de colocación:

- *Grupo radiológico.* Inicialmente se incluyeron 58 pacientes, cuyo catéter de diálisis peritoneal (CDP) se colocó con técnica guiada por ecografía y radioscopia y fue realizado por radiólogos intervencionistas o nefrólogos intervencionistas (con al menos 5 años de experiencia), bajo sedación y con un set de micropunción. Se excluyeron 8 pacientes, 4 por precisar más de una tentativa para la adecuada colocación del CDP y 4 por atrapamiento del catéter. Pacientes incluidos: 50.
- *Grupo laparoscópico.* Inicialmente incluía 202 pacientes a los que se les colocó el CDP mediante técnica quirúrgica laparoscópica por cirujanos con 5 años de experiencia en la técnica y bajo anestesia general. De estos, se excluyeron 12 pacientes, 4 por precisar más de un intento para la adecuada colocación del CDP y 8 por atrapamiento del CDP. Pacientes incluidos: 190.

Los datos demográficos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes. También se recogieron sus comorbilidades, e incluían HTA (hipertensión arterial), obesidad, diabetes mellitus, enfermedad coronaria, vascular periférica o cerebrovascular, que podrían afectar a la elección de la colocación del CDP mediante técnica laparoscópica con anestesia general.

La obesidad se definió como índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 . Según el IMC, la obesidad se clasificó en 3 categorías: clase 1, con IMC > 30 y < 35 ; clase 2, con IMC > 35 y < 40 , y clase 3, con IMC ≥ 40 .

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 mayores de 18 años y cuya primera

colocación del CDP se realizó dentro del período de estudio.

■ Criterios de exclusión

Pacientes que no tuvieron seguimiento posterior en el centro tras la colocación del CDP, pacientes que no iniciaron diálisis peritoneal durante el período de estudio y pacientes que tuvieron un CDP funcional tras varios intentos de colocación.

No se excluyeron los pacientes que requirieron liberación de adherencias, omentectomía o reparación de hernias abdominales durante la colocación del catéter peritoneal mediante técnica laparoscópica. Tampoco se excluyeron los pacientes que tenían cirugías abdominales previas u obesidad mórbida.

■ Variables de resultado

Comparar los resultados de la colocación de CDP guiada por radioscopia y ecografía con la colocación mediante laparoscopia.

■ Variable primaria

Determinar la supervivencia del CDP a 365 días libre de complicaciones mecánicas (mal funcionamiento inicial, fugas, hernias abdominales), infecciosas (peritonitis, tunelitis o infecciones del orificio de salida del catéter) o técnicas (imposibilidad para una adecuada colocación, imposibilidad de uso del catéter, hematoma muscular, hemorragia intraperitoneal o perforación de víscera hueca).

■ Variables secundarias

- Determinar la supervivencia del CDP libre de complicaciones a los 90 días de su colocación.
- Determinar la necesidad de retirada del catéter a los 90 y a los 365 días.
- Determinar la mediana de días hasta a la aparición de la primera complicación.
- Determinar la mediana de días hasta la retirada del catéter.

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

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyeron 50 pacientes en el grupo radiológico y 190 en el grupo laparoscópico.

Se objetivaron diferencias significativas en el sexo, con más mujeres en el grupo laparoscópico ($p = 0,03$). Asimismo se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a pacientes obesos con $IMC \geq 40$, todos ellos incluidos en el grupo laparoscópico. No hubo diferencias entre ambos grupos en los pacientes con grados menores de obesidad.

No hubo diferencias significativas en cuanto a la presencia de cirugías abdominales previas en ambos grupos.

Variable primaria

La supervivencia del CDP libre de complicaciones a los 365 días fue del 48% en el grupo radiológico y del 53% en el grupo laparoscópico, sin diferencias estadísticas significativas.

El mal funcionamiento del CDP y las peritonitis fueron las complicaciones más frecuentes en ambos grupos. El mal funcionamiento del CDP fue significativamente mayor en el grupo laparoscópico (57 pacientes, 30%) comparado con el grupo radiológico (8 pacientes, 16%) ($p = 0,048$). En cuanto al número de peritonitis, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Variables secundarias

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en el tiempo medio hasta la aparición de la primera complicación (124 días en el grupo radiológico y 162 en el grupo laparoscópico).

La supervivencia del CDP libre de complicaciones a los 90 días fue del 64% en el grupo radiológico y del 71% en el laparoscópico.

La supervivencia total del CDP fue similar a los 90 días (el 70% en el grupo radiológico, el 72% en el grupo laparoscópico) y a los 365 días (el 48% en el grupo radiológico, el 39% en grupo laparoscópico).

El tiempo medio hasta la retirada del catéter fue de 396 días en el grupo radiológico y de 347 en el laparoscópico, sin significación estadística.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la colocación de CDP guiados por radioscopia y ecografía mediante técnica mínimamente invasiva es una técnica segura y constituye una alternativa a la colocación de catéteres por vía laparoscópica, con similar tasa de complicaciones y supervivencia del catéter.

Señalan como limitaciones importantes la naturaleza retrospectiva del estudio, el pequeño tamaño muestral y el ser un estudio unicéntrico, por lo que los resultados no pueden generalizarse.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

El pequeño tamaño muestral y la naturaleza retrospectiva del estudio hacen que los resultados se deban analizar con cautela. Es posible que el grado de obesidad, la presencia de cirugías previas con la suposición de presencia de adherencias intraabdominales o la necesidad de reparación de hernias abdominales o realización de omentectomía influyeran en la decisión del nefrólogo para decantarse por la técnica de colocación del CDP por vía laparoscópica. Por otro lado, la técnica laparoscópica se usó sobre todo en mujeres (el 84% en mujeres frente al 72% en varones), porque, según los nefrólogos de ese centro, toleran peor la sedación.

A pesar de no excluir a pacientes obesos en el estudio, sorprende la ausencia de pacientes con obesidad mórbida ($IMC \geq 40$) en el grupo de colocación radiológica, frente a 15 pacientes en el grupo laparoscópico. Es probable que la obesidad mórbida influya en los resultados al poder dificultar la colocación mediante técnica guiada por radiología y ecografía, y con ello presentar mayor número de complicaciones. La reparación quirúrgica simultánea de hernias abdominales, realización de omentectomía y liberación de adherencias durante la colocación del CDP por vía laparoscópica parece que pudieran influir, a priori, en los resultados obtenidos. Estos procedimientos realizados simultáneamente con la colocación del CDP mediante laparoscopia podrían favorecer a los obtenidos en el grupo laparoscópico. La eliminación de adherencias y la realización de omentectomía en los casos necesarios podrían disminuir las complicaciones por mal funcionamiento del CDP por atrapamiento de este; sin embargo, llama la atención que este grupo presenta mayor porcentaje de mal funcionamiento inicial del CDP.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque los autores del estudio afirman que los resultados son similares entre ambos grupos, concluimos que es necesaria la realización de un estudio prospectivo aleatorizado para poder generalizar los resultados obtenidos.

■ CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Tema: Colocación de catéter peritoneal

Subtema: Diálisis peritoneal

Tipo de artículo: Estudio clínico retrospectivo

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Catéter peritoneal. Laparoscopia. Ecografía. Radioscopia

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en 4 grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en 2 grupos: fuerte y débil)

Conflicto de intereses

Las Dras. Begoña Rivas Becerra, Cristina Vega Cabrera y Gloria del Peso Gilsanz declaran que no tienen conflictos de interés.

¿Qué valor pronóstico tiene la biopsia preimplante en la evaluación del donante renal de cadáver?

Carpenter D, Husain SA, Brennan C, Batal I, Hall IE, Santoriello D, et al. Procurement Biopsies in the Evaluation of Deceased Donor Kidneys. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13:1876-85.

Análisis crítico: **Alejandro Suárez Benjumea, Carmen González Corvillo, Marta Suñer Poblet**

Unidad de Gestión Clínica de Uro-Nefrología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

NefroPlus 2019;11(1):63-67

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de estudio y seguimiento

- Estudio de cohortes retrospectivo a partir de una base de datos administrativa. El seguimiento se realizó durante un período de 8 años hasta el final del estudio, pérdida del injerto o fallecimiento del paciente.

■ Objetivos

Determinar el valor predictivo de la biopsia preimplante en relación con la biopsia de reperusión en la supervivencia del injerto.

Analizar la concordancia entre la biopsia preimplante y la biopsia de reperusión.

■ Asignación



Selección consecutiva de todos los trasplantes de riñón de donante cadáver en los que se realizó biopsia renal preimplante y de reperusión durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2009.

■ Enmascaramiento



Ninguno.

■ Ámbito



Columbia University Medical Center.

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los donantes en los que se disponía de biopsia preimplante y datos para el cálculo del índice de riesgo del donante de riñón (KDRI, *kidney donor risk index*). Además debía disponerse de informes de biopsia que incluyeran información completa sobre el grado de esclerosis glomerular, fibrosis intersticial-atrofia tubular (IFTA) y enfermedad vascular (n = 270).

Se registraron también los informes de biopsias de reperusión, realizadas por protocolo, 1 h después de la reperusión.

■ Criterios de exclusión

Se excluyeron los riñones de los que no se disponía de informe histológico completo (n = 22).

■ Variables de resultado

En las biopsias preimplante y de reperusión se determinó el porcentaje de esclerosis glomerular, IFTA y la afectación vascular, y se asignó una calificación de 0 a 3 según la evaluación de los patólogos: glomerulosclerosis e IFTA (0 = < 5%; 1 = 5-10%; 2 = 11-25%, y 3 = > 25%) y enfermedad vascular (0 = nada; 1 = ligera; 2 = moderada, y 3 = grave). Se calificaron los riñones como "óptimos" si tenían 0 o 1 para cada uno de los parámetros histológicos y "subóptimos", los que obtuvieron una calificación de más de 1 en al menos 1 de los 3 parámetros.

Los aspectos relacionados con la localización, técnica de extracción (cuña frente a centrales obtenidas por aguja) y procesamiento de las muestras se obtuvieron de la base de datos DonorNet. Las biopsias preimplante fueron procesadas por un organismo externo y las de reperusión, por nefropatólogos expertos del centro.

Un mismo órgano podía tener varias biopsias preimplante, debido a que se tomaban en distintos centros dentro del proceso de asignación del órgano. Se analizaron todas las biopsias para ver el grado de concordancia entre ellas, y la última disponible se utilizó para compararla con la de reperusión.

Para cada trasplante se recogieron variables demográficas y clínicas: tiempo de isquemia fría, función renal retrasada, trasplante multiorgánico, trasplante anticipado y KDRI. Con respecto a los receptores se tuvieron en cuenta: edad, sexo, raza negra, IMC (índice de masa corporal), historia previa de hipertensión y diabetes y cálculo de supervivencia estimada postrasplante en años (ESKD).

Los objetivos finales de interés fueron la pérdida del injerto y la muerte del paciente.

■ Estadística

Para comparar las variables demográficas y clínicas entre biopsias óptimas y subóptimas se utilizaron la *t* de Student y el test de la chi cuadrado. Utilizaron la prueba de ANOVA no paramétrica para determinar las diferencias en las clasificaciones histológicas, sobre la base de 4 categorías distintas de discordancia entre la biopsia preimplante y de reperfusión: óptimas en ambos tipos de biopsia; subóptimas en la preimplante, pero óptimas en la de reperfusión; óptimas en la preimplante, pero subóptimas en la de reperfusión, y subóptimas en ambos tipos de biopsia. Las caracte-

rísticas clínicas de los grupos individuales se compararon *post hoc*.

La concordancia entre las calificaciones óptimas y subóptimas para cada uno de los 3 parámetros histológicos se evaluó mediante una tabla de frecuencia 2 x 2 y se calculó el coeficiente κ como medida de acuerdo entre los evaluadores.

El análisis de supervivencia del injerto no censurado por muerte se estimó por el método de Kaplan-Meier y *long-rank*. El análisis multivariante de supervivencia se realizó mediante la evaluación de los riesgos proporcionales de Cox.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Las características demográficas y clínicas de los receptores eran similares en todos los grupos de biopsia. Se evidenció que los injertos renales clasificados como biopsias óptimas, tanto en la preimplante como en la de reperfusión, provenían de donantes más jóvenes, con menor comorbilidad y KDRI más bajos, frente a los riñones con informe histológico subóptimo. En 154 de las biopsias preimplante se disponía de datos acerca del tipo de toma de muestra, y fue más frecuente la clasificación de injertos subóptimos dentro de las obtenidas por cuña frente a aguja (el 59 frente al 31%; $p = 0,002$).

Ciento dieciséis injertos tenían 2 biopsias preimplante. Al analizar la concordancia entre los resultados (histología óptima/subóptima) de ambas biopsias, se evidenció tan solo un 64% de concordancia entre las muestras (índice κ oscilante entre 0,14-0,23 entre los distintos compartimentos histológicos evaluados) (fig. 1).

Al comparar las biopsias preimplante con las de reperfusión del mismo injerto, la concordancia histológica entre ambas muestras se evidenció también en solo un 64% de los casos ($\kappa = 0,25$). El índice κ entre los distintos compartimentos histológicos evaluados fue incluso más pobre que al comparar las biopsias preimplante entre ellas (0,13-0,15) (fig. 1). Es de destacar que los riñones con resultados histológicos subóptimos en ambas biopsias eran provenientes de riñones significativamente más añosos y con KDRI más elevados, frente a los que tenían una histología óptima ($p < 0,01$).

A lo largo del seguimiento, 98 (36%) pacientes fallecieron con injerto funcionante y 56 (21%) de los injertos se perdieron. El hecho de presentar una histología subóptima en la biopsia de reperfusión se relacionó de forma significativa con una peor supervivencia del injerto, tanto en el análisis univariante como en el ajustado para KDRI, edad del receptor y largo tiempo en diálisis, si bien la clasificación histológica de la biopsia preimplante no tenía impacto en la supervivencia del injerto. Ninguno de los resultados de las biopsias se relacionó a su vez con una peor supervivencia del receptor (fig. 2).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que las biopsias preimplante, cuyo uso se encuentra generalizado para la evaluación de la idoneidad de un posible trasplante renal, aportan al nefrólogo unos resultados histológicos con escasa reproducibilidad, sin poder extrapolar los resultados obtenidos de estas a expectativas de funcionalidad del injerto. Estos datos contrastan al compararlas con biopsias de reperfusión, las cuales presentan unos resultados significativamente mejores.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

El aumento de demanda del trasplante renal como terapia renal sustitutiva de elección y la disminución del *pool* de donantes llevan a la búsqueda de la forma de aumentar las donaciones utilizando donantes con criterios expandidos. Desde que se comenzaron a usar donantes con estos criterios, se ha observado en Estados Unidos un aumento concomitante del descarte de órganos del 5 al 20% en los últimos 20 años¹. La causa principal fueron los resultados de la biopsia renal preimplante (el 25% de los casos)².

Es por ello que existe un interés creciente por saber el valor real de dichas biopsias preimplante en la predicción de la función renal a largo plazo.

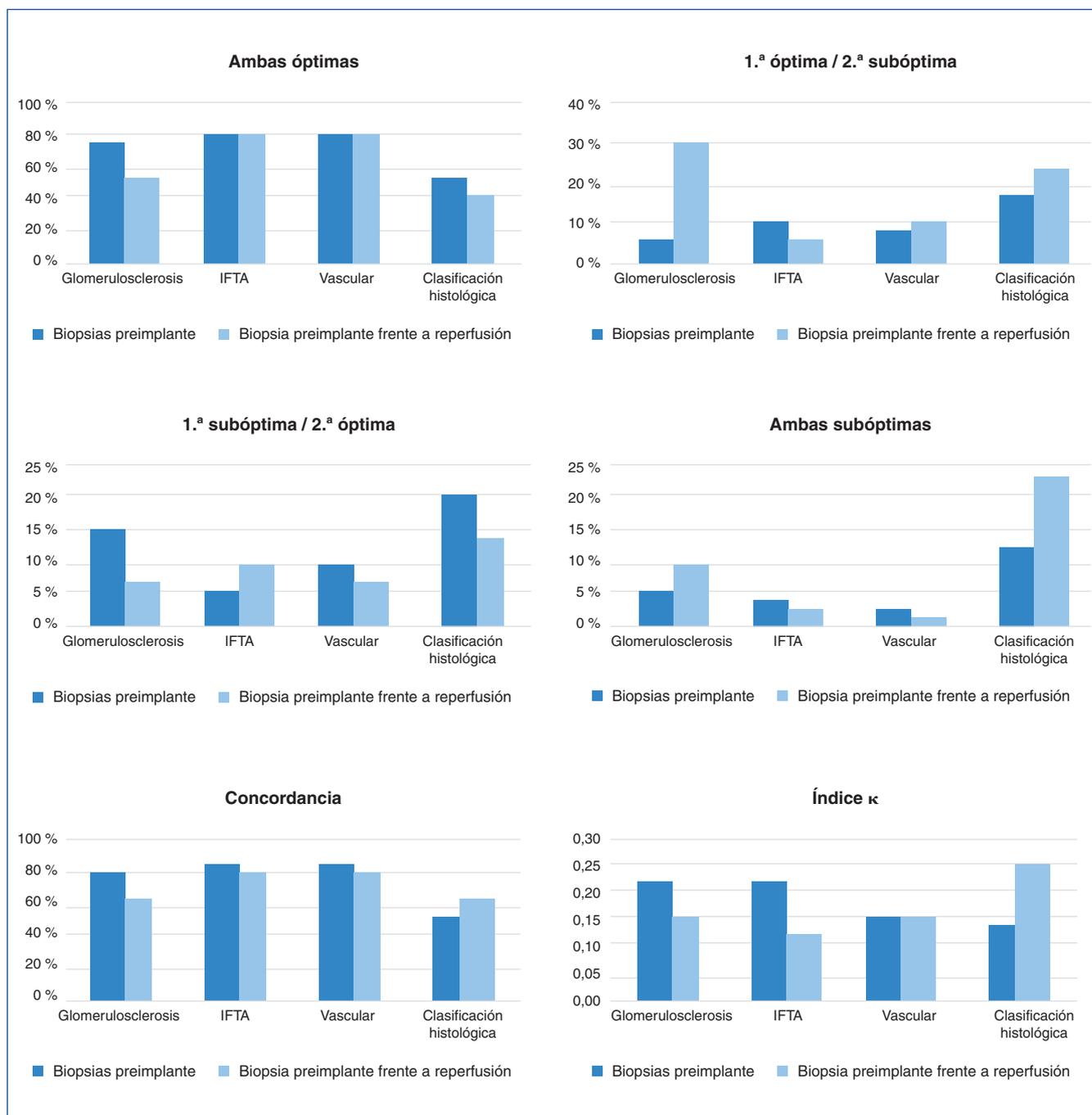


Figura 1. Concordancia en los hallazgos histológicos de las biopsias preimplante y preimplante/reperusión del mismo injerto renal. Datos tomados de Carpenter et al, 2018.

IFTA: fibrosis intersticial-atrofia tubular.

En este estudio se quiere determinar el valor predictivo de la biopsia preimplante en relación con la biopsia de reperusión en la supervivencia del injerto, así como analizar la concordancia entre la biopsia preimplante y la biopsia de reperusión.

Los resultados mostraron la falta de correlación entre las biopsias preimplante y las biopsias de reperusión. Solo en el 64% de los casos ($\kappa = 0,25$) se mantuvo la misma puntuación, con gran discrepancia en glomerulosclerosis, con un 63% de acuerdo ($\kappa = 0,15$), comparado con IFTA y daño vascular, que presentaron tasas de correlación de hasta el 82%. Estos datos llevan a los autores a cuestionarse la utilidad de la biopsia preimplante, al menos en las condiciones en las que se realiza habitualmente.

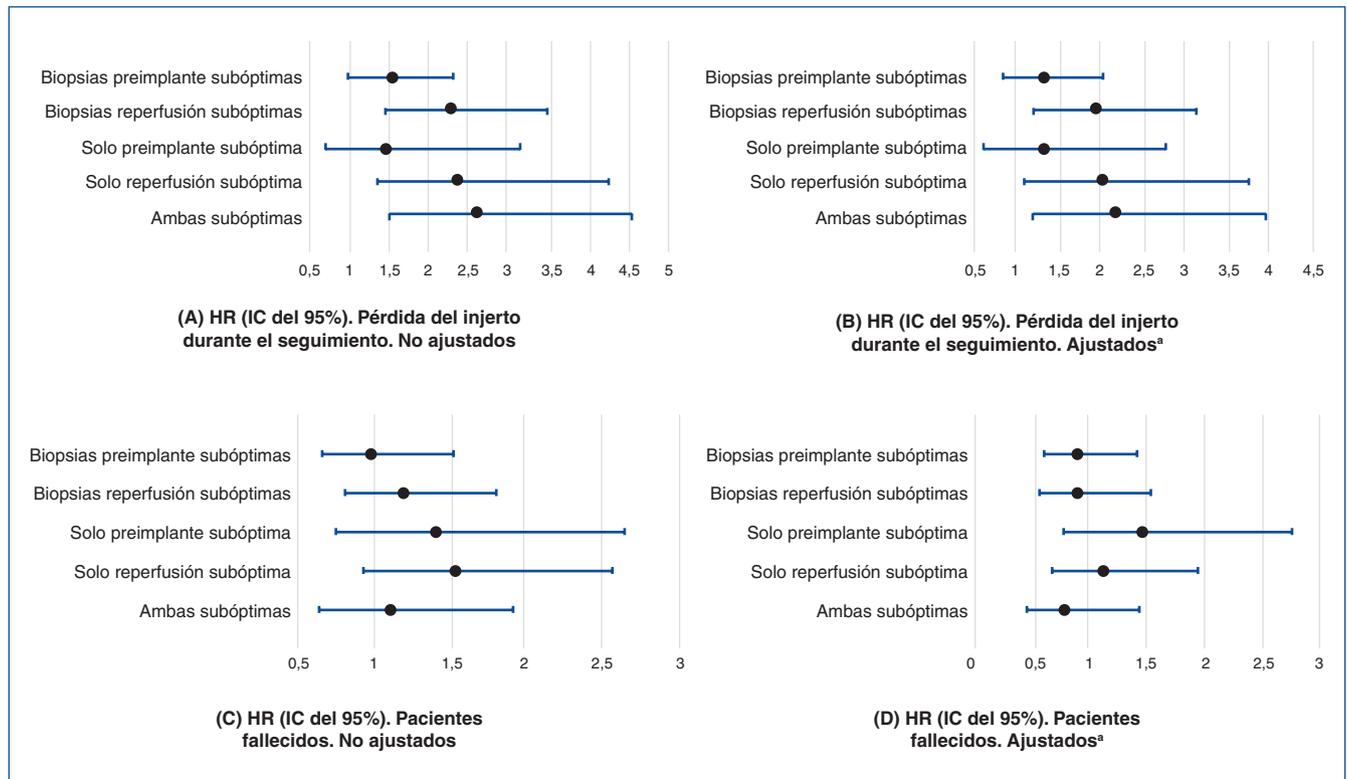


Figura 2. Asociación entre la clasificación histológica de la biopsia y los resultados clínicos. En los gráficos de *hazard ratio* (HR) (A) y (B) se compara el resultado histológico de las biopsias con la pérdida del injerto durante el seguimiento, mientras que en los gráficos HR (C) y (D) se representa la asociación entre los resultados histológicos de las biopsias y el fallecimiento de los receptores durante el seguimiento. Datos modificados de Carpenter et al, 2018.

IC: intervalo de confianza.

^aLos modelos se ajustaron para KDRI (*kidney donor risk index*), edad del receptor y tiempo prolongado en diálisis. En todos los casos, el valor de referencia se consideró las biopsias con resultado óptimo.

Este estudio aporta además una información de gran relevancia, ya que pone en valor la importancia de una adecuada técnica de extracción y lectura de las biopsias, y concluye que la realización del análisis histológico por un patólogo formado en nefropatología fue un factor predictor independiente de supervivencia del injerto.

El hecho de que diferentes patólogos analicen biopsias con diferentes procesamientos (congelación en preimplante frente a parafina en reperusión) dificulta la valoración del rol del entrenamiento del patólogo en patología renal, aunque es cierto que existen otros estudios en los que ya se demuestra que la formación de los patólogos en nefropatología es un factor independiente y significativo en la valoración del pronóstico de la biopsia preimplante³.

Asimismo, la poca correlación en el porcentaje de glomerulosclerosis que se muestra en este estudio puede estar, en cierto modo, condicionada por la diferente técnica en la toma de muestra (cuña frente a aguja), ya que, como los propios autores comentan, las biopsias realizadas con cuña sobreestiman el grado de glomerulosclerosis e IFTA en comparación con las realizadas con aguja.

El grado de validez de este estudio es limitado, ya que se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico y con algunos factores de confusión (valoración de biopsias con diferentes procesamientos), por lo que serían necesarios estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados, con protocolos específicos para determinar el mejor método de realización de las biopsias preimplante y su utilidad real.

CONCLUSIÓN DE LOS REVISORES

La formación de los patólogos, las técnicas de procesamiento y la obtención de muestras pueden condicionar el resultado de la biopsia, llevando a la falta de correlación que se observa entre las biopsias preimplante-reperusión. Sin embargo, no se debe pensar

que las biopsias como método predictivo para evaluar el pronóstico del injerto no son válidas, puesto que se observa una buena correlación entre las biopsias de reperfusión y la función del órgano implantado.

Como remarcan los autores, lo importante sería mejorar las condiciones en las que se realiza la biopsia, para mejorar el grado de predicción de la función del injerto. Los datos aportados por esta se deben tomar en cuenta junto con los datos de los donantes y receptores, así se consigue la mejor asignación posible del órgano.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Biopsia renal en la evaluación del donante

Subtema: Trasplante

Palabras clave: Biopsia renal preimplante. Biopsia de reperfusión. Trasplante renal. Evaluación del donante cadáver con criterios expandidos

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

■ NOTAS METODOLÓGICAS

A la hora de estudiar la reproducibilidad, nos encontramos con el inconveniente de que, aun en el caso de que los 2 observadores clasifiquen con criterios independientes, se pueda producir un cierto grado de acuerdo por azar.

Es deseable que un índice de concordancia tenga en cuenta este hecho y que, de algún modo, indique el grado de acuerdo que existe por encima del esperado por azar. En este sentido, el índice más usado es el propuesto por Cohen⁴ y denominado índice kappa (κ), que se utiliza en este estudio.

Landis y Koch⁵ desarrollaron la siguiente escala de valoración de κ , que es la más utilizada en la actualidad.

Kappa	Grado de acuerdo
< 0,00	Sin acuerdo
> 0,00-0,20	Insignificante
0,21-0,40	Discreto
0,41-0,60	Moderado
0,61-0,80	Sustancial
0,81-1,00	Casi perfecto

Conflicto de intereses

Los Dres. Alejandro Suárez Benjumea, Carmen González Corvillo y Marta Suñer Poblet declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: kidney. Am J Transplant. 2017;17 Suppl 1:21-116.
2. Mohan S, Chiles MC, Patzer RE, Pastan SO, Husain SA, Carpenter DJ, et al. Factors leading to the discard of deceased donor kidneys in the United States. Kidney Int. 2018;94(1):187-98.
3. Azancot MA, Moreso F, Salcedo M, Cantarell C, Perello M, Torres IB, et al. The reproducibility and predictive value on outcome of renal biopsies from expanded criteria donors. Kidney Int. 2014;85:1161-8.
4. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educ Psychol Meas. 1960;20:37-46.
5. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977;33:159-74.

Aspergilosis pulmonar invasiva en paciente trasplantado renal

Román Hernández-Gallego¹, Francisco Félix Rodríguez-Vidigal², Julián Valladares¹,
Antonia Calvo-Cano², Rocío Martínez Gallardo¹, Isis Cerezo¹, Sergio Barroso¹,
Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz

² Servicio de Patología Infecciosa. Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz

NefroPlus 2019;11(1):68-72

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

El planteamiento inicial de este caso clínico cerrado y los comentarios de los lectores pueden consultarse en la dirección:
<https://www.revistanefrologia.com/es-caso-cerrado-7>

INTRODUCCIÓN

Los agentes inmunosupresores actuales han hecho que las infecciones fúngicas aparezcan mayoritariamente sobre el sexto mes postrasplante, aunque el momento también depende del agente causal¹. En el trasplante renal se ha comunicado la aspergilosis invasiva (AI) entre el 0,7 y el 4% de los receptores².

Se presenta el caso de un paciente con un segundo trasplante renal que acude a urgencias por síndrome febril y síntomas inespecíficos.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 52 años de edad, trasplantado renal, que presenta síndrome febril y sensación disneica de 15 días de evolución, a lo que se asocia malestar abdominal, anorexia y pérdida de peso de 3 kg en dicho tiempo.

Antecedentes personales de hipertensión arterial (HTA), insuficiencia renal crónica (IRC) secundaria a glomerulonefritis focal y segmentaria. Primer trasplante renal de donante en muerte encefálica (ME) en 2002, que perdió tras 7 años por nefropatía crónica del injerto; durante este desarrolló neumonía por *Rhodococcus equi* resuelta de forma satisfactoria. En 2015 recibió su segundo injerto renal de donante en ME, con el que presentaba 4 incompatibilidades HLA. Se indujo con timoglobulina + prednisona + tacrolimus + micofenolato mofetil y, tras posoperatorio satisfactorio, fue alta con creatinina sérica: 2 mg/dl (MDRD [del inglés *modification of diet in renal disease*,

modificación de la dieta en la enfermedad renal]: 38 ml/min). En los 2 años postrasplante desarrolló una meningitis secundaria a criptococo y 2 neumonías adquiridas en la comunidad.

Acude a urgencias del hospital de referencia por los síntomas descritos, niega hemoptisis. En la exploración física destaca sequedad cutánea, tendencia a hipotensión arterial y saturación basal de oxígeno del 91%. En la auscultación pulmonar presenta hipofonesis en base izquierda y crepitantes secos bilaterales. Dados sus antecedentes infectológicos se solicita una tomografía computarizada (TC) de tórax urgente, que presenta hallazgos radiológicos compatibles con neumonía basal bilateral (fig. 1) e inicia tratamiento antibiótico empírico con trimetoprim/sulfametoxazol (160/800 mg cada 12 h intravenosos [i.v.]). Se determinan inmunoglobulinas séricas, niveles de inmunosupresor y proteína C reactiva (PCR) de citomegalovirus (CMV), entre otros (tabla 1).



Figura 1. Tomografía computarizada de tórax. Infiltrados bilaterales difusos en ambos campos pulmonares. Neumonía basal bilateral.

Correspondencia: N. Roberto Robles Pérez-Monteoliva

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario de Badajoz.
Avda. de Elvas, s/n.
06080 Badajoz.
nrublesp@senefro.org

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

Tabla 1. Pruebas complementarias analíticas iniciales

Parámetro	Resultado al ingreso	Valores de referencia (adultos)
Hemoglobina (g/dl)	9,9	13-17,5
Plaquetas (/μl)	216.000	150.000-450.000
Leucocitos (/μl)	8.100	4.000-11.000
VSG (mm/1. ^a hora)	62	< 5
IgG/IgA/IgM (ml/dl)	284/169/43,5	600-1.700/90-410/55-350
PCR sérica (mg/l)	123	0-5
PCR de CMV (UI/ml)	44.000	Límite inferior de detección: 713
Niveles tacrolimus (ng/ml)	11,4	–

CMV: citomegalovirus; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Se consulta con la unidad de patología infecciosa y se amplía el estudio: antígeno urinario de neumococo y legionela, antígeno de criptococo, cultivo de esputo espontáneo (×2) y cultivos hematológicos básicos y para micobacterias; todos resultaron negativos. Al tratamiento de inicio se añade ganciclovir (5 mg/kg cada 12 h i.v.) y recibe una dosis de 35 g de inmunoglobulina humana inespecífica —flebogamma— por la hipogammaglobulinemia grave que presenta.

Pasada 1 semana, el paciente no mejora de forma clara desde el punto de vista clínico y respiratorio, y los reactantes de fase aguda se mantienen elevados (PCR sérica pico: 206 mg/dl). Se detecta leucopenia a expensas de neutropenia grave (435 neutrófilos), por lo que se aísla al paciente, y se le administra factor estimulante de colonias granulocíticas (filgrastim 30 MU —300 μg— ×5 dosis) y

reducción de dosis del antiviral y antibacteriano pautados. Se realiza radiografía de tórax, que muestra una lesión nodular en lóbulo medio del pulmón derecho (fig. 2A y B). Se extiende el estudio radiológico con una segunda TC (fig. 3A y B), en la que se distingue lesión cavitada necrótica de reciente aparición, que morfológicamente hace sospechar invasión por *Aspergillus*. Al tratamiento previo se añade voriconazol (200 mg cada 12 h vía oral [v.o.]) y anfotericina B liposomal (200 mg/24 h i.v.) después de solicitar estudio para infección fúngica: nuevos hemocultivos para bacterias y hongos levaduriformes, galactomanano (GM) sérico, cultivo micológico de esputo, QuantiFERON, antígeno de criptococo y antígeno de GM, y cuyos resultados fueron negativos.

En este momento, el paciente queda con mínima inmunosupresión: se suspende micofenolato de mofetil, mantiene tacrolimus

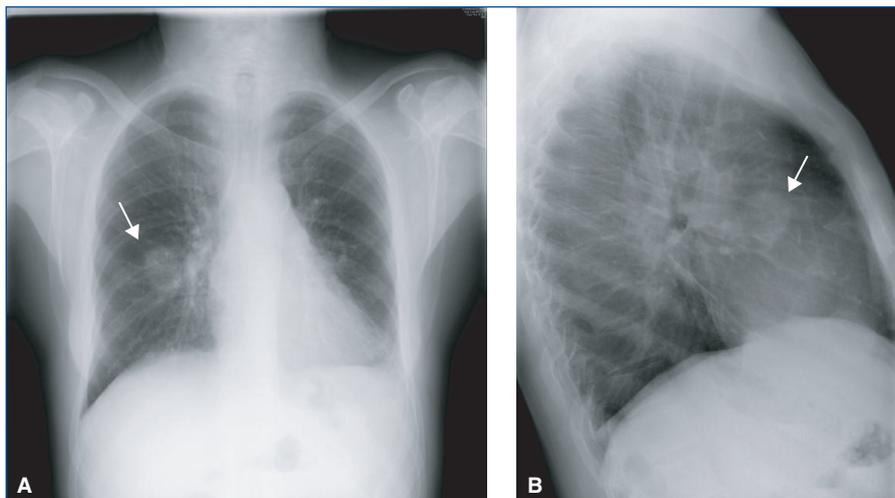


Figura 2. Radiografía de tórax.

A) Proyección posteroanterior. B) Proyección lateral.

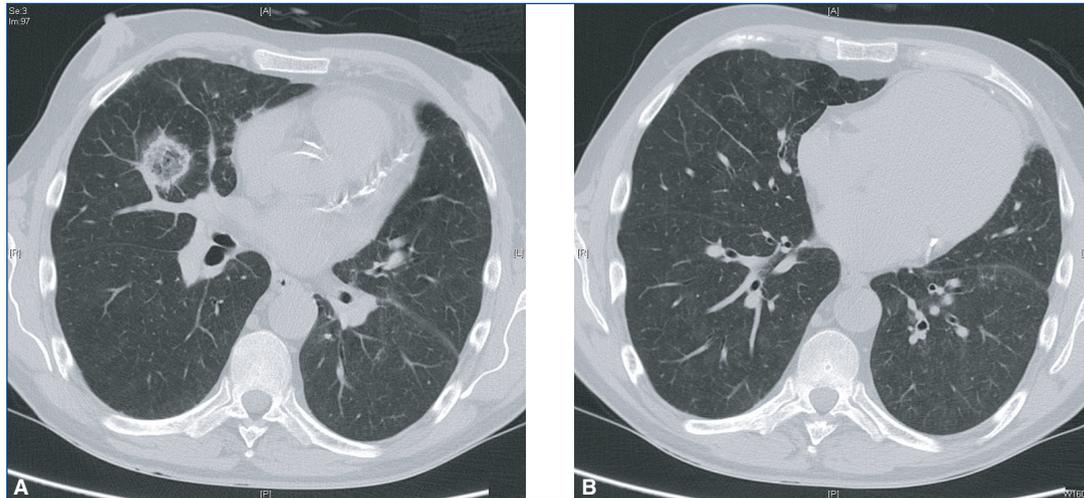


Figura 3. Tomografía computarizada de tórax.

A) Lesión cavitada necrótica en lóbulo medio. B) Neumonía basal bilateral en resolución radiológica.

para niveles de 5 ng/ml y prednisona 10 mg al día. Se lleva a cabo broncofibroscopia con lavado alveolar, y se obtienen muestras para microbiología (resultados negativos) y anatomía patológica (*Aspergillus fumigatus*).

Dos semanas después del ingreso (1 después del inicio del tratamiento antifúngico empírico), se confirma la mejoría clínica y el descenso de los reactantes de fase aguda (PCR sérica: 96 mg/dl), pero el paciente mantiene determinaciones de temperatura de entre 37 y 38 °C. Se sospecha un síndrome de reconstitución inmune, y se incrementa la dosis de prednisona a 40 mg/24 h, cuyo efecto se dejó ver tras la segunda dosis; por primera vez desde el ingreso, no tiene fiebre ni febrícula. Posteriormente se hizo pauta descendente de esteroides de 1 semana hasta alcanzar los 10 mg/24 h que tenía basal.

Evolución tras el alta hospitalaria. Después de 25 días de ingreso, se marchó en biterapia inmunosupresora (tracrolimus + prednisona), con voriconazol 200 mg/8 h, trimetoprim/sulfametoxazol 80/400/24 h y valganciclovir 450 mg/24 h durante 3 meses. Además recibió 35 g de inmunoglobulina inespecífica cada 30 días durante medio año. En la última revisión permanecía asintomático desde el punto de vista respiratorio, sin antifúngico, antibacteriano ni antiviral en el tratamiento, con niveles de inmunoglobulinas corregidos y leve deterioro de la función del injerto renal (creatinina sérica: 2,55 mg/dl al ingreso y 2,64 mg/dl en última consulta), con niveles de tacrolimus en 5,25 ng/ml y cero copias de CMV.

DISCUSIÓN

Se describe el caso de una aspergilosis pulmonar invasiva (API) en un paciente trasplantado renal e inmunodeprimido de larga evolución. Es sabido que los hongos patógenos más frecuentes en trasplante son *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* y micosis endémicas^{3,4}. Los factores de riesgo incluyen una colonización previa, neutropenia, intensidad de inmunosupre-

sión, depleción de células T, coinfecciones virales (CMV, VHH6 e infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad), diabetes, antibioterapia de amplio espectro, enfermedades críticas y disfunciones renal y hepática. En nuestro paciente coexistían varios factores importantes, como ser trasplantado de órgano sólido, presentar coinfección por CMV y desarrollar una neutropenia grave secundaria a fármacos, que se corrigió de forma rápida y precoz. El control de estas infecciones fúngicas mejora con la reducción de los esteroides y los nuevos agentes antifúngicos cuando se asocian a una correcta monitorización de los fármacos y se realizan test de susceptibilidad⁵.

Aspergillus es un hongo ambiental ubicuo que puede provocar infecciones letales en el huésped inmunocomprometido; su vía de entrada más usual es la inhalación de las esporas⁶. *A. fumigatus* es la especie aislada más común (73%) y la mayoría de los casos (74-78%) de AI está limitada a los pulmones².

La mortalidad de la AI se estima entre el 20 y > 50%⁷. Las tasas de infecciones por *Aspergillus* varían según el centro médico y órgano, incluyendo hígado (1-9,2%), corazón (1-14%) y riñón (0,7-4%)⁵.

Los síntomas son inespecíficos y pueden remedar una neumonía (fiebre que no responde a antibióticos, tos con expectoración y disnea). Además, puede asociarse dolor torácico pleurítico por trombosis debidas a invasión vascular, que llevan a pequeños infartos pulmonares, así como hemoptisis⁸. La existencia de convulsiones, infartos y hemorragias cerebrales o lesiones con halo en pruebas de imagen sugiere afectación del sistema nervioso central e infección metastásica, lo que supone una urgencia médica.

El síndrome de reconstitución inmune puede desencadenarse por multitud de microorganismos, entre los que se encuentran los hongos, y no tiene estándar de oro o biomarcador que lo diagnostique de forma precisa. Hay varias corrientes que proponen diferentes criterios diagnósticos, aunque como mínimo deben

cumplir que haya una relación temporal entre el inicio del tratamiento y el desarrollo de signos/síntomas clínicos consistentes con proceso inflamatorio y evidencia de una restauración inmune⁹.

En los receptores de un trasplante, el diagnóstico de la infección fúngica puede ser desconcertante debido a los síntomas imprecisos y a la falta de especificidad de los test hemáticos y hallazgos radiológicos¹. Los cultivos de las secreciones respiratorias tienen poca sensibilidad y *Aspergillus* aislado, en ocasiones, solo se detecta en fases avanzadas de la enfermedad². De cualquier modo, es esencial un diagnóstico específico precoz, dado que el retraso es una causa fundamental de falta de éxito en el tratamiento.

Los pacientes en los que se sospeche infección requieren, generalmente, una prueba de imagen consistente en una TC, una muestra obtenida por broncoscopia (lavado broncoalveolar) o biopsia para cultivos y test de sensibilidad antifúngica. La TC puede revelar imágenes de consolidación, nódulos con o sin halos, así como lesiones cavitadas, como fue el caso de nuestro paciente.

La prueba del GM puede detectar la aspergilosis antes de que aparezcan los síntomas, pero su sensibilidad y especificidad en receptores de trasplantes de órganos sólidos son menores que en pacientes hematológicos¹⁰. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico de AI, de modo que se recomienda repetir los test. En receptores de trasplante renal se ha observado una sensibilidad del GM sérico que oscila entre el 58 y el 68%^{11,12}. Además, para monitorizar la respuesta terapéutica según los niveles del antígeno GM, se debe tener un resultado basal y evaluarlo cada 2 semanas. En ocasiones pueden obtenerse resultados falsos negativos debidos al descenso de estos antígenos como respuesta al tratamiento antimicrobiano¹³. Los cultivos sanguíneos son generalmente negativos para *Aspergillus*. Si se dispone de ello, la PCR sérica puede ser útil cuando es positiva. Generalmente, la antigenemia de GM en suero no funciona bien en receptores de órganos sólidos, y se prefieren las muestras de GM en el lavado broncoalveolar⁵.

Actualmente se utilizan 3 familias de fármacos antifúngicos en el tratamiento de la AI: las equinocandinas, la anfotericina B liposomal y los triazoles (fig. 4). Entre ellos, los últimos son el fármaco de primera elección en el tratamiento de la aspergilosis. El desarrollo de resistencia a fármacos de *Aspergillus* spp. ha sido limitado. Cuando se da la resistencia a los azoles, se debe fundamentalmente a 2 mecanismos: mutaciones en la proteína diana Cyp51A y exposición previa a azoles fungicidas utilizados en el medioambiente (p. ej., en agricultura)¹⁴. La duración del tratamiento frente a la AI debe individualizarse en cada paciente atendiendo a las respuestas clínica y radiológica, y se puede prolongar durante meses y hasta más allá del año. La resección quirúrgica tiene un papel limitado, excepto en situaciones de invasión de hueso, cicatrices/suturas (trasplante pulmonar), localización pulmonar cercana a grandes vasos o pericardio y pacientes que requieran inmunosupresión a largo plazo¹⁵. Para finalizar, en el trasplante renal, hoy día, no se recomienda realizar profilaxis frente a *Aspergillus*.

CONCLUSIONES

Un amplio espectro de patógenos puede infectar a huéspedes inmunocomprometidos, como los receptores de órganos sólidos. El riesgo de infecciones serias viene determinado por la exposición epidemiológica del paciente y su estado neto de inmunosupresión. Los hongos más frecuentes en el trasplante son *Candida*, *Aspergillus* spp., *C. neoformans* y micosis endémicas; sin embargo, la reducción de los corticoides y los nuevos agentes antifúngicos han mejorado los resultados al tratar las infecciones por estos gérmenes.

Conflicto de intereses

Los Dres. Román Hernández-Gallego, Francisco Félix Rodríguez-Vidigal, Julián Valladares, Antonia Calvo-Cano, Rocío Martínez Gallardo, Isis Cerezo, Sergio Barroso y Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva declaran que no tienen conflictos de interés.

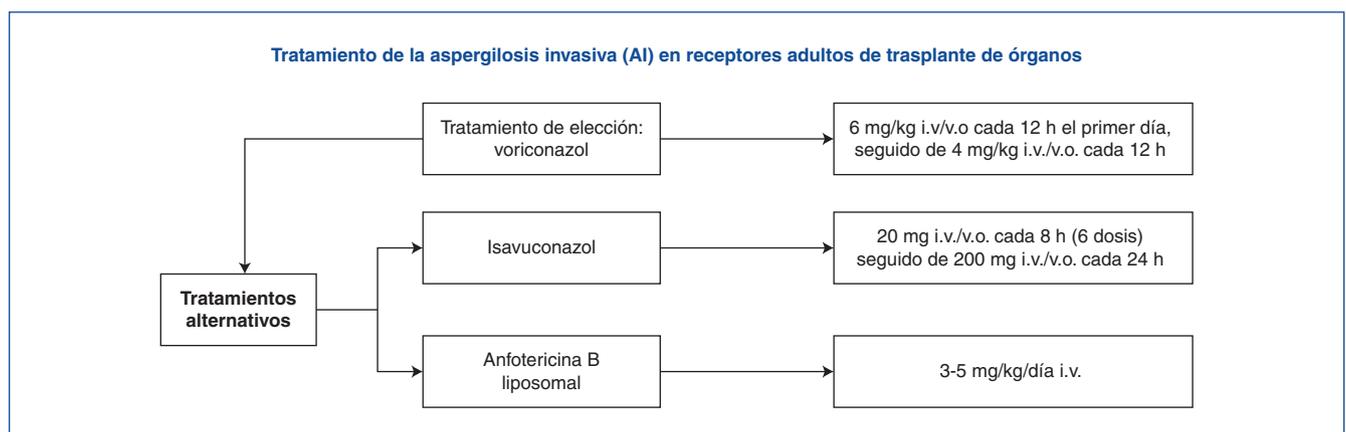


Figura 4. Posibles alternativas de tratamiento si hay intolerancia o contraindicación de los previos, así como en infecciones refractarias a los tratamientos de primera línea: anidulafungina, 100 mg/día i.v.; caspofungina, 50 mg/día i.v.; micafungina, 100-150 mg/día i.v.; posaconazol, 300 mg/día i.v./v.o.

i.v.: intravenoso; v.o.: vía oral.

Adaptada de Khan et al¹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan A, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Fungal infections in renal transplant patients. *J Clin Med Res.* 2015;7:371-8.
2. Husain S, Camargo JF; AST Infectious Diseases Community of Practice. Invasive Aspergillosis in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019:e13544. doi: 10.1111/ctr.13544. [Epub ahead of print].
3. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANS- NET). *Clin Infect Dis.* 2010;50:1101-11.
4. Singh N, Husain S. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13 Suppl 4:228-41.
5. Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17:856-79.
6. Camargo JF, Husain S. Immune Correlates of Protection in Human Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2014;59:569-77.
7. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e1-60.
8. Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Miller WT, Cassileth PA. Pulmonary cavitation and massive hemoptysis in invasive pulmonary aspergillosis. Influence of bone marrow recovery in patients with acute leukemia. *Am Rev Respir Dis.* 1985;131:115-20.
9. Sharma SK, Soneja M. HIV & immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS). *Indian J Med Res.* 2011;134:866-77.
10. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1417-27.
11. Hoyo I, Sanclemente G, De la Bellacasa JP, Cofán F, Ricart MJ, Cardona M, et al. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of invasive aspergillosis in renal transplant patients. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:951-7.
12. Lopez-Medrano F, Fernandez-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, Van Delden C, Merino E, et al; Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI), the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC), the Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), and the Swiss Transplant Cohort Study (STCS). Clinical Presentation and Determinants of Mortality of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Multinational Cohort Study. *Am J Transplant.* 2016;16:3220-34.
13. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood.* 2001;97:1604-10.
14. Van de Veerdonk FL, Gresnigt MS, Romani L, Netea MG, Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2017;15:661-74.
15. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev.* 2011;20:156-74.

Encefalopatía metabólica secundaria al tratamiento de la calcifilaxia en paciente con trasplante cardíaco y diálisis peritoneal

Patricia Domínguez, José Luis Merino, Esther García, Verónica Sánchez, Blanca Bueno, Beatriz Espejo, Vicente Paraíso

Sección de Nefrología. Hospital Universitario del Henares. Coslada, Madrid

NefroPlus 2019;11(1):73-75

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La calcifilaxia es una patología compleja y de alta mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica terminal. Su pronóstico ha mejorado con nuevas terapias como el tiosulfato sódico. Existe experiencia limitada en su utilización y más en diálisis peritoneal. Se presenta el caso de un paciente con calcifilaxia en diálisis peritoneal, que presentó una encefalopatía tóxica secundaria al tratamiento con tiosulfato sódico, complicación no descrita previamente.

Palabras clave: Calcifilaxia. Hipercalcemia. Encefalopatía. Diálisis peritoneal.

INTRODUCCIÓN

La arteriopatía urémica calcificante (AUC), más comúnmente conocida como calcifilaxia, es una complicación muy grave en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en tratamiento renal sustitutivo (TRS)¹. Existen diversos factores de riesgo para su desarrollo, como el hiperparatiroidismo secundario, la hiperfosforemia, los tratamientos hipercalcemiantes y los asociados a la ERC, así como otros independientes de la ERC, como los estados de hipercoagulabilidad, el tratamiento con dicumarínicos, la obesidad, el sexo femenino, la diabetes o la hipoalbuminemia^{2,3}. Se presenta el caso de un paciente trasplantado cardíaco en TRS con diálisis peritoneal (DP), que presentó un episodio grave de calcifilaxia, que se abordó de forma multidisciplinar, con recuperación favorable sin necesidad de transferencia a hemodiálisis (HD). En su evolución presentó un episodio de encefalopatía por hipercalcemia secundaria al tratamiento con tiosulfato sódico (TSS).

CASO CLÍNICO

Varón de 62 años, hipertenso, dislipémico, trasplantado cardíaco por una miocardiopatía dilatada desde hacía 20 años, porta-

dor de marcapasos por enfermedad del seno, obesidad, gota, ictiosis y con insuficiencia renal crónica secundaria a nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos, en TRS mediante DP desde hacía 1 mes (DP automatizada, 6 ciclos nocturnos y día seco). Por deterioro general y aparición de úlcera pretibial se decidió su hospitalización. El tratamiento en ese momento fue: dicumarínicos, antagonista del calcio, bloqueador beta, prednisona, micofenolato, omeprazol y darbepoetina subcutánea.

Ante la sospecha de AUC, se procedió a tratamiento médico, inicialmente mediante curas locales, control del dolor con analgesia, conversión a heparina y antibioterapia. Debido a la evolución tórpida, se realizó una biopsia cutánea que mostró en el tejido celular subcutáneo una paniculitis de tipo mixto lobulillar y septal, con presencia de infiltrado inflamatorio crónico, células gigantes multinucleadas y calcificación de vasos de pequeño y mediano calibre, lesiones compatibles con AUC. En ese momento se procedió a tratamiento específico con administración de TSS (inicialmente 5 g y dosis máxima tolerada 10 g) por vía intravenosa, 3 veces a la semana (lunes, miércoles y viernes), administración de oxígeno local sobre la zona afectada y curas locales con hidrogel con alginato cálcico y carboximetil celulosa sódica y con hidrofibra de hidrocoloide con iones de plata. Simultáneamente se inició tratamiento con alendronato 70 mg a la semana y se continuó TRS con su pauta de DP habitual. No obstante, la evolución inmediata de la lesión cutánea no fue satisfactoria, con crecimiento en extensión y profundidad, empeoramiento del control del dolor y mala tolerancia a la exposición de oxígeno (dosis máxima, 15 l), por lo que se realizó desbridamiento quirúrgico, con necesidad de bloqueo poplíteo. La evolución de las lesiones se muestra en la figura 1.

Correspondencia: José Luis Merino

Sección de Nefrología.

Hospital Universitario del Henares.

Avda. de Marie Curie, 0. 28822 Coslada, Madrid.

jluis.merino@salud.madrid.org

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



Figura 1. Evolución de las lesiones de calcifilaxia.

Imagen superior izquierda: lesión inicial en región tibial posterior. Imagen superior derecha: empeoramiento de las lesiones. Imagen inferior izquierda: aplicación de oxígeno a altas concentraciones con sistema hermético. Imagen inferior derecha: fase de resolución de las lesiones.

Tras las medidas adoptadas presentó una fase de estabilización hasta 1 mes después del ingreso, cuando mostró una desorientación en las 3 esferas, agitación psicomotriz, pérdida del control de esfínteres, dificultad para la deglución y disartria, compatible con cuadro confusional agudo en contexto de una encefalopatía grave. La tomografía computarizada descartó lesiones cerebrales agudas y se asumió la etiología probablemente multifactorial del cuadro neurológico, secundario a fármacos (TSS, hipnóticos, analgésicos, etc.) e hipercalcemia (calcio sérico máximo de 11,5 mEq/l) en probable relación con inmovilización mantenida, ingreso prolongado, ERC y TSS. Por este motivo se suspendió el tratamiento con TSS, en un intento de eliminar posibles factores precipitantes de la encefalopatía.

A su vez, se estimó el balance de calcio diario durante una sesión de DP una vez suspendido el TSS. La excreción urinaria de calcio era de 70 mg/día y la eliminación de calcio a través del líquido peritoneal, de 149 mg/día. Se asumió un contenido de calcio en la dieta de 800 mg/día y, considerando una absorción aproximada de calcio en esta de 250 mg, el balance de calcio estimado fue positivo de 30 mg/día. Durante las 48-72 h posteriores a la retirada de TSS y tras normalización de la calcemia, el paciente pre-

sentó mejoría progresiva en la esfera neurológica, hasta su situación basal, con recuperación completa. Finalmente, tras 2 meses de ingreso se dio de alta, neurológicamente estable, con desaparición de las lesiones cutáneas, buen control del dolor y manteniéndose en programa de DP. Un año después, el paciente recibió un trasplante renal, funcionando en la actualidad.

DISCUSIÓN

La calcifilaxis es un proceso de elevada mortalidad y, aunque su abordaje terapéutico ha mejorado en los últimos años, este continúa siendo controvertido⁴. A los tratamientos de soporte se han incorporado alternativas como la cámara hiperbárica, los bifosfonatos, el cinacalcet, los captadores de fósforo no cálcicos y, especialmente, el TSS^{5,6}. Este último ha demostrado buenos resultados en el tratamiento de la AUC en combinación, tanto en HD como en DP^{7,8}. La dosis que algunos autores han administrado en HD es de 25 g en cada sesión de HD². El mecanismo del TSS no está bien establecido, aunque parece que se debe a su capacidad para formar complejos solubles con las sales de calcio. Además, parece que sus efectos beneficiosos derivan de su capacidad para captar calcio y hierro y de su actividad an-

tioxidante, propiedades que producen una disminución del vasoespasmo y del dolor, y una solubilización y descalcificación de los depósitos de la pared vascular. La cinética del TSS se ha cuantificado en pacientes con ERC en estadio V en HD, y presenta un nivel sérico de 110 mg/ml tras su administración y de 0 mg/ml después de una sesión de 4 h de HD. Sin embargo, su cinética es desconocida en DP. En nuestro caso se decidió reducir la dosis de TSS, tal como algunos autores recomiendan.

Los efectos secundarios más frecuentes suelen ser las náuseas y los vómitos. Otros efectos secundarios como sobrecarga de volumen, hipocalcemia, prolongación del intervalo QT, hipotensión o acidosis metabólica se han descrito más excepcionalmente⁹. En nuestro paciente se observó un cuadro neurológico de encefalopatía, con cifras elevadas de calcio sérico tras tratamiento con TSS, que se resolvió tras su retirada. Dicho efecto negativo, que puede ser esperable por el potencial mecanismo de acción del TSS, no está previamente descrito y es un evento para tener en cuenta en su aplicación en este tipo de pacientes. La monitorización del calcio sérico debe ser un elemento clave en el seguimiento. Probablemente, el balance de calcio obtenido durante la DP es positivo o, cuando menos, neutro. Es posible que, durante la terapia con TSS en pacientes en DP, su vida media se encuentre incrementada por una menor eliminación y, por lo tanto, su capacidad quelante de calcio de la pared vascular sea mayor. Si además durante la DP hay una ausencia de balance negativo de calcio, es probable que ambas condiciones sean las responsables de la situación de hipercalcemia en nuestro paciente.

Algunos autores aconsejan transferir a los pacientes en DP a HD durante el tratamiento de la AUC. Si bien no está del todo acep-

tado y algunos centros mantienen a los pacientes en DP, la conversión a HD es lo más habitual por un, a priori, abordaje más práctico¹⁰. En nuestro caso se decidió mantener en DP con ajuste de la pauta. Las concentraciones habituales de calcio en líquido peritoneal suelen permitir un balance de calcio de extracción bajo. La combinación de TSS y la ausencia de un balance negativo de calcio pudieron favorecer unos niveles séricos elevados de calcio, que facilitaron el desarrollo de la encefalopatía.

CONCLUSIONES

El abordaje multifactorial continúa siendo clave para el control de la calcifilaxia. Nuestro paciente se recuperó de la AUC completamente y sin necesidad de ser transferido a HD. El TSS pudo desempeñar un papel clave en su resolución, sin olvidar los posibles efectos secundarios, que obligan a una monitorización estricta incluso con dosis bajas. La DP continúa siendo una opción válida de TRS incluso en condiciones de riesgo vital. Hasta disponer de soluciones de DP con una menor concentración de calcio, es necesario calcular el balance de calcio diario en pacientes en DP con AUC en tratamiento con TSS, para ajustar su dosis y evitar el riesgo de hipercalcemia. Posiblemente sea necesario plantear algunas formulaciones de líquido de DP con una concentración de calcio más baja, para permitir un balance negativo en situaciones específicas.

Conflicto de intereses

Los Dres. Patricia Domínguez, José Luis Merino, Esther García, Verónica Sánchez, Blanca Bueno, Beatriz Espejo y Vicente Paraiso declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jeong HS, Dominguez AR. Calciphylaxis: Controversies in Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Am J Med Sci.* 2016;351:217-27.
2. Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Gorman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:133-46.
3. Brandenburg VM, Kramann R, Rothe H, Kaesler N, Korbil J, Specht P, et al. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): data from a large nationwide registry. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32:126-32.
4. Fernández M, Morales E, Gutiérrez E, Polanco N, Hernández E, Mérida E, et al. Calciphylaxis: Beyond CKD-MBD. *Nefrologia.* 2017;37:501-7.
5. Arenas MD, Gil MT, Gutiérrez MD, Malek T, Moledous A, Salinas A, et al. Management of calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) with a combination of treatments, including hyperbaric oxygen therapy. *Clin Nephrol.* 2008;70:261-4.
6. Torregrosa JV, Durán CE, Barros X, Blasco M, Arias M, Cases A, et al. Successful treatment of calcific uremic arteriopathy with bisphosphonates. *Nefrologia.* 2012;14;32:329-34.
7. AlBugami MM, Wilson JA, Clarke JR, Soroka SD. Oral sodium thiosulfate as maintenance therapy for calcific uremic arteriopathy: a case series. *Am J Nephrol.* 2013;37:104-9.
8. Shetty A, Klein J. Treatment of Calciphylaxis: A Case for Oral Sodium Thiosulfate. *Adv Perit Dial.* 2016;32:51-5.
9. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med.* 2018;378:1704-14.
10. Zhang Y, Corapi KM, Luongo M, Thadhani R, Nigwekar SU. Calciphylaxis in peritoneal dialysis patients: a single center cohort study. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2016;9:235-41.

Tiosulfato tópico como tratamiento de la calcifilaxis

Carmen Raquel Cobelo Casas¹, Alba García Enríquez¹, Lourdes González Tabarés¹, Mercedes Otero Rivas², Teresa Usero Bárcena², Jesús Calviño Varela¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Lucus Augusti. Lugo

² Servicio de Dermatología. Hospital Lucus Augusti. Lugo

NefroPlus 2019;11(1):76-77

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La calcifilaxis es una entidad infrecuente y grave que se caracteriza por necrosis grasa por hipoperfusión de los tejidos. El abordaje incluye la administración de fármacos como el tiosulfato sódico intravenoso. Se presenta el caso de un varón de 72 años con enfermedad renal crónica con mal control por abandono de seguimiento. Requirió inicio de tratamiento sustitutivo con hemodiálisis aguda. Ya en situación de hemodiálisis crónica se apreciaron unas lesiones ulcerosas muy dolorosas en miembros inferiores sugestivas de dermatopatía isquémica. La radiografía de miembros inferiores mostró datos de calcificación vascular grave. Ante la sospecha de calcifilaxis, se suspendió el tratamiento anticoagulante, el hierro intravenoso y los suplementos de vitamina D. Se intensificó el tratamiento con quelantes del fósforo, y se inició también cinacalcet. Se biopsiaron las lesiones y, en espera de resultados, se inició tratamiento con tiosulfato sódico tópico. Tras 21 días de tratamiento tópico, presentó una clara mejoría de las lesiones. Se completó tratamiento con tiosulfato sódico intravenoso. El presente caso ilustra la utilidad del tratamiento con tiosulfato tópico en la calcifilaxis. Dada la importancia del tratamiento precoz de la calcifilaxis, el tiosulfato por vía tópica podría suponer una alternativa eficaz y bien tolerada como primera opción mientras se esclarece el diagnóstico.

Palabras clave: Calcifilaxis. Tiosulfato sódico tópico. Úlceras. Enfermedad renal crónica.

INTRODUCCIÓN

La calcifilaxis es una entidad infrecuente, que se caracteriza por necrosis grasa por hipoperfusión de los tejidos, y que empobrece de manera sustancial el pronóstico de pacientes con enfermedad renal crónica¹, fundamentalmente en tratamiento sustitutivo. El abordaje debe incluir la eliminación de factores predisponentes, asegurar una correcta nutrición y la administración de sustancias como el tiosulfato sódico (TSS), no exento de complicaciones y que tradicionalmente se ha administrado por vía intravenosa (i.v.)².

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 72 años, con múltiples antecedentes, entre los que se incluyen cardiopatía hipertensiva, fibrilación auricular tratada con acenocumarol, hipertiroidismo

con bocio multinodular irregularmente tratado, hiperparatiroidismo secundario mal controlado, broncopatía crónica y enfermedad renal crónica. Abandonó el seguimiento en las consultas de nefrología y se reinició durante un ingreso en situación de enfermedad renal muy avanzada, que requirió inicio de tratamiento sustitutivo con hemodiálisis. Tras el alta hospitalaria se apreció un desarrollo progresivo de lesiones ulcerosas y muy dolorosas en miembros inferiores (fig. 1). Ante la sospecha de calcifilaxis se suspendieron acenocumarol, hierro i.v. y suplementos de vitamina D. Asimismo se intensificó el tratamiento con quelantes del fósforo, y también se inició cinacalcet. Ade-



Figura 1. Úlceras antes del inicio del tratamiento con tiosulfato tópico.

Correspondencia: Carmen Raquel Cobelo Casas

Secretaría de Hemodiálisis. Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Lucus Augusti.

Ulises Romero, s/n. 27003 Lugo.

carmen.raquel.cobelo.casas@sergas.es

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



Figura 2. Mejoría de las úlceras tras 21 días de tratamiento exclusivamente con tiosulfato sódico tópico.



Figura 3. Reducción de las úlceras tras añadirse tiosulfato sódico intravenoso al tratamiento.

más de esto se realizó una radiografía de miembros inferiores, en la que se observaban imágenes compatibles con depósitos vasculares de calcio. Se realizó una biopsia de las lesiones y en espera de resultados se inició tratamiento con TSS tópico, y se solicitó tratamiento con el mismo fármaco i.v. por sospecha de calcifilaxis. Presentó una mejoría visible de las lesiones tras 21 días de tratamiento exclusivamente tópico (fig. 2). La biopsia era compatible con daño isquémico, pero informó como no completamente concluyente, por lo que ante los riesgos de una nueva biopsia se decidió completar tratamiento con TSS i.v., inicialmente simultáneo al tópico y posteriormente únicamente i.v. por abandono del paciente (fig. 3). Tras recibir en total 2 meses de tratamiento tópico y 4 meses i.v., se objetivó una resolución total de las lesiones (fig. 4). El paciente presentó una buena tolerancia al fármaco, sin efectos adversos graves en ninguna de las 2 formas en las que se le administró.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El presente caso ilustra la utilidad del tratamiento con TSS tópico en la calcifilaxis. Aunque hay más casos descritos en la literatura³ en los que se optó por el tratamiento por vía tópica, esta suele reservarse para pacientes que han presentado mala tolerancia al tratamiento por vía i.v. (frecuentes síntomas digestivos, cefalea, acidosis grave, hipocalcemia, etc.). Dada la importancia del tratamiento precoz de la calcifilaxis, además de la corrección de los factores predisponentes, el TSS tópico podría suponer



Figura 4. Desaparición de las lesiones tras 2 meses de tratamiento tópico y 4 meses intravenoso.

una alternativa eficaz y bien tolerada como primera opción mientras se esclarece el diagnóstico y que permitiría evitar los importantes efectos adversos del fármaco i.v.

Conflicto de intereses

Los Dres. Carmen Raquel Cobelo Casas, Alba García Enríquez, Lourdes González Tabares, Mercedes Otero Rivas, Teresa Usero Bárcena y Jesús Calviño Varela declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nigwekar SU, Thadhani R, Brandenburg VM. Calciphylaxis. *N Engl J Med*. 2018;378:1704-14.
2. McCarthy JT, El-Azhary RA, Patzelt MT, Weaver AL, Albright RC, Bridges AD, et al. Survival, Risk Factors, and Effect of Treatment in 101 Patients With Calciphylaxis. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1384-94.
3. Martín Navarro JA, Pedraza Cezón LA, De Pablos Martín MP, González Monte E, Polanco Fernández N, Gutiérrez Sánchez MJ, et al. Tratamiento con tiosulfato de sodio tópico en calcifilaxis de paciente con trasplante renal activo. *Nefrología*. 2016;36:556-81.

Hiponatremia asociada al consumo de cerveza. Aportación de un nuevo caso

Alejandro Tomás Latorre, José María Peña Porta, Hilda Villafuerte Ledesma,
Ana Coscojuela Otto, Rafael Álvarez Lipe

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza

NefroPlus 2019;11(1):78-80

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El hábito enólico es una etiología poco frecuente y probablemente infradiagnosticada de hiponatremia, pero de gran gravedad, que hay que tener en cuenta en pacientes con consumo crónico de alcohol. El caso que aquí se presenta es un ejemplo de esta entidad, que engrosa así la escasa bibliografía al respecto.

Palabras clave: Hiponatremia. Cerveza. Hábito enólico.

INTRODUCCIÓN

Se define hiponatremia como la concentración de sodio plasmático ≤ 135 mEq/l, es el trastorno electrolítico más frecuente, presenta una elevada morbimortalidad y, en numerosas ocasiones, se infradiagnostica y recibe un tratamiento incorrecto¹. Dentro de las etiologías de hiponatremia, la asociada al consumo de cerveza es poco frecuente, por lo que puede pasar desapercibida; no obstante, dada su potencial gravedad, debería incluirse en el diagnóstico diferencial de esta entidad patológica en pacientes con hábito enólico.

CASO CLÍNICO

Historia clínica y enfermedad actual

Se presenta el caso de un varón de 62 años de edad, con antecedentes médicos de pancreatitis necrohemorrágica hacia 25 años, diabetes mellitus tipo 2 dependiente de insulina, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), embolia retiniana bilateral, nódulo pulmonar residual a infección por micobacteria en 2011, ya resuelta y en seguimiento en neumología, intervenido de hernia inguinal bilateral, y hábito enólico importante no admitido inicialmente por el paciente.

Seguía tratamiento crónico con olodaterol/bromuro de tiotropio 5/5 μg inhalado, calcitriol 0,5 $\mu\text{g}/\text{día}$, insulino terapia según pauta de endocrinología, carbonato de calcio/colecalciferol 2.500 mg/día y lipasa/amilasa/proteasa 20.000 U en comida y cena.

El paciente acude a urgencias por clínica de 10 días de evolución consistente en astenia generalizada, disnea, náuseas sin vómitos, disartria e inestabilidad en la marcha, en el contexto de una disminución importante de ingesta alimenticia. En urgencias el paciente presenta datos de HTA (184/88 mmHg), taquicardia (107 lpm), con hipoventilación a la auscultación, que es compatible con EPOC, y edema leve con fóvea en extremidades inferiores, sin signos de sobrecarga hídrica.

Se le realiza analítica, en la que se detecta importante hiponatremia de 112 mEq/l, con osmolaridad en suero de 257 mOsm/kg, el resto de la bioquímica es anodina, e incluye función renal (creatinina, 0,76 mg/dl; urea, 0,19 g/l). Ante una hiponatremia sintomática, el paciente ingresa para abordaje y estudio, e inicia tratamiento con suero salino hipertónico y restricción líquida, y a los 2 días se consigue una natremia de 125 mEq/l.

Se trata de una hiponatremia hipoosmolar (Na, 112 mEq/l; osmolaridad, 257 mOsm/kg), normovolémica, con hipoosmolaridad urinaria (163 mOsm/kg), con un cociente Na + K en orina/Na plasmático < 1 (Na orina, 65 mEq/l; K orina, 25 mEq/l; Na plasma, 112 mEq/l). A pesar de tener una osmolaridad urinaria > 100 mOsm/kg, se sugirió que esto podría ser consecuencia de la glucosuria del paciente (paciente diabético tipo 2), por lo que se consideró como hipoosmolaridad urinaria.

Con estos datos, se reinterrogó al paciente, que admitió importante ingesta enólica a base de cerveza los últimos días, mínimo

Correspondencia: Alejandro Tomás Latorre

Secretaría de Diálisis.

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Avda. San Juan Bosco, 15.

50009 Zaragoza.

altola_tl@hotmail.com

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

2 l al día (probablemente más según familiares), con importante disminución e incluso desaparición de ingesta sólida e hídrica, por lo que se valoró la hiponatremia por cerveza como etiología del cuadro, con antecedentes, curso clínico y pruebas complementarias compatibles.

La clínica y resultados analíticos permitían descartar una etiología hipervolémica o hipovolémica de la hiponatremia en este paciente.

Se solicitaron las pruebas complementarias oportunas para descartar como posibles etiologías de una hiponatremia hipoosmolar normovolémica la insuficiencia suprarrenal, el hipocortisolismo y el hipotiroidismo.

Dentro del diagnóstico diferencial, se consideró la SIADH (secreción inadecuada de hormona diurética [ADH]), ya que se trataba de una hiponatremia normovolémica, con ADH relativamente elevada dada la hiponatremia del paciente (8,11 pg/ml); no obstante, no se encontró causa de SIADH (el nódulo pulmonar seguía disminuyendo de tamaño según la tomografía computarizada de control, no usaba fármacos susceptibles de producirla, sin neoplasias, ni vasculopatías, ni infecciones intercurrentes, etc.).

Evolución

Tras finalizar pauta de suero salino hipertónico, continuó con restricción hídrica y perfusión de suero fisiológico 1.000 ml/día, y se consiguió mejoría clínica con desaparición de la clínica con la que consultaba y con corrección de la natremia (al alta, 131 mEq/l). Además, se solicitó valoración por psiquiatría por enolismo, e inició tratamiento con tiamina y clometiazol, y se derivó a centro social por dependencia alcohólica.

El paciente continuó seguimiento en nuestras consultas, y mostraba estabilidad en cifras de la natremia, hasta nuevo ingreso en neurología 8 meses después del episodio inicial, con clínica similar a la previamente descrita, y en este ingreso se detectó hiponatremia de hasta 120 mEq/l. En neurología, tras resonancia magnética cerebral, se diagnosticó de probable mielínolisis central pontina pasada, encefalopatía vascular y polineuropatía axonal sensitivomotora grave.

Tras este episodio, el paciente consiguió abandonar el hábito enólico y mantener natremias de 130-135 mEq/l en controles posteriores. En el gráfico (fig. 1), se muestra la evolución de la natremia, que incluye episodios de hiponatremia durante el ingreso en nefrología y el posterior ingreso en neurología.

DISCUSIÓN

La hiponatremia asociada a la cerveza, o por baja ingesta de solutos, aparece en individuos malnutridos o en bebedores de cerveza en los que hay una importante ingesta de líquido hipotónico con un aporte de solutos insuficiente, lo que limita la capacidad de excretar agua libre. Si una dieta normal produce la excreción diaria de 600-900 mOsm de solutos y

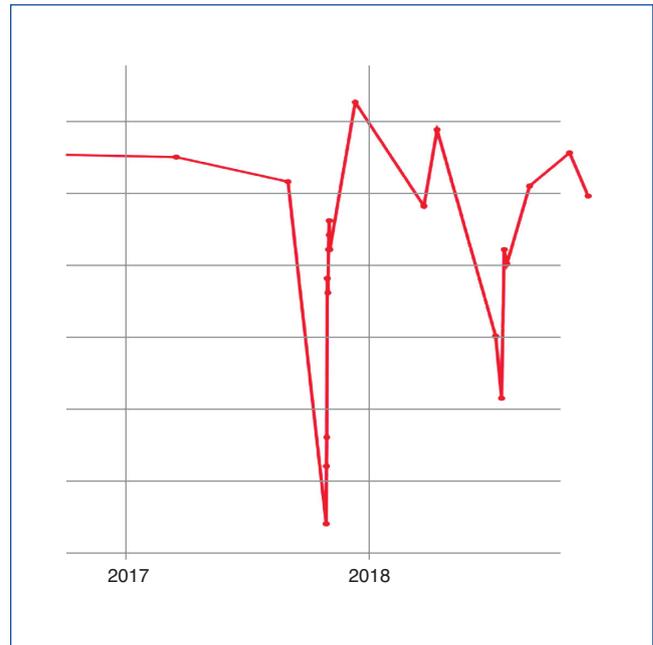


Figura 1. Evolución de la natremia durante 2017 y 2018. Se incluyen las 2 hiponatremias de sus ingresos en nefrología (octubre de 2017) y neurología (julio de 2018).

por malnutrición o falta de aporte se limita a 200 mOsm, estos se tendrían que excretar como mucho en 4 l de agua, ya que la máxima capacidad dilutora renal es de 50 mOsm/l; ingestas hídricas superiores producirán retención de agua libre por falta de osmoles para eliminarla¹. Se produce así una hiponatremia dilucional. Además, la cerveza tiene calorías que evitan la proteólisis muscular, lo que disminuye la urea, por lo que todavía es menor la carga de soluto disponible para eliminar².

Es importante tener en cuenta que el alcohol produce una inhibición de ADH, lo que explica un aumento brusco de la diuresis tras el tratamiento con administración de fluidoterapia con soluto, que puede aumentar los niveles de sodio en poco tiempo y con un alto riesgo de desarrollar síndrome de desmielinización pontina².

CONCLUSIÓN

Nuestro caso viene a ser un ejemplo más de esta etiología atípica de hiponatremia que ha de tenerse en cuenta por su potencial gravedad y desconocimiento, que es fácil que pase desapercibida, con sus posibles consecuencias y su posibilidad de repetirse si no se modifica la conducta del paciente con hábito enólico. Aun sin ser una entidad frecuente, hemos hallado otros casos similares en la bibliografía²⁻⁵.

Conflicto de intereses

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albalate Ramón M, Alcázar Arroyo R, Sequera Ortiz P, Rodríguez Puyol D. Alteraciones en la regulación de la homeostasis del agua: estados hiperosmolares e hipoosmolares. En: Arias Rodríguez M, director. Hernando. Nefrología clínica. 4.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 83-100.
2. Lodhi MU, Saleem TS, Kuzel AR, Khan D, Syed IA, Rahim U, et al. "Beer Potomania" - A Syndrome of Severe Hyponatremia with Unique Pathophysiology: Case Studies and Literature Review. *Cureus*. 2017;9:e2000.
3. Lum G. Hiponatremia severa en un paciente esquizofrénico. *Clin Chem*. 2013;59:6:887-92.
4. Mifsud S, Schembri EL, Mercieca Balbi M, Gruppetta M, Clark J. Beer, hyponatraemia and cardiac conduction defects. *BMJ Case Rep*. 2018;2018. pii: bcr-2018-224260.
5. Kujubu DA, Khosraviani A. Beer Potomania. An Unusual Cause of Hyponatremia. *Perm J*. 2015;19:74-6.

Gammapatía monoclonal de significado renal. A propósito de un caso atípico

Carmen Raquel Cobelo Casas¹, María José Sánchez Sánchez², Lourdes González Tabarés¹,
Beatriz Millán Díaz¹, Ana Armesto Pérez³, María Luisa García Merino¹,
María Margarita López Vázquez¹, Jesús Calviño Varela¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

² Servicio de Hematología. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

³ Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Lucus Augusti. Lugo

NefroPlus 2019;11(1):81-84

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Las gammapatías monoclonales de significado renal (GMSR) constituyen un grupo heterogéneo de entidades. Se presenta el caso de una mujer de 35 años con síndrome nefrótico y función renal normal. Se le realizó biopsia renal y se iniciaron esteroides empíricamente. El estudio histopatológico mostró datos de glomerulonefritis por depósitos. Por este motivo, en espera de microscopía electrónica (ME) y por ausencia de respuesta a esteroides, se decidió suspender este tratamiento y se completó el estudio. Se determinaron cadenas ligeras libres en suero (kappa, 12 mg/dl, lambda, 57,8 mg/dl, cociente kappa/lambda, 0,2076). Se identificó en médula ósea un clon de células plasmáticas lambda (0,84% de la celularidad total). La ME de la biopsia renal mostró depósitos glomerulares granulares, densos e irregulares, junto con fibrilares dispuestos al azar, rectos y finos. Se interpretó el cuadro como GMSR, recibió bortezomib-dexametasona y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. Tras 15 meses mantiene función renal normal y el síndrome nefrótico se encuentra en remisión parcial. La GMSR es causa de glomerulonefritis de depósito, cuyo diagnóstico no se excluye por ausencia de monoclonalidad y es clave la ME. El tratamiento debe estar orientado a erradicar el clon celular causante de la enfermedad.

Palabras clave: Gammapatía monoclonal de significado renal. Glomerulonefritis por depósito. Glomerulonefritis fibrilar. Autotrasplante. Bortezomib.

INTRODUCCIÓN

Las gammapatías monoclonales constituyen un conjunto de trastornos asociados a una proliferación irregular de células B. Su expresión es variable e incluye desde grandes masas tumorales que segregan una importante cantidad de una inmunoglobulina (Ig) o sus fracciones, lo que provoca graves manifestaciones sistémicas, hasta los trastornos linfoproliferativos de bajo grado, cuyo comportamiento es generalmente más benigno. Entre estos últimos se incluiría la gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), que habitualmente se considera una patología hemato-

lógica benigna por su evolución clínica y escaso riesgo de progresión, y por no relacionarse con afectación de órganos diana¹.

Recientemente se ha definido el término gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR), que a diferencia de la GMSI presenta depósito de Ig monoclonal, fundamentalmente a nivel renal, y cuya expresión clínica heterogénea supone un reto tanto diagnóstico como terapéutico². Dado que el acúmulo y las características de la Ig monoclonal pueden afectar de forma variable a diferentes partes de la nefrona, el patrón histológico ultraestructural y las consecuencias clínicas resultan en distintas expresiones. Una vez esclarecido el diagnóstico, el tratamiento de las GMSR se debe basar en quimioterapia adaptada al clon celular causante de la enfermedad, a la función renal y a la posible afectación extrarrenal¹.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 35 años, sin antecedentes de interés, que consultó por astenia y edemas. En la analítica

Correspondencia: Carmen Raquel Cobelo Casas
Secretaría de Hemodiálisis. Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Lucus Augusti.
Ulises Romero s/n. 27003 Lugo.
carmen.raquel.cobelo.casas@sergas.es

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

rutinaria inicial destacaba aumento de TSH —hormona tiroestimulante— (10,99 mUI/l) compatible con hipotiroidismo, por lo que se indicó tratamiento con levotiroxina. A pesar de normalizarse la TSH, ante la ausencia de mejoría se realizaron análisis más amplios con resultados compatibles con síndrome nefrótico. Destacó hipoalbuminemia (albúmina, 2 g/dl), dislipemia (cLDL [colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad], 238 mg/dl; triglicéridos, 304 mg/dl) y proteinuria (relación albúmina/creatinina [RAC] en orina, 5.432 mg/g), con función renal normal (creatinina sérica, 0,56 mg/dl). Se realizó una ecografía abdominal, que mostró unos riñones de tamaño y morfología normales, sin otras anomalías. El resto de resultados, incluyendo complemento, Ig, crioglobulinas, ANA (anticuerpos antinucleares), ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos), factor reumatoide, marcadores tumorales y serologías para virus de las hepatitis B y C, y VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), fueron normales o negativos. El proteinograma en sangre y orina no demostró monoclonalidad. Se inició tratamiento diurético y bloqueo del sistema renina-angiotensina, con mala tolerancia clínica por hipotensión y mareos asociados. Se realizó una biopsia renal y, en espera de resultados, ante la agresividad clínica de la enfermedad, que incluía edemas generalizados que iban en aumento y astenia intensa, se indicó tratamiento empírico con esteroides (prednisona 1 mg/kg/día).

El estudio histopatológico mostró 10 glomérulos con expansión difusa de la matriz mesangial, débilmente positiva con hematoxilina-eosina (fig. 1) y con PAS, teñía azul con tricrómico de Masson y era plata negativa (fig. 2). El Rojo Congo era negativo (no se observaba birrefringencia verde manzana ni la tinción rosada característica). Algún glomérulo mostraba un tamaño discretamente aumentado, con ligero incremento de la celularidad mesangial. No se observaban lesiones en el compartimento tubulointersticial ni en los vasos. Con la inmunofluorescencia (IF) (fig. 3) se observaba positividad +++/++++ de C1q, lambda e IgM en mesangio, membrana basal glomerular y cápsula de Bowman. Había depósitos de C3 y kappa con intensidad +/-/++++. La IgG y el resto de marcadores fueron negativos. El

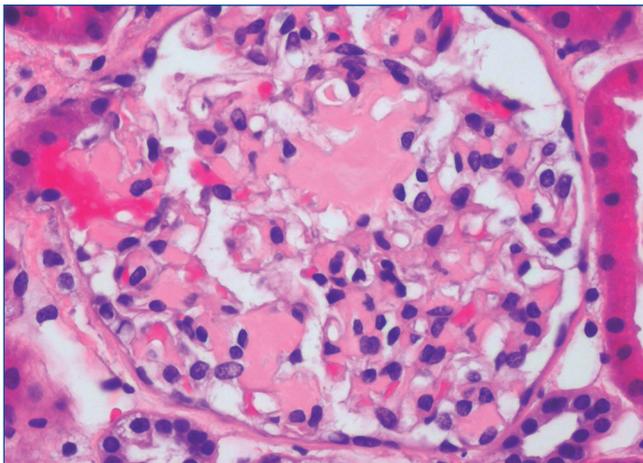


Figura 1. Hematoxilina-eosina, 20x. Expansión mesangial difusa por un material débilmente eosinófilo.

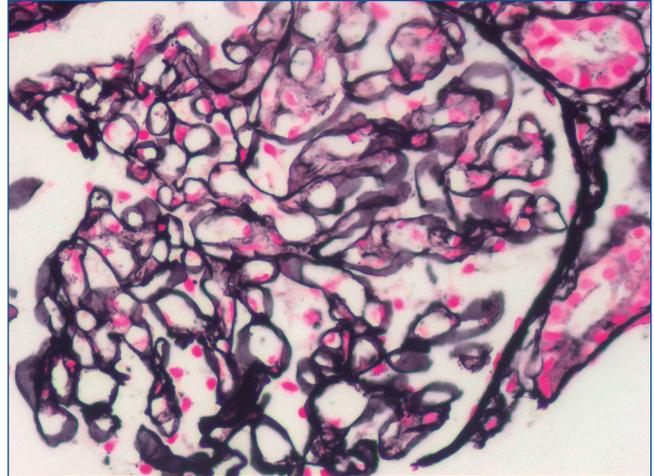


Figura 2. Plata metenamina (Jones) 20x. Depósitos mesangiales negativos que contrastan con la positividad de la membrana basal glomerular.

diagnóstico inicial fue de probable enfermedad por depósito Rojo Congo negativo.

Ante los hallazgos histológicos iniciales, en espera de microscopía electrónica (ME) y dada la persistencia de síndrome nefrótico con proteinuria masiva (albúmina, 1,49 g/dl; RAC en orina, 24 g/g), se suspendió el tratamiento esteroideo por ausencia de respuesta y se realizaron más estudios complementarios para descartar enfermedad de depósito a otros niveles. El ecocardiograma mostró una ligera hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo (septo de 1,2 cm), que se confirmó mediante resonancia magnética (RM) cardíaca (leve engrosamiento miocárdico en segmentos septales, media máxima de 1,3 cm); aunque no era característica de amiloidosis establecida, no permitía excluir enfermedad de depósito incipiente. Se realizaron PET-TC y TC ab-

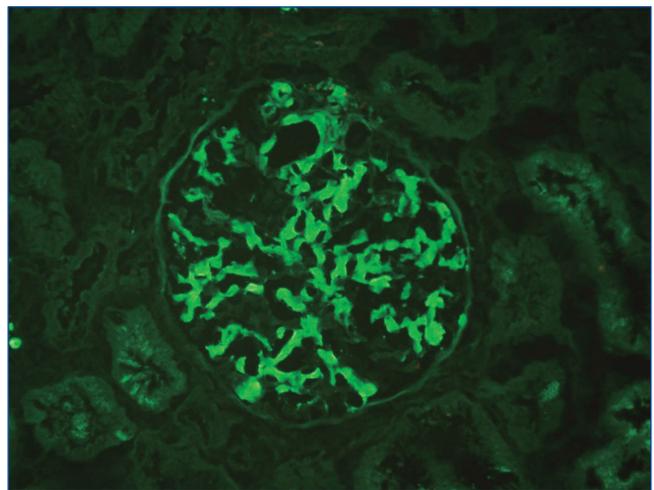


Figura 3. Inmunofluorescencia directa para cadena ligera lambda 20x. Intensa positividad mesangial para cadena ligera lambda y positividad análoga con anti-IgM.

dominal, que no mostraron datos de síndrome linfoproliferativo, plasmocitoma solitario u otras afectaciones extramedulares. Incidentalmente, se detectó una formación sólida en ovario izquierdo, que se extirpó y cuyo resultado anatomopatológico confirmó que se trataba de un teratoma quístico benigno. Se realizó Rojo Congo en grasa subcutánea, que fue negativo. Se determinaron cadenas ligeras libres en suero, cuyo resultado mostró un desequilibrio kappa-lambda (κ , 12 mg/dl, λ , 57,8 mg/dl, cociente kappa/lambda, 0,2076). Finalmente se realizó un estudio de médula ósea (MO); en el inmunofenotipo se objetivó que el 1,39% de la celularidad total eran células plasmáticas y de estas, el 0,84% tenía fenotipo patológico lambda, CD19-, CD45+, CD56+, CD117+, CD28+, CD20-. La biopsia de MO fue Rojo Congo negativa, sin infiltración. El posterior resultado del estudio mediante ME (fig. 4) de la biopsia renal mostró depósitos glomerulares granulares, densos e irregulares, junto con otros fibrilares dispuestos al azar, rectos y finos, de 10 nm de diámetro.

Con todo ello, se interpretó el cuadro como una glomerulopatía por depósitos organizados amiloide negativo, glomerulonefritis fibrilar, en el contexto de una GMSR. Se inició tratamiento quimioterápico con bortezomib-dexametasona. Al cuarto ciclo se objetivó respuesta hematológica con disminución de la clona patológica al 0,16% de la celularidad total en el estudio de MO. Seguidamente se procedió a realizar aféresis de precursores hematopoyéticos y tras 2 ciclos más de bortezomib-dexametasona se realizó trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPSE), previo acondicionamiento con melfalán 200 mg/m². A los 15 meses del TAPSE mantenía una función renal normal

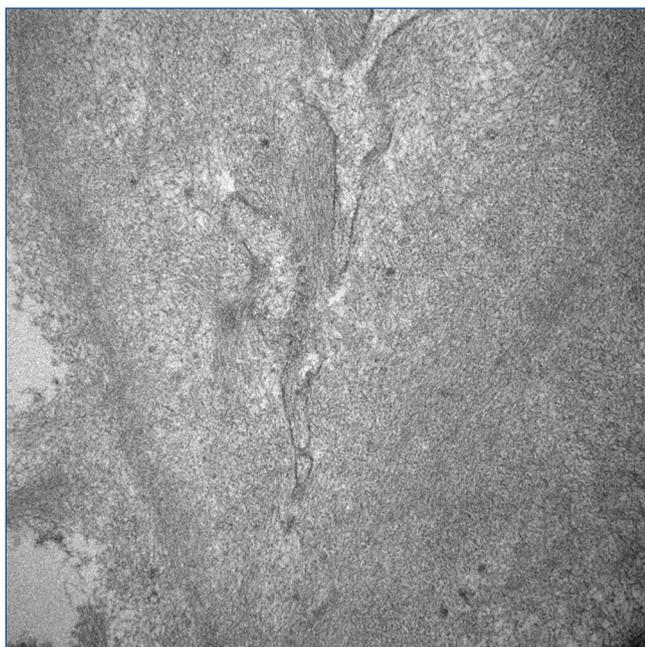


Figura 4. Microscopia electrónica. Depósitos fibrilares dispuestos al azar, rectos y finos, localizados en el mesangio y en las asas capilares a nivel subendotelial. Miden 10 nm.

(creatinina, 0,55 mg/dl), el síndrome nefrótico se encontraba en remisión parcial (albúmina, 3,71 g/dl; RAC en orina, 2.318 mg/g) y las últimas cadenas ligeras libres en suero mostraban un cociente kappa/lambda de 1,0265 (fig. 5).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

La GMSR constituye una causa de glomerulonefritis de depósito cuya potencial morbimortalidad difiere de la evolución natural de la GMSI². Histológicamente, la afectación renal se clasifica en enfermedad por depósitos no organizados (granulares) y organizados (fibrilares), cuya medida ultraestructural resulta clave para orientar el diagnóstico y poder discernir el tipo de fibra o Ig depositada¹. Dentro de este grupo de entidades con depósitos organizados (fibrilares) se encuentra la glomerulonefritis fibrilar, que por definición ha de ser Rojo Congo negativa¹. Según lo publicado en la literatura³, el tamaño fibrilar suele encontrarse entre los 10 y los 30 nm. En la macroglobulinemia de Waldenström, la afectación renal se encuentra asociada a un clon productor de IgM, sin embargo, generalmente en las enfermedades renales por depósito la Ig monoclonal suele ser de clase IgG^{4,5}. Llamativamente, en el caso descrito, además del patrón fibrilar característico, destacaba en la IF negatividad para IgG y positividad para IgM en ausencia de otras manifestaciones asociadas a macroglobulinemia. Además se confirmó que el clon patológico era de células plasmáticas y no de linfocitos B y los estudios de imagen descartaron adenopatías que pudieran ser biopsiadas, como recomienda la literatura, por ser IgM la Ig predominante en la IF⁶. Wu et al⁷ han descrito recientemente un caso de glomerulonefritis fibrilar por depósitos de IgM-kappa y

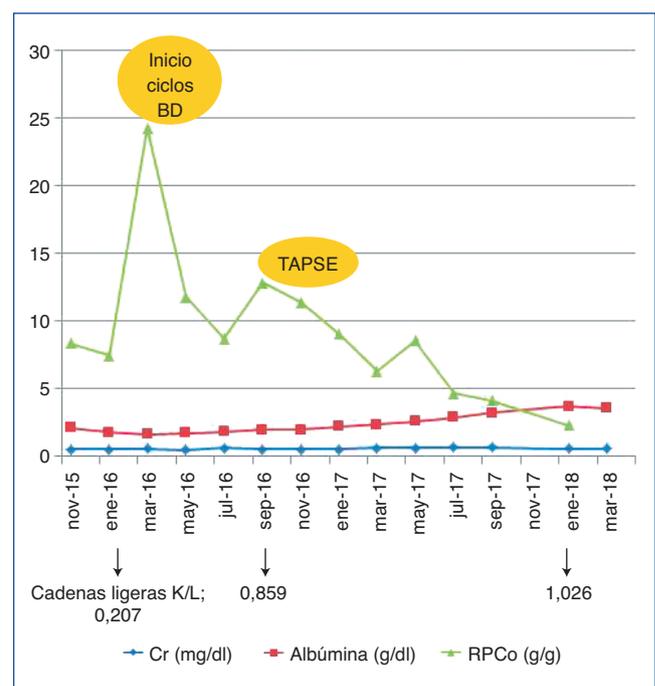


Figura 5. Evolución analítica. BD: bortezomib-dexametasona; TAPSE: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

fibras de 15 nm en la ME. En nuestro caso, también con depósito IgM, las fibrillas eran de 10 nm y, a diferencia de lo que podría esperarse, el tipo de cadena ligera que se identificó fue lambda. Por otra parte, el estudio de MO solo pudo confirmar la presencia de células con fenotipo patológico lambda, pero no propiamente un clon productor de IgM-lambda, presumiblemente por lo pequeño de la clona patológica que se detectó. No obstante, cabe considerar que el depósito de IgM y lambda en la biopsia renal orientaría hacia un mismo clon patológico.

Otra característica interesante del caso fue la ausencia de expresión monoclonal en el proteinograma sérico. Los hallazgos de IF y ME en la biopsia renal fueron fundamentales para establecer la sospecha clínica y atribuir al clon patológico de células B, identificado en la citometría de médula, el origen de la enfermedad. Tal y como se describe en la literatura, la ausencia de monoclonalidad en el inmunotipado no es definitiva para excluir el diagnóstico de GMSR y es necesaria la determinación de cadenas ligeras libres en sangre, inmunofijación o el estudio de MO². Esta aparente normalidad del proteinograma se podría deber bien a la pequeña cantidad de la paraproteína segregada o bien a su rápido depósito¹.

Además del reto diagnóstico, en el que resulta clave la histopatología de la lesión renal, la ausencia de manifestaciones extrarrenales y la escasa presencia de masa tumoral a nivel medular convierten a la GMSR en un reto también terapéutico. El tratamiento hematológico sería cuestionable desde un punto de vista de progresión tumoral, pero, en casos como el que se describe, la única opción disponible pasaría por eliminar el clon de células B "problema", con el fin de evitar la progresión de la enfermedad renal o su posible recurrencia tras el trasplante renal^{8,9}. El trata-

miento debe orientarse hacia la erradicación de la clona causante, por lo que, además de quimioterapia, el TAPSE mejoraría el pronóstico de modo similar a lo que ocurre en la amiloidosis AL o el mieloma^{2,8}. Curiosamente, una de las mayores limitaciones para el TAPSE en la GMSR sería la propia afectación funcional renal y de otros órganos (como el corazón), que le conferirían un mayor riesgo de complicaciones. En el caso expuesto, a pesar del síndrome nefrótico y la extensa afectación glomerular en la biopsia, la función renal permaneció en todo momento dentro de la normalidad, lo que sin duda influyó favorablemente en el pronóstico. Asimismo, tanto en el ecocardiograma como en la RM cardíaca se detectó un engrosamiento miocárdico leve y que no comprometía la funcionalidad. Actualmente, más de 1 año después del trasplante, no hay datos de recidiva a nivel medular y el síndrome nefrótico ha revertido hasta encontrarse en remisión parcial en probable relación con la eliminación de los depósitos fibrilares a nivel glomerular.

El presente caso ilustra el doble reto (diagnóstico y terapéutico) que con frecuencia representan las GMSR, tanto por la variabilidad clínica, analítica e histológica como por la dificultad de encontrar y justificar un tratamiento óptimo orientado a resolver el trastorno hematológico de base; a tal efecto, una intensa colaboración multidisciplinar se hace imprescindible.

Conflicto de intereses

Los Dres. Carmen Raquel Cobelo Casas, María José Sánchez Sánchez, Lourdes González Tabarés, Beatriz Millán Díaz, Ana Armesto Pérez, María Luisa García Merino, María Margarita López Vázquez y Jesús Calviño Varela declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bridoux F, Leung N, Hutchinson CA, Touchard G, Sethi S, Ferman J-P, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. *Kidney Int.* 2015;87:698-711.
2. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Ferman JP, et al; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood.* 2012;120:4292-5.
3. Nasr SH, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sethi S, Leung N, et al. Fibrillary Glomerulonephritis: A Report of 66 Cases from a Single Institution. *Clin J Am Nephrol.* 2011;6:775-84.
4. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestation of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25:127-37.
5. Javaugue V, Karras A, Glowacki F, McGregor B, Lacombe C, Goujon J-M, et al. Long-term Kidney Disease Outcomes in Fibrillary Glomerulonephritis: A Case Series of 27 Patients. *Am J Kidney Dis.* 2013;62:679-90.
6. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Gammopatías monoclonales de significado renal. *Nefrología.* 2017;37:465-77.
7. Wu C-K, Leu J-G, Yang A-H, Tarng D-C, Tung H-Y, Chiang S-S. Simultaneous occurrence of fibrillary glomerulonephritis and renal lesions in nonmalignant monoclonal IgM gammopathy. *BCM Nephrol.* 2016;17:17.
8. Ferman J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kastiris E, Weiss BB, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood.* 2013;122:3583-90.
9. Noto R, Kamiura N, Ono Y, Tabata S, Hara S, Yokoi H, et al. Successful treatment with bortezomib and dexametasona for proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits in multiple myeloma: a case report. *BCM Nephrol.* 2017;18:127.

Nefritis intersticial inmunoalérgica por levetiracetam: una causa poco frecuente de fracaso renal agudo

Laura Muñiz Pacios¹, María Fernández Nieto¹, Teresa Cano Noheda¹,
Miriam López Mateos¹, Elena Sierra Gonzalo², Jesús Benito García¹

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Parla, Madrid

² Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Infanta Cristina. Parla, Madrid

NefroPlus 2019;11(1):85-87

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La nefritis intersticial inmunoalérgica secundaria a fármacos es una causa frecuente de fracaso renal agudo. Sin embargo, solo hay descritos 3 casos causados por levetiracetam. Se presenta el caso de un paciente que debutó con una nefritis intersticial inmunoalérgica tras varios meses de tratamiento con levetiracetam y se trató con un ciclo corto de esteroides, con buena respuesta.

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Nefritis intersticial. Nefrotoxicidad. Levetiracetam.

INTRODUCCIÓN

La nefritis intersticial inmunoalérgica (NIIA) es una causa frecuente de fracaso renal agudo, y es el origen de hasta una quinta parte de las biopsias renales realizadas por este motivo¹. La etiología más común es la farmacológica, especialmente antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos², pero solo hay descritos 3 casos de NIIA secundaria a levetiracetam, que se reducen a 1 si se consideran los confirmados por biopsia renal.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 64 años, con antecedentes de diabetes mellitus bien controlada, sin retinopatía ni microalbuminuria, en tratamiento habitual con metformina y atorvastatina. Además, se diagnostica de un meningioma, y presenta una crisis tónico-clónica secundaria, por lo que inicia tratamiento con levetiracetam. Cinco meses después comienza con un cuadro de malestar general, hiporexia, polidipsia y poliuria sin ningún desencadenante aparente. No toma otros nuevos fármacos, no presenta ingresos, no hay infecciones, no se realizan pruebas con contraste, etc. Su médico de atención primaria le solicita una analítica en la que presenta creatinina 8,1 mg/dl (la

previa, tan solo 1 mes antes, era de 0,94 mg/dl) y acidosis metabólica grave, por lo que se le deriva al hospital.

En los estudios iniciales presenta lactato normal, a pesar del tratamiento con metformina, pero llama la atención un pH en orina elevado. En el hemograma se comprueban eosinófilos en límite alto (600/ μ l). Sedimento con mínima leucocituria, 1-5 hematíes/campo, y proteinuria de 1 g/24 h, no presente en control previo. Ecografía renal normal. Estudio de autoinmunidad y serologías negativos.

Dado el perfil sugerente de NIIA, se sustituye el último fármaco introducido —levetiracetam— por ácido valproico, y se realiza biopsia renal.

En la microscopía óptica se contabilizan 26 glomérulos, 1 esclerosado, el resto con arquitectura conservada. En el intersticio se observa un denso infiltrado inflamatorio difuso (fig. 1), que puntualmente forma agrupaciones, y que está constituido por células mononucleadas, numerosas células plasmáticas, abundantes polimorfonucleares y moderada cantidad de eosinófilos. El infiltrado inflamatorio permea el epitelio tubular, con presencia de células inflamatorias en la luz de los túbulos o tubulitis (fig. 2). Hay un ligero edema intersticial y una leve fibrosis incipiente. Los vasos de pequeño y mediano calibre muestran engrosamiento hialino de las paredes, pero no hay claros datos de nefropatía diabética. No se observa malignidad histológica. La inmunofluorescencia directa no mostró depósito de inmunoglobulinas ni factores del complemento. El estudio ultraestructural contenía 2 glomérulos, ambos normales.

Ante los resultados compatibles con NIIA se inician esteroides, 3 bolos intravenosos de 250 mg de metilprednisolona seguidos

Correspondencia: Laura Muñiz Pacios

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Infanta Cristina.

Avda. 9 de Junio, 2. 28981 Parla, Madrid.

laura.muniz.pacios@gmail.com

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

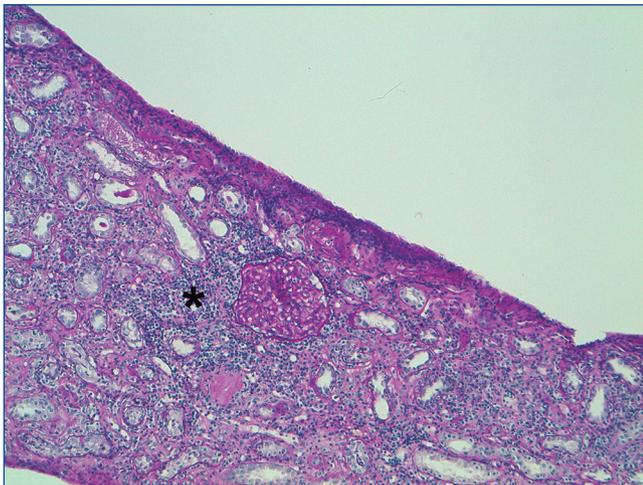


Figura 1. Microscopia óptica 10x PAS. Se observa denso infiltrado inflamatorio en intersticio (asterisco).

de 0,5 mg/kg/día y descenso rápido por ser un paciente diabético, hasta suspenderla definitivamente a las 6 semanas, ya con mejoría progresiva de la función renal (fig. 3). En la actualidad, a los 6 meses del diagnóstico, la creatinina se mantiene en 1,8 mg/dl, sin proteinuria ni hematuria (cociente albúmina/creatinina, 19 mg/g).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El levetiracetam es un fármaco anticonvulsivante ampliamente utilizado. En la literatura se describe el síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes^{3,4}, que se caracteriza por la tríada de fiebre, exantema y afectación hepática o renal. Fenitoína y carbamacepina son los que más frecuentemente lo producen, seguidos de lamotrigina o valproico, según las series. Sin embargo, el levetiracetam no se incluía entre los posibles causantes. De hecho, solo hemos encontrado en la literatura 3 casos descritos de NIIA secundaria a este fármaco, que no presentaron fiebre ni afectación hepática, así como un cuarto caso en

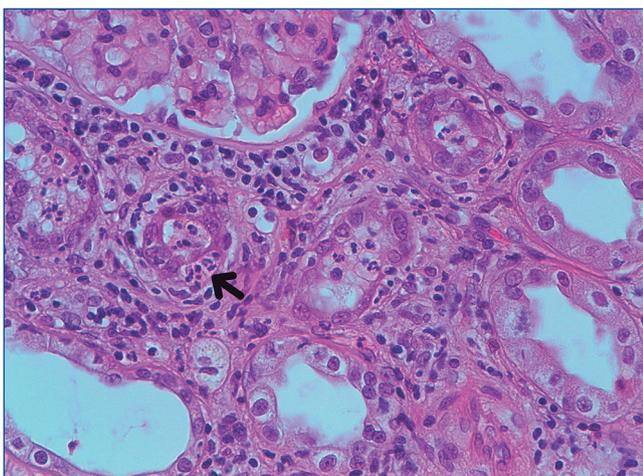


Figura 2. Microscopia óptica 40x H-E. Pueden objetivarse datos de tubulitis (flecha).

el contexto de un síndrome de DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*).

En uno de ellos parece más clara la asociación causa-efecto⁵. Se trató de una chica de 17 años, que debutó 10 días después de comenzar el tratamiento con náuseas, vómitos y dolor abdominal, y alcanzó una creatinina máxima de 7,7 mg/dl, así como un 17% de eosinófilos en sangre periférica. La biopsia fue compatible con NIIA. Tras un ciclo corto de esteroides, recuperó completamente la función renal.

En el segundo caso⁶ no se describe si presentó eosinofilia u otros síntomas, ni se realizó biopsia renal, pero la creatinina mejoró con el cambio de anticonvulsivante, por lo que se asumió el diagnóstico. En tercer lugar, se publica el caso de una mujer de 69 años⁷ que presentó exantema cutáneo con carbamacepina, que se sustituyó por levetiracetam. Dos semanas después, la paciente presentó un fracaso renal agudo que requirió hemodiálisis, sin eosinofilia, que coincidió con una infección urinaria por *Klebsiella pneumoniae* tratada con ceftriaxona. La biopsia renal fue compatible con nefritis intersticial granulomatosa, aunque no se podía descartar que el proceso infeccioso o el antibiótico hubieran jugado algún papel. Tras un ciclo corto de esteroides y la retirada del levetiracetam, la paciente quedó con función renal normal.

Por último, en 2014 se publicó el caso de un varón de 75 años⁸ diagnosticado de un glioblastoma, que presentó un síndrome de DRESS con fiebre, eosinofilia, afectación cutánea y fracaso renal, que se puso en relación con levetiracetam. No se realizó biopsia, pero el cuadro mejoró con esteroides y retirada del fármaco. En este caso, es interesante el inicio de los síntomas a los 2 meses de comenzar el tratamiento, es decir, tardío, al igual que en el nuestro. Sin embargo, podría atribuirse a que el paciente estaba recibiendo dexametasona por su patología quirúrgica, que precisamente había comenzado a retirarse.

Respecto a nuestro paciente, cabe destacar la presencia de los típicos síntomas derivados de la pérdida de la capacidad de concentrar la orina, como poliuria, polidipsia y nicturia. Análíticamente presentaba la también típica leucocituria, así como proteinuria no nefrótica, descrita en ocasiones en la NIIA. El único fármaco nuevo que había recibido el paciente fue el levetiracetam, por lo que se consideró el causante del cuadro, aunque habían pasado 5 meses desde su inicio. No se encontraron infecciones concomitantes ni procesos linfoproliferativos. El resto de fármacos de su tratamiento habitual no fueron suspendidos y el paciente no ha presentado recidiva en la evolución, por lo que parece improbable que estén implicados en la etiología de la nefritis intersticial.

Respecto al tratamiento, aunque el uso de esteroides había sido un tema controvertido, desde la publicación del estudio multicéntrico de González et al⁹ parece justificado iniciar un ciclo corto de prednisona precozmente, para evitar la transformación de la reacción inflamatoria en fibrosis intersticial. En nuestro paciente, que llevaba varios meses tomando el fármaco, la presencia de fibrosis incipiente en la biopsia es probablemente la causa de la recuperación incompleta de la función renal. Se estima que un 30-70% de pacientes no retornan a su función basal².

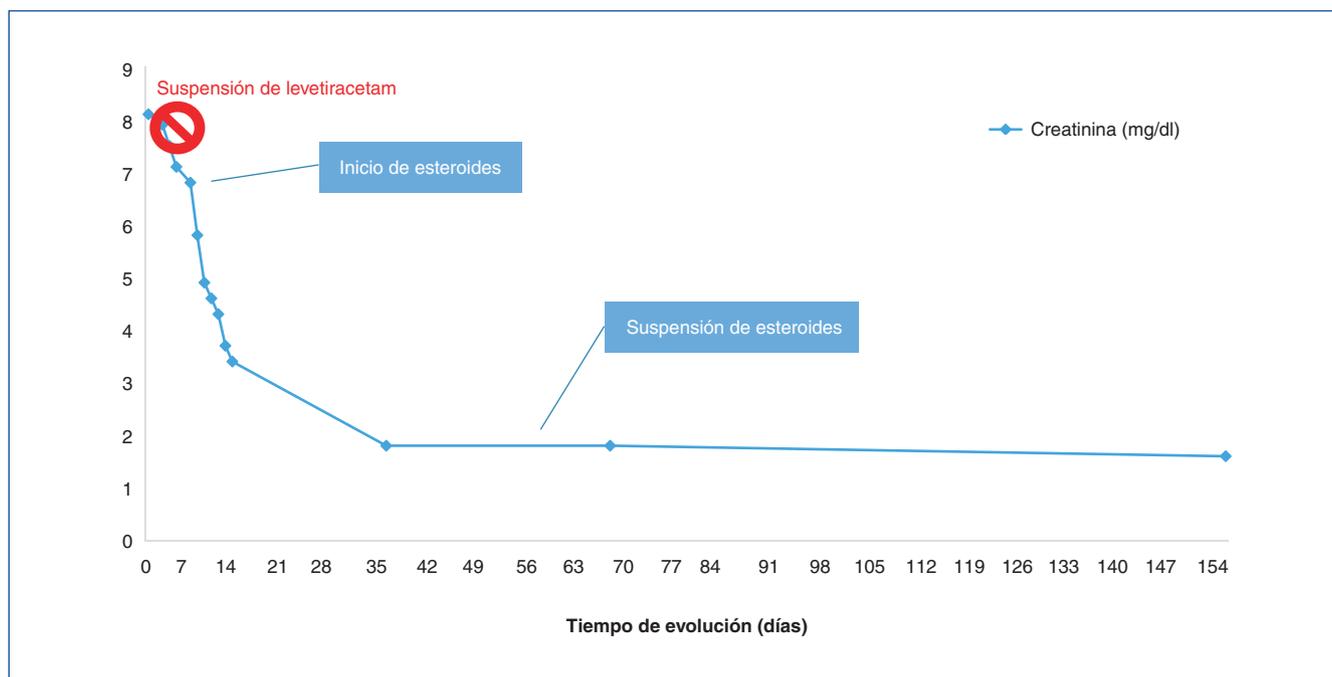


Figura 3. Evolución de la función renal.

Por último cabe reseñar que en 2016 la Organización Mundial de la Salud publicó una alerta sanitaria con 150 casos de fracaso renal agudo (FRA) en pacientes que estaban en tratamiento con levetiracetam, de los cuales 49 se habían atribuido a una posible NIIA¹⁰. Ante estos hallazgos, Yau et al diseñan un estudio retrospectivo para evaluar el riesgo de FRA con levetiracetam, que ha sido recientemente publicado¹¹. Sin embargo, no encuentran ninguna asociación significativa, con un porcentaje de eventos renales por debajo del 0,5% a los 30 días y en torno al 1% a los 180 días. Esto podría ir en contra de que el fármaco causante de la NIIA de nuestro paciente sea el levetiracetam, pero si la asumimos como una etiología

extremadamente infrecuente, entonces la ausencia de significación estadística podría ser simplemente por tamaño muestral insuficiente para este fin.

Ante un fracaso renal agudo de perfil intersticial tras comienzo reciente de terapia anticonvulsivante, incluido levetiracetam, se debe sospechar una NIIA e iniciar esteroides de forma precoz.

Conflicto de intereses

La Dra. Laura Muñiz Pacios y el resto de autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis.* 2000;35:433-47.
- Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010;77:956-61.
- Mansur AT, Pekcan Yasar S, Götkey F. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: clinical and laboratory features. *Int J Dermatol.* 2008;47:1184-9.
- Gogtay NJ, Bavdekar SB, Kshirsagar NA. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2005;4: 571-81.
- Hurwitz KA, Ingulli EG, Krous HF. Levetiracetam induced interstitial nephritis and renal failure. *Pediatr Neurol.* 2009;41:57-8.
- Mahta A, Kim RY, Kesari S. Levetiracetam-induced interstitial nephritis in a patient with glioma. *J Clin Neurosci.* 2012;19:177-8.
- Chau K, Yong J, Ismail K, Griffith N, Liu M, Makris A. Levetiracetam-induced severe acute granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J.* 2012;5:234-6.
- Leblanc M, Plaisance M. Levetiracetam-associated acute kidney injury and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Open J Nephrol.* 2014;4:152-5.
- Gonzalez E, Gutierrez E, Galeano C, Chevia C, Sequera P, Bernis C, et al; Grupo Madrileño de Nefritis Intersticiales. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008;73:940-6.
- Choonara I, Star K. Levetiracetam and impaired renal function. *WHO Pharm Newsl.* 2016;2:18-23.
- Yau K, Burneo JG, Jandoc R, McArthur E, Tsobo Muanda F, Parikh CR, et al. Population-based study of Risk of AKI with levetiracetam. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:17-26.

Hypocomplementemic urticarial vasculitis with polyadenopathies and renal involvement

Luis C. López-Romero¹, Fabrizzio H. Poma-Saavedra¹, Nayara Panizo-González¹, Judith Pérez-Rojas², José L. Moll-Guillem¹, Sergio Bea-Granell¹, María Peris-Fernández¹, Paula Aledon-Viñes¹, Julio Hernández-Jaras¹

¹ Clinical Nephrology. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

² Anatomic Pathology. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

NefroPlus 2019;11(1):88-93

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

ABSTRACT

Urticarial vasculitis (UV) is considered a clinicopathologic entity consisting of clinical manifestations of urticaria and histopathological evidence of cutaneous small vessels leukocytoclastic vasculitis. Based on complement levels and presence or absence of specific systemic findings, there are 2 distinct diagnostic entities: hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome and hypocomplementemic urticarial vasculitis. We present a 52-year-old man admitted to our hospital for general weakness with arthralgia in both hands, without arthritis signs and purpuric skin injuries in both legs. Two years before, he had been diagnosed with recurrent urticaria and treated with antihistaminics. Laboratory exams showed dysmorphic hematies in urinalysis, hypocomplementemia, proteinuria in the nephrotic range and polyadenopathies. Kidney biopsy was made showing as result a membranoproliferative glomerulonephritis.

Keywords: Urticarial vasculitis. Membranoproliferative glomerulonephritis. Polyadenopathies.

INTRODUCTION

Urticarial vasculitis (UV) is considered a clinicopathologic entity consisting of clinical manifestations of urticaria and histopathological evidence of cutaneous leukocytoclastic vasculitis (LCV) of the small vessels.^{1,2}

Based upon complement levels and presence or absence of specific systemic findings, there are 2 distinct diagnostic entities: hypocomplementemic UV syndrome (HUVS) and hypocomplementemic UV (HUV).^{3,4} In general, patients with HUV have cutaneous disease and few or no systemic manifestations.

HUVS has been recognized as a specific autoimmune disorder involving 6 or more months of urticaria with low complement levels and systemic findings that may include arthritis or arthral-

gia, glomerulonephritis, uveitis or episcleritis and recurrent abdominal pain (Table 1). A skin biopsy showing small vessel vasculitis is essential for diagnosis. Low levels of C1q are frequently associated with HUVS, nevertheless, this finding is not specific since decreased C1q levels are also found in patients with systemic lupus erythematosus.^{5,6}

We report the case of a patient with recurrent urticaria who developed a decline on kidney function with positive ANCA, hypocomplementemia and renal deposition of immune complexes.

CASE REPORT

A 52-year-old man was admitted to our hospital for general weakness, arthralgia in both hands, without arthritis signs and purpuric skin injuries in both legs. Symptoms presented one month after umbilical hernia surgery. The patient presented intermittent episodes of macroscopic hematuria. Patient denied nephrotoxic drug consumption as well as respiratory or gastrointestinal symptoms. Two years before, he had been diagnosed with recurrent urticaria and treated with antihistaminics. The patient had also been treated for skin melanoma in the back. In control tomography studies he recurrently presented inespecific polyadenopathy. Repeated biopsies of

Corresponding: Luis Carlos López Romero

Department of Clinical Nephrology.

Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Avda. de Fernando Abril Martorell, 106. 46026, Valencia

luiscarloslopezromero@gmail.com

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

Table 1. Diagnostic criteria of hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome

Criteria	Specifics
Major criteria	Urticaria for more than 6 months
	Hypocomplementemia
Minor criteria	Venulitis of the dermis (established via biopsy)
	Arthralgia or arthritis
	Mild glomerulonephritis
	Uveitis or episcleritis
	Recurrent abdominal pain
	Positive C1q precipitin test by immunodiffusion with an associated suppressed C1q level

The patient must have both major criteria and at least 2 of the minor criteria.

different adenopathies had been carried out with negative results for malignancy.

Physical examination: blood pressure: 130/90 mmHg; urine output with more than 100 mL per hour, urticarial lesions in both legs. Cardiopulmonary auscultation was normal.

Laboratory data on admission: red blood cells of $3,79 \times 10^{12}/L$; hemoglobin, 9,3 g/dL and platelets of $390 \times 10^9/L$. Serum chemistry: creatinine (Cr): 2.2 mg/dL; estimated glomerular filtration rate (eGFR): 31.78 mL/min/1.73 m²; urea: 68 mg/dL, and C-reactive protein: 46 mg/L, VSG: 73 mm/h.

Urinalysis showed more than 250 red blood cells, dysmorphic hematies and epithelial casts.

C3: 34 mg/dL (normal range, 90-180 mg/dL), C4: 3 mg/dL (normal range, 10-40 mg/dL) and C1q: 6 mg/dl (normal range, 10-25 mg/dL). MPO-ANCA: 128,0 UI/mL (positive: >5 UI/mL), antistreptolysin O: 354 UI/ml (normal range, 0-200 UI/ml), IgM: 39 mg/dL (normal range, 40-230 mg/dL), IgG: 1803 mg/dL (normal range, 700-1600 mg/dL), antinuclear antibody, anti-Smith antibody, anti-SS-B, anti-glomerular basement membrane antibody, crioglobulins and PR3-ANCA were negative.

Hepatitis B, and hepatitis C were also negative.

24-hour urine protein excretion: 4.85 g/day.

An abdominal ultrasound showed a normal kidney size with hypoechoic parenchyma surrounding the echogenic renal sinus.

Computerized tomography (TAC): supra and infraclavicular polyadenopathic syndrome, multiple bilateral cervical adenopa-

thies. No pulmonary nodules were observed. Hepatic and splenic parenchymas were normal. Repeated biopsies of different adenopathies had been practiced with negative results for malignancy.

Skin biopsy: leukocytoclastic vasculitis.

Kidney biopsy: 14 glomeruli, none with global sclerosis.

Glomerular compartment: diffuse mesangial expansion with mild mesangial hypercellularity. The capillary membranes are linear and show focal thickening. A double contour image is appreciated. No spikes or spicules are observed. Focal and segmental endocapillary proliferation. No extracapillary proliferation.

Tubulo-interstitial and vascular compartment: no interstitial fibrosis. Arteritis (endothelitis or transmural inflammation) is absent. There is no arteriolar hyalinosis neither intravascular thrombi. Absence of microaneurysms (Fig. 1).

Immunofluorescence: diffuse and global mesangial-capillary deposit of C3 ++, IgM +, IgG +; C1q (+); IgA (-) (Fig. 2). The location of electron-dense deposits (immune) is subendothelial, subepithelial and mesangial. Subendothelial and mesangial electron dense deposits, increased mesangial matrix, mesangialization of capillary loops and foot process fusion (Fig. 3).

With these results, our patient received steroid pulse therapy with methylprednisolone at a dose of 500 mg for 3 days followed by oral prednisone at a dose of 1 mg/kg/day. Once steroid therapy was started, urticarial lesions disappeared and general condition improved. MPO-ANCA became negative and C3 and C4 increased to normal range after 6 weeks of therapy. Kidney function and proteinuria also improved.

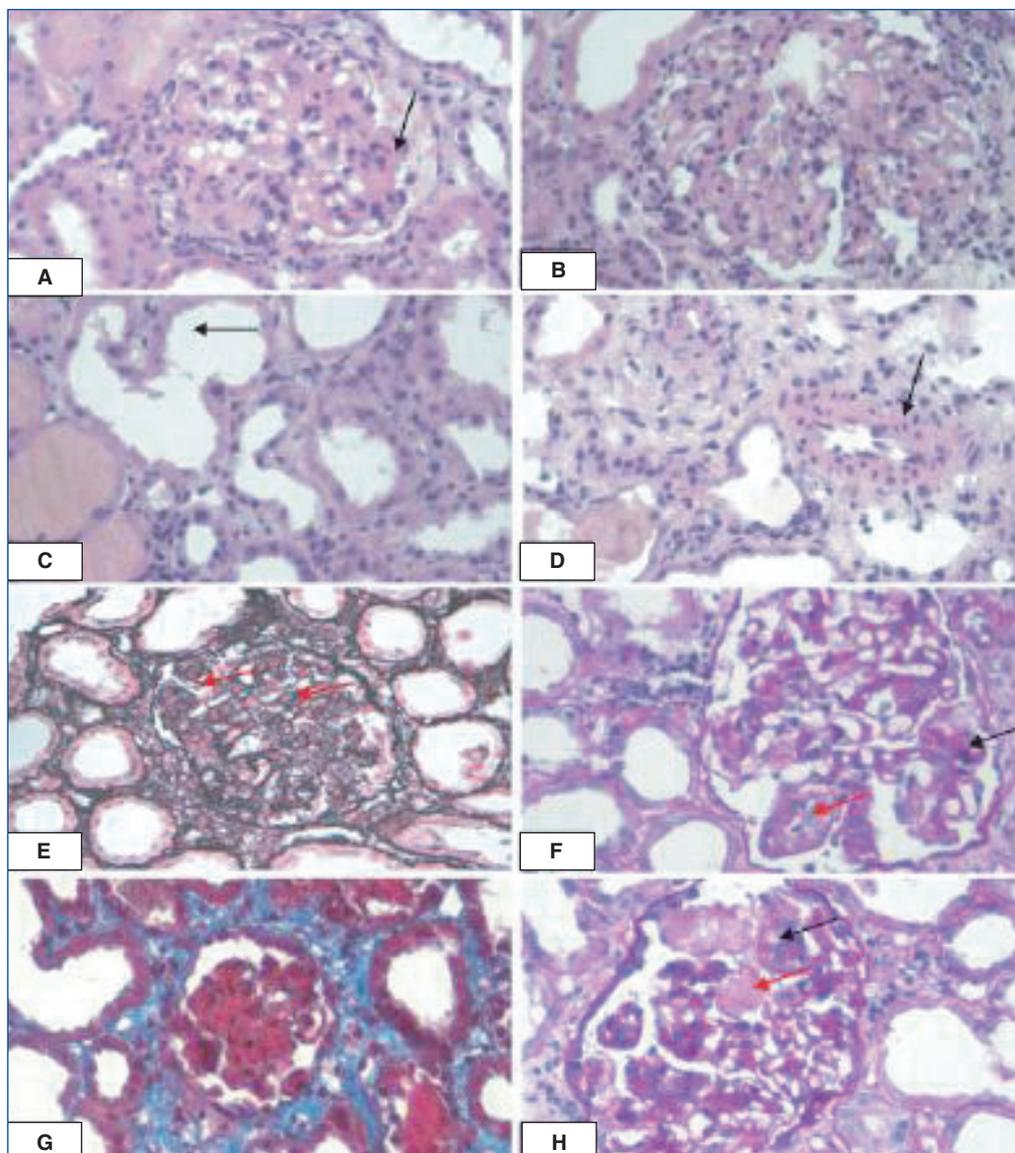


Figure 1. Glomerulus increased of size, with diffuse mesangial expansion and lobulated aspect; this appearance is very characteristic of membranoproliferative GN (H&E, ×400).

A and B) There are tuft lobulation and mesangial hypercellularity, more accentuated in some areas (arrows). Large glomeruli with accentuation of lobule endocapillary proliferation focal and segmental. Neutrophils often present. C and D) There is tubular epithelial damage cellular desquamation, brush border loss, and tubular dilatation. There is not intimal fibrosis of arteries, inflammation and hyaline arteriolar deposits. E) Irregular thickening of glomerular basement membrane by interposition of mesangial cells between endothelium and basement membrane. The capillary membranes are linear and show focal thickening. A double contour appearance (silver stain ×400). F and H) May have hyaline aggregates of immune complexes in capillary lumina. There is capillary lumen diminution (PAS, ×400). G) Gomori's trichrome, ×400 with area with fibrinoid necrosis of the wall, polymorphous and cellular detritus.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Diagnostic criteria of urticarial vasculitis hypocomplementemic syndrome were proposed by Schwartz et al in 1982 (see Table 1). Our patient presents all criteria except recurrent ab-

dominal pain. It is necessary to have excluded any secondary form. The renal injury is most often benign and consists of proteinuria and hematuria.⁷ The histopathological manifestation is mainly membranoproliferative or mesangial glomerulonephritis.

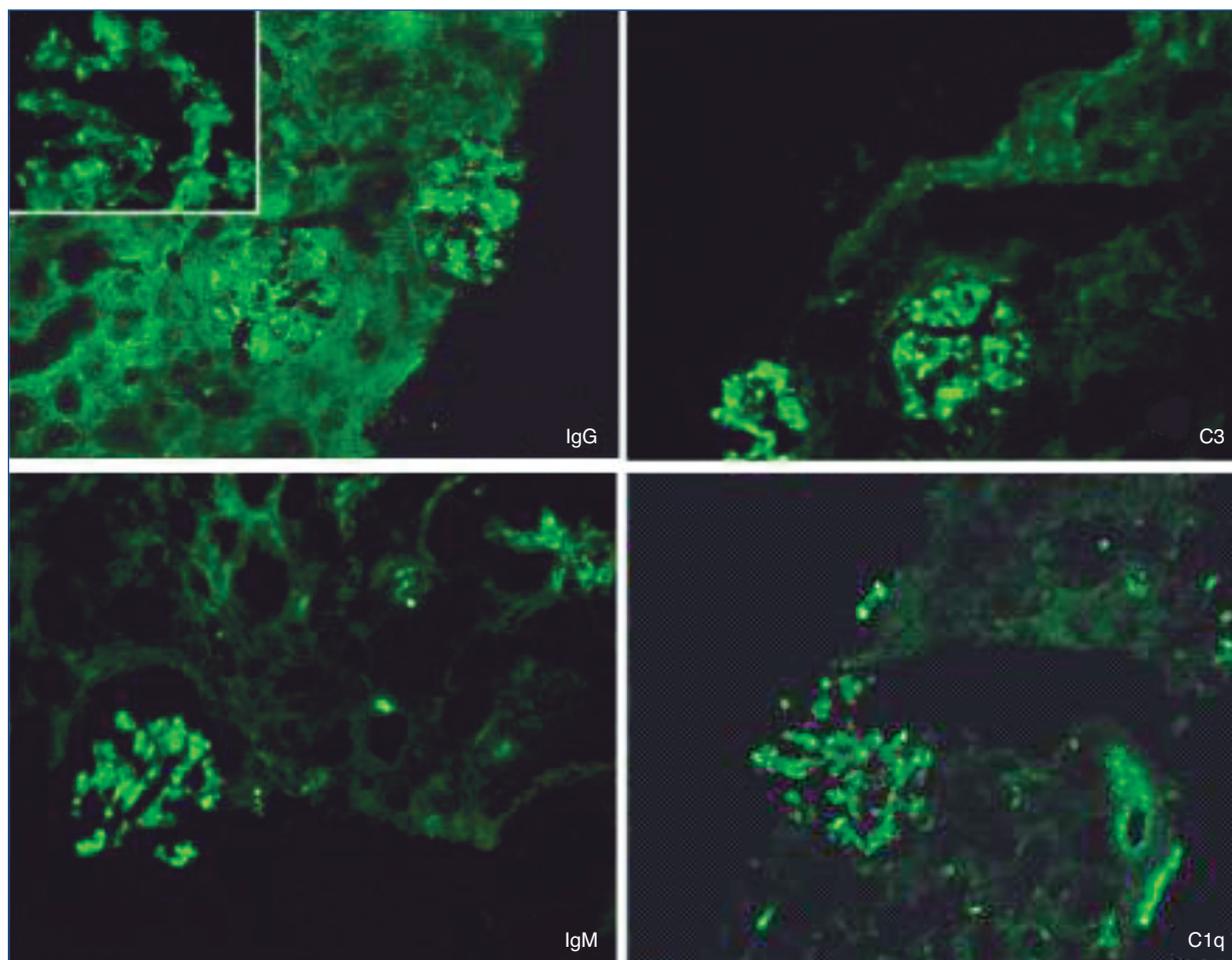


Figure 2. Irregularly granular capillary loop and mesangial staining. Lumpy bumpy (granular) for C3 (++) , IgG (++) , IgM (++) and complement C1q (+). Pattern is mesangial and subendothelial. C3 with mesangial ring on IF.

Renal involvement affects between 20% to 50% of patients.⁸ One of the hypotheses of the pathogenesis of HUVS is the consumption of C1q by a circulating antibody, this could trigger an activation of the classic pathway of complement and be associated with membranoproliferative glomerulonephritis.⁹

To our knowledge, the association of HUVS and AAV has been reported, but in our case a false positive it's the main option since it does not meet criteria for entities that include AAV.¹⁰ Nevertheless, there is no evidence that shows if the elevation of ANCA is related to HUVS. Polyadenopathy has been rarely described in some publications and secondary cause must be the first option. Lymph node biopsy should always be practiced to search for an underlying hematological cause; at our case, the absence of histological criteria has made it possible to assert the reactive character of its adenopathies to hypocomplementemic vasculitis.¹¹ The presence of angioedema at the diagnosis is found in less than 5% of cases.¹²

There is no consensus on the appropriate treatment of HUVS. Corticosteroid therapy is reportedly effective in many cases of

HUVS. In several cases in adults have progressed to end-stage renal disease, for this reason other immunosuppressive agents, especially cyclophosphamide, is necessary for some serious or recurrent cases.^{13,14}

In contrast, complete remission was achieved by steroid monotherapy in the present case. The favorable outcome in our case might be explained by the early initiation of treatment at the acute stage of the disease.

In conclusion, we describe a rare case of idiopathic HUV with polyadenopathies and renal involvement. The evolution has been favorable under corticosteroids. HUV is a rare disease, and the further accumulation of cases is necessary to understand the pathogenesis and best treatment options for this entity.

Disclosure statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

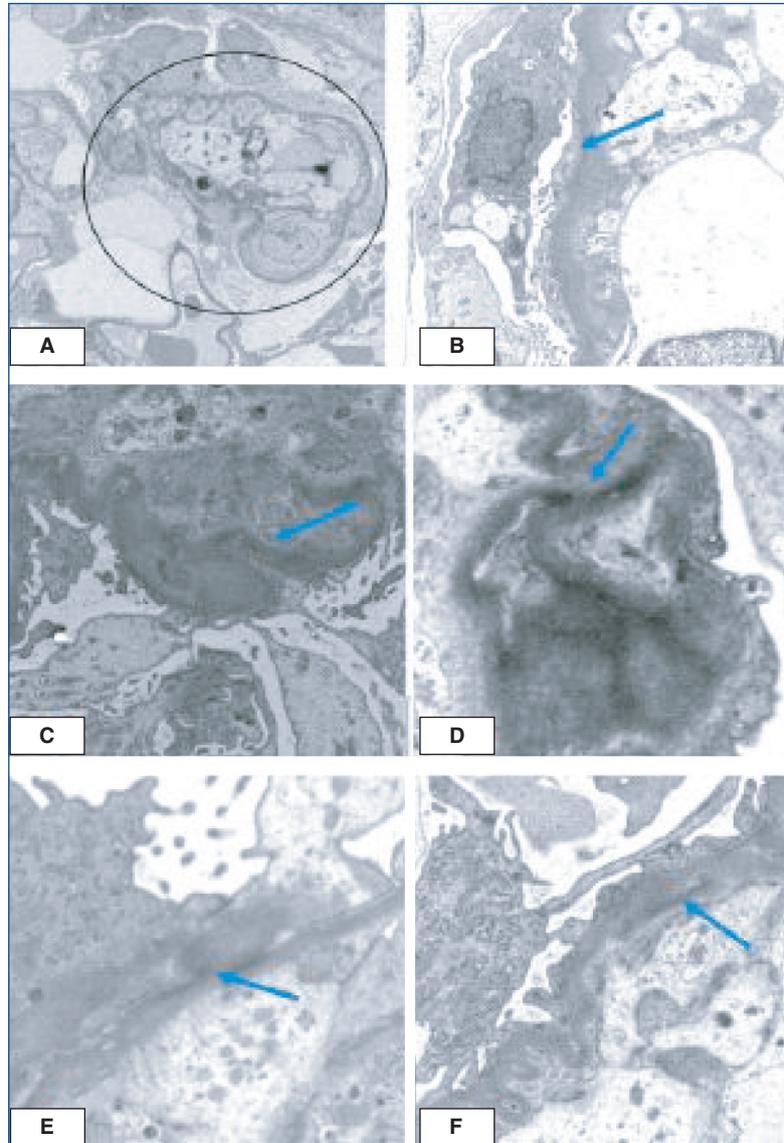


Figure 3. A-F). The location of electron-dense deposits (immune): subendothelial, subepithelial deposits and mesangial interposition associated with basement membrane. Subendothelial and mesangial electron dense deposits, increased mesangial matrix, mesangialization of capillary loops and foot process fusion. B) Diffuse thinning of glomerular basement membranes. The blue arrow indicates an area of the podocyte fusion. EM, original magnification, $\times 8000$ Splitting and reduplication of basement membrane. C) Large subendothelial electron dense deposit along glomerular basement membrane. D) Mesangial electron-dense deposits EM, original magnification, $\times 6000$. F) Subendothelial deposits in membranoproliferative GN indicated with the blue arrow. Notice also a capillary segment with double contour. EM original magnification, $\times 6000$.

REFERENCES

1. McDuffie FC, Sams WM Jr, Maldonado JE, Andreini PH, Conn DL, Samayoa EA. Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. Possible immune complex syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1973;48:340-8.
2. Huston DP, Bressler RB. Urticaria and angioedema. *Med Clin North Am.* 1992;76:805-40.
3. Zeiss CR, Burch FX, Marder RJ, Furey NL, Schmid FR, Gewurz H. A hypocomplementemic vasculitic urticarial syndrome. Report of four new cases and definition of the disease. *Am J Med.* 1980;68: 867-75.
4. Chen HJ, Bloch KJ. Hypocomplementemic urticarial vasculitis, jacoud's arthropathy, valvular heart disease, and reversible tracheal stenosis: a surfeit of syndromes. *J Rheumatol.* 2001;28:383-6.
5. Davis MD, Brewer JD. Urticarial vasculitis and hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004;24:183-213.

6. Wisnieski JJ. Urticarial vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:24-31.
7. Schwartz HR, McDuffie FC, Black LF, Schroeter AL, Conn DL. Hypocomplementemic urticarial vasculitis: association with chronic obstructive pulmonary disease. *Mayo Clin Proc*. 1982;57:231-8.
8. Jachiet M, Flageul B, Deroux A, Le Quellec A, Maurier F, Cordoliani F, et al; French Vasculitis Study Group. The clinical spectrum and therapeutic management of hypocomplementemic urticarial vasculitis: data from a French nationwide study of fifty-seven patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:527-34.
9. Wisnieski JJ, Jones SM. IgG autoantibody to the collagen-like region of C1q in hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome, systemic lupus erythematosus, and 6 other musculoskeletal or rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 1992;19:884-8.
10. Tanaka M, Moniwa N, Mita T, Tobisawa T, Matsumoto T, Mochizuki A, et al. A Case of Crescentic Glomerulonephritis Complicated with Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis Syndrome and ANCA-Associated Vasculitis. *Case Rep Nephrol Dial*. 2017;7:144-53.
11. Sheffer AL, Austen KF, Rosen FS, Fearon DT. Acquired deficiency of the inhibitor of the first component of complement: Report of five additional cases with commentary on the syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 1985;75:640-6.
12. Wisnieski JJ, Baer AN, Christensen J, Cupps TR, Flagg DN, Jones JV, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. Clinical and serologic findings in 18 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1995;74:24-41.
13. Jara LJ, Navarro C, Medina G, Vera-Lastra O, Saavedra MA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheumatol Rep*. 2009;11:410-5.
14. Sanchez NP, Winkelmann RK, Schroeter AL, Dicken CH. The clinical and histopathologic spectrums of urticarial vasculitis: study of forty cases. *Am Acad Dermatol*. 1982;7:599;-605.

CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

Presentación de la sección

Estimados amigos:

A todos nos resulta familiar asumir que una de las partes más complejas de nuestra actividad asistencial diaria es la necesidad continua de tomar decisiones. Basados en la información que obtenemos de una correcta historia clínica y con la ayuda de un amplio espectro de pruebas complementarias, reducimos la incertidumbre que nos permitirá establecer un diagnóstico y finalmente decidir el tratamiento más adecuado en cada caso. Como parte del aprendizaje de este proceso, las sesiones clínicas constituyen la herramienta más útil para adquirir la confianza necesaria y establecer los criterios de decisión correctos. Para ello, en la práctica de la nefrología, combinamos de manera rutinaria y con alto grado de exigencia una serie de disciplinas que podríamos reducir a cinco: información clínica, inmunología, epidemiología, patología y genética. Llegados a esta situación, parece justo aceptar que el estudio histopatológico del tejido renal (nefropatología) es la que nos resulta más próxima. Nada más habitual para nosotros que sentarnos con el patólogo y valorar los hallazgos de la biopsia, al mismo tiempo que le comentamos los datos clínicos y analíticos más relevantes, y llegar al diagnóstico. Sin duda es en esta

discusión en la que se obtienen las claves, ya sea para establecer un tratamiento o para modificar la estrategia planteada.

Desde hace años, en la S.E.N. hemos apostado por el papel del trabajo en equipo con los patólogos. Así, desde la creación del Club de Nefropatología, junto a la posterior incorporación de GLOSEN, se ha consolidado un foro de debate clinicopatológico que ya es un referente en la nefrología, como fórmula de aprendizaje y como ámbito de generación de conocimiento.

Con estos principios, el comité editorial de NEFROLOGÍA ha creído necesario reincorporar el área de la nefropatología como parte regular del contenido de NEFROPLUS. Creemos que de esta manera se favorecerán los objetivos de docencia y divulgación de esta importante área de nuestra especialidad.

Esperamos cumplir las expectativas y agradecemos vuestra colaboración.

Un fuerte abrazo

Dr. Manuel Macía, en representación
de los coordinadores del GLOSEN

Cuando el sedimento ayuda a la genética. Un caso de déficit de adenina-fosforribosiltransferasa

Clara M. Cases Corona¹, M. Carmen Guerrero Márquez², Juan Manuel Acedo Sanz³,
Beatriz Sánchez Álamo¹, Patricia Domínguez Torres¹, Javier Villacorta Pérez¹,
Gema M. Fernández Juárez¹

¹ Unidad de Nefrología. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

² Unidad de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

³ Unidad de Laboratorio. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

NefroPlus 2019;11(1):95-100

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Se presenta el caso de un varón de 39 años, natural de República Dominicana, con episodios de nefrolitiasis en la infancia como únicos antecedentes de interés, que debuta con un cuadro de insuficiencia renal grave (enfermedad renal crónica estadio 5) y microhematuria. En la biopsia renal se observa una nefritis tubulointersticial crónica con presencia de cristales de color marrón-rojizo en el compartimiento tubulointersticial. Estos cristales también se identificaron en el sedimento de orina. El estudio morfológico de los cristales fue compatible con cristales de hidrox adenina y los niveles en orina de adenina y 2,8-dihidroxiadenina mediante cromatografía líquida de alta resolución estuvieron elevados. Con el diagnóstico de déficit de adenina-fosforribosiltransferasa, se inicia tratamiento con febuxostat (inhibidor de la xantina oxidasa) con nula mejoría de la función renal. El paciente inició diálisis en los días siguientes al diagnóstico.

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Nefropatías hereditarias. Cristales renales. Litiasis renal.

INTRODUCCIÓN

El daño tubulointersticial crónico es una forma frecuente de enfermedad renal crónica (ERC); sin embargo, en la mayoría de los casos, la biopsia renal no ayuda a establecer el diagnóstico etiológico del patógeno que ha inducido el daño. Una de las excepciones es el daño provocado por cristales, cuyas características permiten en muchos casos determinar la naturaleza química de este. La deficiencia de adenina-fosforribosiltransferasa (APTR) es una entidad rara, que favorece el acúmulo de 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA), una sustancia poco soluble, que se elimina a través del riñón y que termina depositándose en el intersticio renal, dañándolo e induciendo ERC. Otras veces, su

cristalización ocurre dentro del túbulo y produce litiasis renal, que característicamente es radiolúcida. Su detección, cuando es precoz, permite iniciar el tratamiento adecuado y evitar la progresión de la enfermedad renal¹.

Se presenta el caso de un varón joven, con insuficiencia renal grave y presencia de nefritis tubulointersticial crónica y cristales en la biopsia renal.

CASO CLÍNICO

Varón de 39 años, natural de República Dominicana, como antecedentes personales destacan episodios de cólicos renoureterales expulsivos durante la infancia, no estudiados. El paciente desconoce antecedentes familiares de litiasis renal o insuficiencia renal.

Acudió al Servicio de Urgencias de nuestro centro por un cuadro de 1 mes de evolución de astenia, hiporexia con pérdida de 8 kg de peso, náuseas y vómitos. Presentaba nicturia desde al menos 1 año antes del inicio de los síntomas. Negó episodios de hematuria macroscópica y no ha presentado cólicos renales desde la infancia. Como otros datos de interés, el paciente era to-

Correspondencia: Clara M. Cases Corona

Unidad de Nefrología.

Hospital Universitario Fundación Alcorcón.

Budapest, 1. 28922 Alcorcón, Madrid

cmcases@fhalcorcon.es

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

mador crónico de AINE (antiinflamatorios no esteroideos) por cefalea crónica.

- En una analítica rutinaria realizada 2 años antes presentó una creatinina de 1,28 mg/dl, cociente microalbuminuria/creatinina en micción espontánea de 76 mg/g y sedimento normal.
- En la exploración física destacó obesidad, con un IMC (índice de masa corporal) de 38,37 kg/m², sin otros hallazgos significativos. Normotenso, sin lesiones cutáneas ni datos de sobrecarga.
- En la analítica inicial destacaba una creatinina de 10,72 mg/dl, con urea de 250 mg/dl, ácido úrico de 9,8 mg/dl y sin alteraciones iónicas. Presentaba alteración del metabolismo óseo mineral con una PTH-K/DOQI de 366,17 pg/ml, calcemia de 8,6 mg/dl y fosforemia de 6,7 mg/dl.
- En el análisis de orina presentaba hipostenuria (densidad 1.007). En el sedimento se observaban cristales, que inicialmente se interpretaron como de oxalato cálcico, y microhematuria (1-5 eritrocitos por campo).
- Se realizó una ecografía abdominal que mostró riñones de tamaño ligeramente disminuido, aunque simétricos, con moderada hiperecogenicidad medular y adelgazamiento de la cortical. No se observaron sombras acústicas ni datos de uropatía obstructiva. El resto, sin hallazgos significativos.

Dado que se trataba de un paciente con un deterioro de la función renal rápidamente progresiva, con microhematuria en el sedimento de orina, se decidió realizar estudio inmunológico completo, que incluyó: IgM, IgA, IgG, C3, C4, proteinograma, ANA (anticuerpos antinucleares), ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos), crioglobulinas, anticuerpos anti-SS-A, anticuerpos anti-SS-B, que resultó negativo. Ante la ausencia de diagnóstico se llevó a cabo una biopsia renal con extracción de 2 cilindros, sobre los que se realizaron estudios de microscopía óptica, inmunofluorescencia y microscopía electrónica.

El material seleccionado para estudio histológico contenía 7 glomérulos, 4 de los cuales presentaban esclerosis global del penacho. Las alteraciones más relevantes se observaron a nivel del compartimiento tubulointersticial, con la presencia de abundantes depósitos de cristales intratubulares e intracelulares con morfología aciculada, que se disponían de forma aislada o formando grandes agregados. Los cristales mostraron una coloración marrón-rojiza con técnicas de hematoxilina-eosina, algunos eran azulados con tricrómico de Masson y negros con técnicas de plata. Asimismo, mostraban birrefringencia con luz polarizada. En las figuras 1 y 2 se muestran estos cristales.

En el intersticio se observaban áreas de edema y de fibrosis, ocupadas por un intenso infiltrado inflamatorio mixto con presencia de linfocitos, histiocitos, células plasmáticas, neutrófilos y células gigantes multinucleadas. Los eosinófilos eran escasos. Se observaron marcada atrofia tubular parcheada y signos de tubulitis.

Los glomérulos no esclerosados mostraban un patrón glomerular conservado con aumento focal y segmentario de la matriz y

la celularidad mesangial, lesiones de esclerosis focal y segmentaria o sinequias a la cápsula de Bowman. De forma ocasional se observaba algún neutrófilo intracapilar. Las cápsulas de Bowman mostraban engrosamiento con reduplicación o fibrosis concéntrica. Algunos vasos estaban engrosados.

Por técnicas de inmunofluorescencia no se observó positividad para ningún anticuerpo.

Se estudiaron 2 glomérulos mediante microscopía electrónica, que mostraron membranas basales de grosor levemente au-

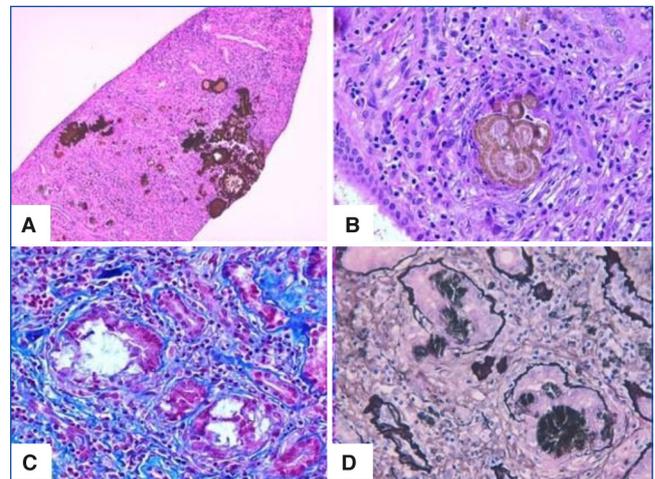


Figura 1. Cristales en tejido renal con distintas técnicas.
 A) Hematoxilina-eosina. Cristales de 2,8-dihidroxiadenina (2,8-DHA) en luces tubulares, citoplasma celular epitelial e intersticio, de coloración rojiza-marronácea (20x). B) Hematoxilina-eosina. Cristales intratubulares con patrón radial y anular (40x). C) Tricrómico de Masson. Cristales de 2,8-DHA de aspecto azul claro. D) Plata metenamina. Cristales de 2,8-DHA teñidos de coloración negruzca (40x).

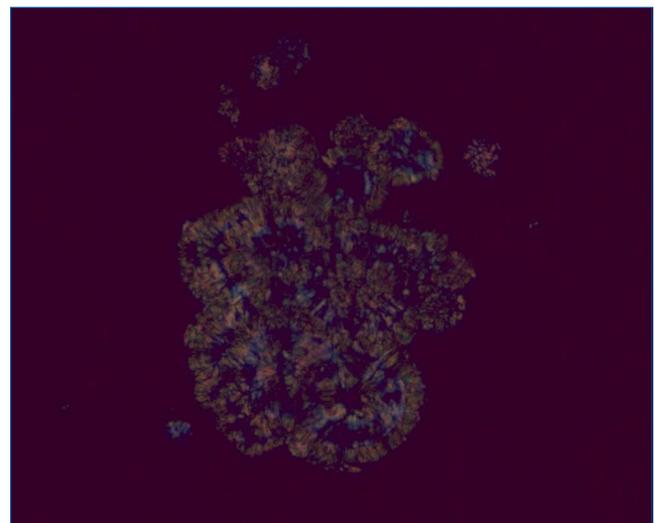


Figura 2. Tejido renal. Birrefringencia de los cristales de 2,8-DHA con el microscopio de luz polarizada.

mentado, con algunas áreas rarefactas en la lámina densa. Los podocitos y las células endoteliales no presentaban alteraciones. No se observaron depósitos a nivel parietal ni mesangial. Tampoco presentaban inclusiones ni depósitos en las células tubulares.

Se solicitó estudio de orina de 24 h, que no mostró alteraciones metabólicas favorecedoras de la formación de litiasis excepto hipocitraturia (proteinuria, 0,36 g/24 h; calcio, 24 mg/24 h; fosfato, 259,2 mg/24 h, ácido úrico, 0,2 g/24 h; ácido oxálico, 13,7 mg/24 h; ácido cítrico, < 46 mg/24 h). Se decidió estudiar los cristales previamente observados en la orina, que resultaron ser cristales de hidroxifenilacetato.

Como se observa en la figura 3, se trataba de cristales de forma esférica y radiales, de distinto tamaño y de color rojo-parduzco. Se realizó el estudio con luz polarizada, que presentó birrefringencia y morfología en cruz de Malta. Ante la sospecha de déficit de APTR, se solicitó la excreción urinaria de adenina y 2,8-DHA mediante cromatografía líquida de alta resolución, que resultaron estar elevadas, lo que es compatible con la sospecha clínica. También se solicitó el estudio de las mutaciones del gen *APTR*, que actualmente está pendiente.

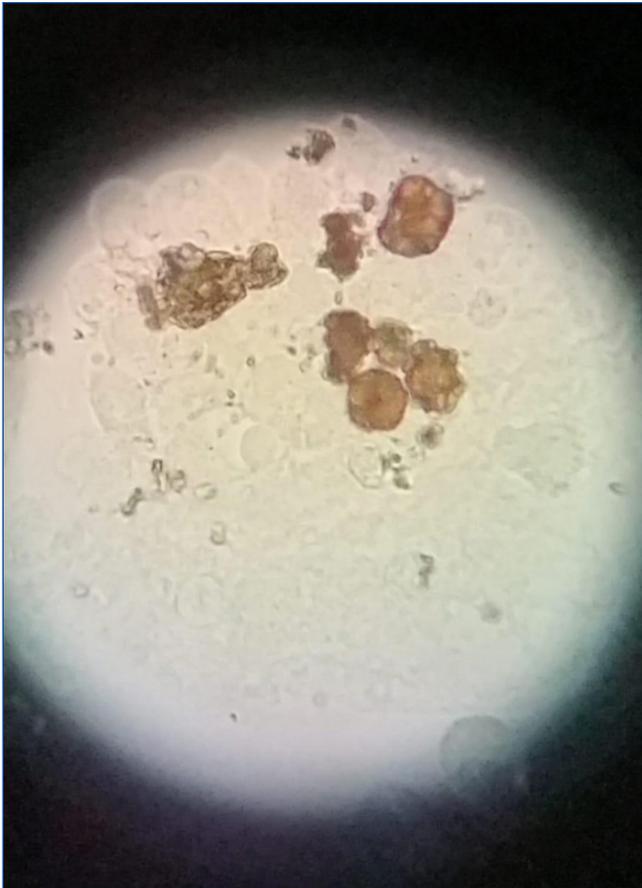


Figura 3. Orina. Presencia de cristales de forma esférica y radiales, de distinto tamaño y de color rojo-parduzco, compatible con cristales de 2,8-DHA.

Ante estos hallazgos, el moderado perfil de riesgo cardiovascular de nuestro paciente y de acuerdo con las evidencias sobre el tratamiento de esta patología, se decide iniciar tratamiento oral con febuxostat. Como era esperable por la grave cronicidad observada en la biopsia renal, el paciente no experimentó ninguna mejoría clínica e inició, durante el ingreso, programa de hemodiálisis crónica a través de catéter tunelizado yugular derecho. Por el mismo motivo no se planteó tratamiento esteroideo. Se mantuvo el tratamiento con febuxostat para evitar nuevos episodios de litiasis renal y como preparación ante el trasplante renal. Adicionalmente, se diagnosticó, por alteración de la glucemia basal, de diabetes mellitus tipo 2.

Actualmente continúa dependiente de diálisis y se ha iniciado el estudio para un posible trasplante renal.

DISCUSIÓN

El déficit de APTR es una causa rara de nefrolitiasis que, secundariamente, puede producir fallo renal grave. Este enzima participa en el metabolismo de las purinas y ayuda a la transformación de adenina en adenosina monofosfato. Su déficit conlleva la acumulación de adenina, que se es metabolizada a 2,8-DHA por la xantina oxidasa, y secundariamente forma cristales insolubles en la orina, causa fundamental de la patología.

Su patrón de herencia es autosómico recesivo, y el gen afectado está situado en el cromosoma 16q24. Se han descrito más de 40 mutaciones patógenas, con cierta agregación geográfica: la mayor parte de los casos se ha localizado en Francia, Islandia y Japón, y los casos reportados en otros países son excepcionales^{2,3}.

De forma general, las alteraciones genéticas producen un déficit completo del enzima; sin embargo, se han descrito pacientes que tienen disminuida sustancialmente la cantidad del enzima, pero sin estar completamente ausente (mantienen aproximadamente un 10-20% de actividad). No está bien definido si esta diferencia cuantitativa supone diferencias en la intensidad clínica de la enfermedad. Este déficit parcial se ha descrito exclusivamente en las cohortes japonesas⁴.

Se trata de una enfermedad que se considera rara, aunque se desconoce su prevalencia exacta. Se ha estimado que puede estar entre 1/27.000 en población japonesa y 1/100.000 en población caucásica⁵. Estudios genéticos poblacionales han estimado que la frecuencia de heterocigotos es del 0,4 al 1,2% en población sana, por lo que la posibilidad de homocigotos debería estar en 1 caso entre 3.000 y 6.000 habitantes, por lo que posiblemente se trate de una enfermedad infradiagnosticada. En la tabla 1 se han resumido las características clínicas y evolutivas de las escasas series de pacientes publicadas hasta ahora.

En pacientes homocigotos, los síntomas presentan un amplio espectro de gravedad, desde nefrolitiasis de repetición hasta ERC con necesidad de terapia renal sustitutiva, como en el caso de nuestro paciente. Los pacientes heterocigotos no suelen pre-

Tabla 1. Comparación de las características clínicas, diagnósticas y evolutivas de las 3 series con mayor número de casos

Estudio	n	Casos hereditarios	Edad al diagnóstico (años)	Forma de presentación (%)	Diagnóstico (n)	Tratamiento (n)	Dosis	Seguimiento (años)	ERC durante el seguimiento (%)	Evolución tras tratamiento
Bollée et al (2010)²	53 diagnósticos, 40 con datos	43 diagnósticos, 33 con datos	36,3	90 nefrolitiasis 2,5 FRA 32,5 ERC (15 Tx-ERCT) 5 asintomáticos	31 análisis litiasis 15 cristaluria 6 biopsia renal (53 estudio genético)	35 alopurinol	300 mg	6	5 ERCT 5 Tx	5% Tx sin recurrencia 5% ERCT, a pesar del alopurinol Resto estable
Runolfsdottir et al (2016)⁷	53	42	37	55 nefrolitiasis 30 FRA 38 ERC (20,75 CKD 5, de los cuales 15 TRS) 9 asintomáticos	8 análisis litiasis 34 cristaluria 2 biopsia renal 2 autopsia	52 alopurinol (7 pacientes cambiaron a febuxostat por EA)	Adultos: 100 mg (n = 7), 150 mg (n = 3), 200 mg (n = 21), 300 mg (n = 7) Niños: 8 mg/kg	10,3	26,4 ERCT (22,6 TRS)	3 pacientes presentaron mejoría temporal de función renal 2 desarrollaron CKD 3-5, a pesar del tratamiento
Edvardson et al (2001)³	23	16	37	65 nefrolitiasis 17,4 FRA 17,4 ERC (0,09 ERC avanzada) 22 asintomáticos	22 cristaluria 2 biopsia renal 8 análisis litiasis (6 error) (22 estudio genético)	22 alopurinol	5-10 mg/ kg/día	-	-	87,5% pacientes con deterioro función renal, mejoría función renal

EA: efectos adversos; ERC: enfermedad renal crónica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; FRA: fracaso renal agudo; TRS: terapia renal sustitutiva; Tx: trasplante renal.

sentar síntomas, incluso puede resultar complicado encontrar cristales de 2,8-DHA en su orina. De forma general, no se ha descrito la presencia extrarrenal de estos cristales; sin embargo, en 1986 en Bélgica se describieron 2 casos de distrofia corneal, que los autores atribuyeron a cristales de 2,8-DHA, sin que este dato pudiera ser confirmado histológicamente⁶.

La edad del inicio oscila entre 0,5 y 78 años, con una mediana de 36,3 años². Las series francesa e islandesa coinciden en que, en el momento del diagnóstico, el 35% de los pacientes presentaba disminución del FG_e (filtrado glomerular estimado), y el 15% estaba en situación de ERC estadio 5. En algunos casos, el diagnóstico se hizo tras la recidiva de la enfermedad en el trasplante renal. Estos 2 estudios divergen en que, en el estudio francés, el 90% de los pacientes había tenido algún episodio de litiasis renal previa, mientras que en la serie islandesa este porcentaje fue del 55%⁷. Probablemente, al ser estudios retrospectivos, la heterogeneidad en la recogida explica estas diferencias.

La presentación como daño renal rápidamente progresivo, como en nuestro caso, se había descrito previamente en el 30% de los casos. A diferencia de la saturación sostenida en el intersticio que ocurre en las formas de progresión crónica, en los casos de presentación aguda el desencadenante suele ser la formación paroxística de cristales intratubulares, posiblemente propiciados por episodios de deshidratación aguda, y cuya fa-

gocitosis induce una reacción inflamatoria aguda mediada por el NLRP3 inflamosoma y con la IL-1. Histológicamente, esta inflamación se manifiesta por la presencia de infiltrado inflamatorio tubulointerstitial que rodea al cristal⁶.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con otras enfermedades que producen nefrolitiasis o cristalización tisular. En el caso de que la forma de presentación sea una nefrolitiasis, el principal diagnóstico diferencial, por su característica de radioluminiscencia, sería con la litiasis de ácido úrico, cistina, xantina o algunos fármacos. En caso de que existan antecedentes familiares, la hiperoxaluria primaria por déficit de la alanina glicoxilato aminotransferasa, la cistinuria y, en menor medida, la hipercalcemia deberían ser la primera sospecha, sin embargo, hay que considerar que, como ocurrió en nuestro caso, en las enfermedades con herencia autosómica recesiva, con penetrancia clínica variable, los antecedentes familiares no siempre están presentes. Cuando el diagnóstico ocurre tras el hallazgo de nefropatía por cristales, el diagnóstico diferencial debería incluir la cristalización de úrico, fármacos, fosfato y oxaluria secundaria. En la tabla 2 se indican las causas hereditarias y no hereditarias más frecuentes de nefrolitiasis y nefropatía por cristales^{1,8}.

La sospecha diagnóstica, como ocurrió en nuestro paciente, comienza a partir de la detección en el tejido renal, con el microscopio de luz polarizada, y en la orina, de cristales de 2,8-DHA.

Tabla 2. Causas hereditarias y no hereditarias más frecuentes de nefrolitiasis y nefropatía por cristales

	Hereditarias	No hereditarias
Nefrolitiasis	Hipouricemia renal familiar	Malabsorción
	Enfermedad de Dent	Dieta
	Cistinosis	Fármacos
	Déficit de adenina-fosforribosiltransferasa	Relacionadas con infecciones urinarias
	Hipomagnesemia familiar con hipercalciuria y nefrocalcinosis	Síndrome hiperuricosúrico
	Síndrome de Bartter	
	Xantinuria hereditaria	
Cristales	Hiperoxaluria primaria	Inducidos por la dieta
	Déficit de adenina-fosforribosiltransferasa	Farmacológicas
	Cistinosis	Malabsorción
	Formas genéticas de acidosis tubulares	Rabdomiólisis
	Formas genéticas de hiperuricosuria	Cadenas ligeras
	Síndrome de Dent	Gota
	Síndrome de Lowe	Crioglobulinemias

La ausencia de actividad del enzima en glóbulos rojos lisados y la determinación de elevada cantidad de esta sustancia en orina ayudan a confirmar el diagnóstico. El diagnóstico definitivo viene dado por el hallazgo de alguna mutación en el gen que codifica el enzima.

El alopurinol y el febuxostat son la base del tratamiento de esta patología, dada su capacidad para bloquear la xantina oxidasa. En un estudio, Edvardsson et al evaluaron la eficacia del tratamiento con alopurinol, a dosis de 400 mg/día durante 14 días, sobre la reducción en la excreción urinaria en 24 h de 2,8-DHA en 8 pacientes. Tras un período de lavado de 7 días, todos los participantes recibieron febuxostat 80 mg durante 14 días. El estudio mostró que el tratamiento con febuxostat consiguió una mayor reducción de la excreción de 2,8-DHA. También se observó una mayor reducción en los niveles de ácido úrico plasmático⁹. En otro estudio observacional retrospectivo, se evaluó el uso de alopurinol a dosis de 200 a 300 mg/día en 22 adultos y en 11 niños utilizando una dosis de 9-10 mg/kg/día. Se observó un descenso marcado en el número de cristales (67 ± 8 frente a $1.117 \pm 384/\mu\text{l}$; $p < 0,001$) y la desaparición de la cristaluria en el 60,9% de las muestras².

Se han descrito casos de recurrencia de esta patología tras el trasplante renal. En estos pacientes pueden detectarse los cristales de 2,8-DHA en la orina a los pocos días del trasplante, lo que puede llevar, a corto plazo, a la disfunción del injerto. En el estudio realizado por Zaidan et al en 9 pacientes trasplantados renales que no habían sido previamente diagnosticados, la media del diagnóstico fue de 5 semanas desde la cirugía, con un rango entre 1,5 y 312 semanas. La forma de presentación fue retraso en la función del injerto en 2 pacientes, disfunción aguda del injerto en un paciente y deterioro agudo sobre daño crónico en 5 pacientes. Tras el tratamiento con alopurinol (dosis

inicial entre 100 y 300 mg/día, que en 4 pacientes se aumentó hasta 400 mg/día) o febuxostat (80 mg/día; $n = 1$), la función del injerto mejoró en 7 pacientes, se mantuvo estable en un caso y empeoró en otro. Tras el seguimiento (seguimiento medio de 24 meses), 2 pacientes volvieron a hemodiálisis por recurrencia de la enfermedad, otros 2 mantuvieron una adecuada función del injerto y 5 presentaron disfunción crónica del injerto, con un FG medio de $31 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ¹⁰.

El reconocimiento de la enfermedad previo al trasplante es fundamental, puesto que el tratamiento profiláctico con alopurinol o febuxostat ha demostrado que evita la recaída de la enfermedad¹¹.

CONCLUSIÓN

La deficiencia de APTR es una enfermedad genética poco frecuente, que afecta casi exclusivamente al riñón. Sus formas de presentación son la litiasis renal recidivante de aparición precoz y la nefritis intersticial crónica por cristalización tisular de 2,8-DHA. En ambos casos, el estudio cuidadoso del sedimento de la orina y el hallazgo de cristales característicos deberían ayudar a sospechar esta entidad. Su reconocimiento precoz es crucial para instaurar tratamiento con fármacos inhibidores de la xantina oxidasa (alopurinol-febuxostat), que limitan la progresión de la enfermedad y evitan la recaída tras el trasplante en caso de que el diagnóstico haya sido tardío.

Conflicto de intereses

Los Dres. Clara Maria Cases Corona ,M.^ª Carmen Guerrero Márquez, Juan Manuel Acedo Sanz, Beatriz Sánchez Álamo, Patricia Domínguez Torres, Javier Villacorta Pérez y Gema M.^ª Fernández Juárez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mulay SR, Anders H-J. Crystal nephropathies: mechanisms of crystal-induced kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13:226-40.
- Bollée G, Dollinger C, Boutaud L, Guillemot D, Bensman A, Harambat J, et al. Phenotype and genotype characterization of adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:679-88.
- Edvardsson V, Palsson R, Olafsson I, Hjaltadottir G, Laxdal T. Clinical features and genotype of adenine phosphoribosyltransferase deficiency in iceland. *Am J Kidney Dis*. 2001;38:473-80.
- Kamatani N, Terai C, Kuroshima S, Nishioka K, Mikanagi K. Genetic and clinical studies on 19 families with adenine phosphoribosyltransferase deficiencies. *Hum Genet*. 1987;75:163-8.
- George SA, Al-Rushaidan S, Francis I, Soonowala D, Nampoory MRN. 2,8- Dihydroxyadenine Nephropathy Identified as Cause of End-Stage Renal Disease After Renal Transplant. *Exp Clin Transplant*. 2017;15:574-7.
- Neetens A, Van Acker KJ, Marien N. Corneal dystrophy and total adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency. *Bull Soc Belge Ophthalmol*. 1986;213:93-7.
- Runolfssdottir HL, Palsson R, Agustsdottir IM, Indridason OS, Edvardsson VO. Kidney Disease in Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:431-8.
- Mulay SR, Shi C, Ma X, Anders HJ. Novel Insights into Crystal-Induced Kidney Injury. *Kidney Dis (Basel)*. 2018;4:49-57.
- Edvardsson VO, Runolfssdottir HL, Thorsteinsdottir UA, Sch Agustsdottir IM, Oddsdottir GS, Eiriksson F, et al. Comparison of the effect of allopurinol and febuxostat on urinary 2,8-dihydroxyadenine excretion in patients with Adenine phosphoribosyltransferase deficiency (APRTd): A clinical trial. *Eur J Intern Med*. 2018;48:75-9.
- Zaidan M, Palsson R, Merieau E, Cornec-Le Gall E, Garstka A, Maggione U, et al. Recurrent 2,8-dihydroxyadenine nephropathy: a rare but preventable cause of renal allograft failure. *Am J Transplant*. 2014;14:2623-32.
- Nanmoku K, Kurosawa A, Shinzato T, Shimizu T, Kimura T, Yagisawa T. Febuxostat for the Prevention of Recurrent 2,8-dihydroxyadenine Nephropathy due to Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency Following Kidney Transplantation. *Intern Med*. 2017;56:1387-91.

RINCÓN DEL ESTUDIANTE

Presentación de la sección

Con esta sección, el comité editorial de NEFROPLUS quiere fomentar la participación de los estudiantes de medicina en la difusión de la formación continuada en nefrología. Representa, además, una oportunidad para los estudiantes pregrado para avanzar en la metodología para publicar trabajos en revistas científicas, elemento esencial de la faceta docente e investigadora del profesional médico.

Se publicarán tanto trabajos de investigación como casos clínicos o revisiones cortas, siempre que cum-

plan 2 premisas: autoría por parte de estudiantes de medicina y tratar sobre temas relevantes para la formación continuada en la especialidad. Todos los estudiantes interesados en enviar trabajos a la sección "Rincón del estudiante" pueden hacerlo al correo electrónico revistanefrologia@senefro.org, siguiendo las normas editoriales de NEFROPLUS para la sección. El trabajo remitido pasará una evaluación por pares antes de decidir la idoneidad de su publicación.

Nefropatía por poliomavirus BK en pacientes con trasplante renal

Clara Sanz García¹, Pilar Fraile Gómez²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

² Servicio de Nefrología. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca

NefroPlus 2019;11(1):102-109

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Objetivos: Realizar un estudio descriptivo transversal en los pacientes con trasplante renal en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca para analizar las características de la infección por virus BK en nuestro medio.

Material y métodos: Se ha diseñado un estudio descriptivo, observacional y transversal, con 71 pacientes del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Salamanca con enfermedad renal crónica que han recibido un trasplante renal entre octubre de 2015 y diciembre de 2017, con seguimiento hasta abril de 2018. A los pacientes se les determinó de forma sistemática viruria y viremia para BK mensualmente hasta el 6.º mes y a los 9.º, 12.º, 18.º y 24.º meses. Las variables recogidas para analizar su posible relación con la infección fueron: sexo, edad, tipo de donante, uso de timoglobulina en la inducción, rechazo agudo del injerto, diabetes mellitus, infección por citomegalovirus, retraso en la función del injerto, tiempo en diálisis pretrasplante, número de compatibilidades HLA, tiempo de isquemia fría e infección por poliomavirus JC. Se determinaron creatininas mensuales. Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 23. Se han utilizado las pruebas estadísticas de chi cuadrado y la regresión logística binaria para el análisis de las variables categóricas, y la U de Mann Whitney y la prueba de Kruskal-Wallis para el análisis de las variables cuantitativas. Los valores de estas se expresan como media \pm DS (desviación estándar) y se consideró significación estadística si $p < 0,05$.

Resultados: La muestra quedó formada por 71 pacientes, 49 varones y 22 mujeres, con una media de edad de $52,79 \pm 14,10$ años. El 49,3% recibió injerto de donante subóptimo. La prevalencia de viruria por poliomavirus BK fue del 18,3%, la de viremia, del 7% y la de nefropatía BK, del 1,4%. La media de creatinina de los pacientes trasplantados sanos fue $1,53 \pm 1,4$ mg/dl, la de los pacientes con viruria fue de $1,60 \pm 0,6$ mg/dl y la de los pacientes con viremia, de $1,83 \pm 0,9$ mg/dl, y el tiempo transcurrido hasta la aparición de viruria y viremia fue de $4,15 \pm 3,02$ meses y $5,60 \pm 4,27$ meses, respectivamente.

Conclusión: La prevalencia de viruria en nuestro estudio fue similar a la reportada en otros estudios, no así la de viremia y nefropatía por poliomavirus BK. La mayoría de los factores de riesgo descritos en la literatura lo fueron en nuestro estudio de viruria, especialmente el rechazo agudo. La baja prevalencia de viremia y nefropatía por BK en nuestro estudio creemos que es consecuencia del efecto protector del virus JC, con elevada prevalencia en nuestra muestra, de la existencia de un protocolo de *screening* que monitoriza virurias y viremias postrasplante de forma sistemática y de la aplicación de estrategias de tratamiento precoz ante virurias de BK positivas, sin esperar a la aparición de viremias, como se realiza en otros centros.

Palabras clave: Inmunosupresión. Nefropatía por BK. Poliomavirus BK. Trasplante renal.

INTRODUCCIÓN

Los poliomavirus son virus ADN de la familia *Polyomaviridae* que causan enfermedades en humanos. Aproximadamente el

80-90% de la población general adulta presenta anticuerpos frente al poliomavirus BK. La infección primaria se adquiere durante la infancia por vía respiratoria y el virus queda acantonado en las células epiteliales renales. Para producir infección y nefropatía se requieren 2 fenómenos: inmunosupresión (IS) del paciente y daño renal que promueva la replicación celular y viral¹⁻⁸.

En los pacientes con trasplante renal se produce viruria por BK en un 20-60%, viremia en un 10-60% (13%) y nefropatía por BK (NBK) en un 10% de los receptores, que conduce a disfunción del injerto en el 50-70% de estos pacientes. El período de

Correspondencia: Clara Sanz García

Hospital Universitario Central de Asturias.

Avda. Roma, s/n. 33011 Oviedo.

clarasgar@gmail.com

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

mayor prevalencia de enfermedad se sitúa entre los 3 y los 6 meses postrasplante^{2-7,9-14}.

El grado de IS es el factor de riesgo más importante para la replicación por el virus BK y el desarrollo de la enfermedad. Otros factores relacionados con el desarrollo de NBK en trasplantedos renales son: edad avanzada, sexo masculino, raza caucásica, serodiscordancia entre donante y receptor (D+, R-), trasplante renal procedente de cadáver, trauma ureteral, diabetes mellitus (DM), retraso en la función del injerto, tiempo en diálisis pretrasplante, infección por citomegalovirus (CMV), episodios de rechazo agudo y su tratamiento, inmunofenotipo pretrasplante (linfocitos T CD4 bajos, CD8 altos y descenso en el cociente CD4/CD8), incompatibilidad HLA (antígeno mayor de histocompatibilidad) entre el donante y receptor, polimorfismos en la proteína VP1 del virus, reordenamientos en la región no codificante del gen viral y antígenos HLA-C específicos (ausencia de antígeno HLA-C7). La infección por virus JC (virus John Cunningham) parece tener efecto protector^{2-6,8,10,13,15-18}.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes producidas por el virus en inmunodeprimidos son la NBK, la estenosis ureteral y la cistitis hemorrágica^{3-5,19,20}.

En cuanto a las pruebas para el diagnóstico de infección y enfermedad cabe destacar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de ADN en sangre y en orina como pruebas de elección para realizar el *screening* de la enfermedad, puesto que es posible determinar la viruria y la viremia de BK semanas o meses previos a que se produzca el deterioro de la función renal, lo que sugiere que pueden ser una estrategia efectiva para detectar de forma precoz la infección y, por tanto, ayudar a prevenir la enfermedad. La biopsia es la prueba utilizada como diagnóstico definitivo de nefropatía^{2-14,16,18-24}.

Hoy en día, no se dispone de un tratamiento antiviral eficaz, por lo que el abordaje de la nefropatía por virus BK se centra en la disminución de la terapia inmunosupresora^{2-4,6,8,10-14,16,18,19,22}.

Los objetivos principales de este estudio fueron:

1. Recoger los siguientes datos de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 que recibieron un trasplante renal o de páncreas-riñón en nuestro centro hospitalario entre octubre de 2015 y diciembre de 2017:
 - Factores de riesgo de viruria, viremia o NBK.
 - Datos del *screening* mensual de viruria y viremia de BK mediante PCR en sangre y orina hasta el 6.º mes y posteriormente a los 9, 12, 18 y 24.º meses postrasplante.
 - Función renal de los pacientes
2. Realizar un estudio descriptivo, transversal y observacional en estos pacientes para determinar:
 - Prevalencia de infección y NBK en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
 - Posible asociación con los factores de riesgo descritos en la bibliografía.

- Evaluar el efecto que la infección o enfermedad por BK puedan tener sobre la función renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio descriptivo, observacional y transversal. La población de estudio incluyó a los pacientes del Servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca con ERC que recibieron un trasplante renal entre octubre de 2015 y diciembre de 2017, con seguimiento hasta abril de 2018.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con ERC estadio 5 medido por la ecuación del CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) que hayan recibido un trasplante renal o de páncreas-riñón.

Criterios de exclusión

- Receptores de trasplante renal en los que no exista determinación de más de 2 virurias o viremias de BK.
- Embarazo.

Información de los pacientes

- Datos antropométricos: edad, sexo.
- Registro de características basales: raza, tipo de trasplante (riñón procedente de donante vivo, de donante cadáver óptimo, de páncreas-riñón o de donante cadáver subóptimo: edad > 60 años o entre 50-59 años y al menos: hipertensión arterial, DM, creatinina > 1,5 md/dl o muerte por ACV [accidente cerebrovascular] isquémico), tiempo de isquemia fría (TIF), retraso en la función del injerto (necesidad de, al menos, una sesión de hemodiálisis tras el trasplante), tiempo en diálisis pretrasplante, tipo de tratamiento inmunosupresor de inducción empleado (timoglobulina frente a basiliximab), DM y número de incompatibilidades HLA A, B o DR entre el donante y receptor.
- Registro de variables en el seguimiento: aparición o no de infección/enfermedad por CMV, infección por poliomavirus JC, presencia de rechazo agudo en el seguimiento y tratamiento empleado.

Seguimiento y determinaciones analíticas

Las determinaciones analíticas se realizaron a partir de muestras sanguíneas obtenidas de sangre periférica y muestras urinarias en el Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario de Salamanca. El principal parámetro analítico que se utilizó fue la creatinina recogida pretrasplante y posteriormente, mensualmente. Los niveles de inmunosupresores se determinaron en el Servicio de Farmacia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Reacción en cadena de la polimerasa BK

Se llevó cabo en el Servicio de Microbiología de nuestro centro hospitalario, de acuerdo con el protocolo de monitorización

instaurado en el Servicio: determinación mensual en sangre y orina hasta el 6.º mes postrasplante, y posteriormente a los 9, 12, 18 y 24.º meses. Adicionalmente se realizó ante cualquier deterioro de la función renal y tras el tratamiento del rechazo agudo. Se consideró positividad de la PCR en sangre si era > 10.000 copias/ml y en orina > 10.000.000 copias/ml.

Inmunosupresión

La IS primaria consistió en una cuádruple terapia que incluía anticalcineurínico (tacrolimus), micofenolato mofetil/ácido micofenólico, corticoides y anticuerpos monoclonales (basiliximab)/policlonales (timoglobulina). La timoglobulina no se utilizó en todos los casos. El protocolo de reducción de la IS en caso de viremia positiva o nefropatía incluye:

1. Disminución de la IS de mantenimiento con reducción del anticalcineurínico del 25-50% (niveles de tacrólimus de 3-5 ng/ml) y/o micofenolato mofetil/ácido micofenólico (500-1.000 mg/día, 360-720 mg/día) y mantener dosis bajas de esteroides.
2. Considerar la sustitución de tacrolimus por un inhibidor de mTOR (everolimus, con niveles objetivo 6-8 µg/dl), con o sin interrupción del antimetabolito. Si a pesar de estas medidas la viremia persiste transcurridas 4 semanas, se evaluará la función renal:
 - Si se constata deterioro de la función renal, se repetirá la biopsia renal para descartar la presencia de rechazo agudo celular. Ante la presencia de rechazo agudo celular se emplearán como tratamiento inmunosupresor bolos de esteroides e inmunoglobulinas; se evitarán fármacos depletores de linfocitos T.
 - Si la función renal está estable o la biopsia no evidencia datos de rechazo agudo, se considerará el riesgo/beneficio de la terapia adicional con inmunoglobulinas, ciprofloxacino, leflunomida o cidofovir.

Biopsia renal

Se llevó a cabo en todos los pacientes con deterioro de la función renal y viremia positiva. Para establecer el diagnóstico de NBK se precisan los hallazgos histológicos sugestivos.

Análisis estadístico

Se utilizó el programa SPSS versión 23, y se realizaron las siguientes pruebas estadísticas:

Para comparar las variables categóricas se utilizaron las pruebas de chi al cuadrado y de regresión logística binaria.

Para realizar el análisis de la creatinina de los pacientes sanos frente a los que desarrollaron viruria y viremia (variable cuantitativa), se procedió a agrupar a los individuos de la muestra en 4 categorías:

1. Pacientes que solo desarrollaron viruria.
2. Pacientes que desarrollaron viruria + viremia.

3. Pacientes que desarrollaron viruria + viremia + nefropatía.
4. Pacientes sanos.

Se realizaron los 2 análisis requeridos para demostrar la homogeneidad y la homocedasticidad de la muestra:

- Kolmogorov-Smirnov.
- Prueba de Levene de igualdad de varianzas.

La variable creatinina no presentó una distribución normal en la muestra, por tanto, se realizó la prueba estadística no paramétrica de Kruskal-Wallis y posteriormente un análisis por separado en los grupos mediante la U de Mann-Whitney.

Los valores de las variables se expresan como media ± desviación estándar (DS), considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

De todos los trasplantes renales realizados entre octubre de 2015 y diciembre de 2017 en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, se analizaron, de acuerdo a nuestros criterios de inclusión y exclusión, 71 pacientes, el 69% varones y el 31% mujeres, con una edad media de $52,79 \pm 14,10$ años. El 23,9% tenía antecedentes de DM.

La procedencia de los donantes fue la siguiente: donante vivo (16,9%), donante cadáver óptimo (15,5%), donante cadáver subóptimo (49,3%) y páncreas-riñón (15,5%). Se perdió el registro de 2 pacientes, por lo que los porcentajes se expresan sobre un total de 69 pacientes.

El tiempo en diálisis pretrasplante en el 29,6% fue ≥ 24 meses, y en el 70,4%, < 24 meses.

El 71,8% de los receptores compartían < 3 compatibilidades con el donante, frente al 28,2% que compartían ≥ 3 compatibilidades.

Como IS de inducción se empleó timoglobulina en el 19,7 frente al 80,3% que recibió basiliximab.

El 69% de nuestros pacientes tuvieron un TIF > 15 h y el 31%, < 15 h. Durante el seguimiento presentaron retraso en la función del injerto el 28,2%, rechazo agudo el 26,8% (el 13,2% celular y el 5,9% humoral) y el 14,1%/5,6% infección/enfermedad por CMV.

El 40,8% de los pacientes presentaron PCR para el poliovirus JC positiva, frente al 59,2% de los pacientes que fueron negativos. En 3 pacientes se registraron PCR positivas simultáneamente para virus BK y JC.

Respecto a la infección y la enfermedad por poliovirus BK, los resultados fueron los siguientes (fig. 1): el 18,3% presentó viruria positiva (13 pacientes), de los cuales presentaron viremia positiva el 7%. Ante el deterioro de la función renal, se realizó

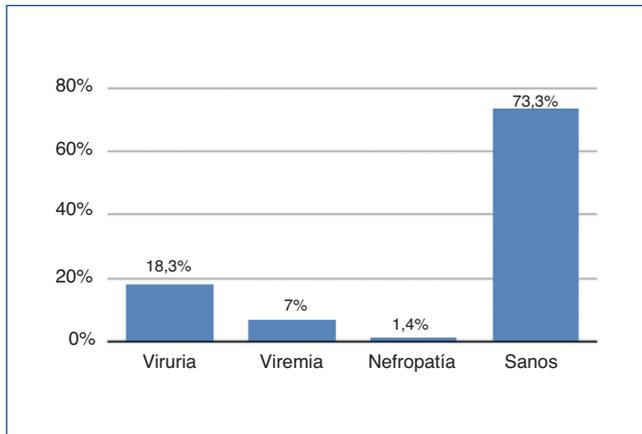


Figura 1. Porcentajes de viruria, viremia y nefropatía en el estudio.

biopsia renal en el 1,4% (1 paciente), que confirmó la sospecha de NBK estadio A. Tras el ajuste de IS sin mejoría se repitió la biopsia, que constató la NBK estadio C. Se instauró tratamiento con inmunoglobulinas y levofloxacino, sin resultado.

Se redujo la IS en 6 pacientes (8,45%) y se realizó conversión a everolimus en 8 pacientes (11,26%). No se registraron episodios de rechazo agudo tras el ajuste de IS.

El tiempo medio transcurrido desde el trasplante hasta la aparición de viruria y viremia fue de $4,15 \pm 3,02$ meses y $5,60 \pm 4,27$ meses, respectivamente.

La media de la creatinina de los pacientes sanos fue de $1,53 \pm 1,4$ mg/dl, de los pacientes con viruria, de $1,60 \pm 0,6$ mg/dl, de los pacientes con viremia, de $1,83 \pm 0,9$ mg/dl y del paciente con nefropatía, de 3,44 mg/dl en el momento del diagnóstico.

Tabla 1. Análisis de la viruria

Variable	p	OR	IC del 95%
Sexo	0,98	1,01	0,275-3,725
Edad	0,095	0,258	0,052-1,269
Tipo donante (cadáver subóptimo)			
Vivo	0,4	0,5	0,100-2,510
Páncreas-riñón	0,754	0,75	0,124-4,542
Cadáver óptimo	0,33	0,444	0,087-2,268
Timoglobulina	0,665	0,697	0,013-3,575
Rechazo agudo injerto	0,089	2,967	0,848-10,387
DM	0,525	1,538	0,407-5,815
CMV (enfermedad)			
Infección	0,71	0,638	0,060-6,786
Ninguna	0,85	0,851	0,157-4,627
Retraso función del injerto	0,818	1,167	0,314-4,328
Tiempo en diálisis pretrasplante	0,917	1,072	0,290-3,959
Compatibilidades HLA	0,653	1,382	0,338-5,653
Tiempo isquemia fría	0,197	0,444	0,130-1,525
Virus JC	0,16	0,369	0,092-1,483
Creatinina	0,231	–	–

CMV: citomegalovirus; DM: diabetes mellitus; HLA: antígeno mayor de histocompatibilidad; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; virus JC: virus John Cunningham.

En el análisis de las variables, tanto categóricas como cuantitativas, con respecto a la viruria (tabla 1), ninguna de ellas demostró tener una relación estadísticamente significativa, pero cabe destacar que ser varón, tener un riñón procedente de donante subóptimo, presentar episodios de rechazo agudo del injerto, ser diabético, la enfermedad por CMV, el retraso en la función del injerto, el tiempo prolongado en diálisis pretrasplante y la incompatibilidad HLA fueron factores de riesgo para el desarrollo de viruria (*odds ratio* [OR] > 1). La infección por virus JC pudo tratarse de un factor protector.

En el análisis por regresión logística que combinó varias variables (tabla 2) se constató una asociación estadísticamente significativa entre el rechazo agudo del injerto y el desarrollo de viruria cuando este se ajustó por la variable edad, con una OR de 4,018 veces más probabilidades de desarrollar viruria en caso de presentar rechazo.

Al analizar la edad ajustada por el resto de variables, exceptuando el rechazo, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, y, en nuestro estudio, la edad avanzada tuvo una relación inversa con el desarrollo de viruria. Para el TIF no se obtuvieron diferencias significativas al eliminar la influencia del resto de variables, aunque también pareció confirmarse la relación inversa en nuestra muestra (tabla 3).

En cuanto al análisis de la viremia no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni cercanas al valor de p en nuestras variables cualitativas, ni tampoco en la creatinina (tabla 4).

En referencia al estudio de la nefropatía por virus BK, dado que en nuestra muestra de 71 pacientes solo 1 desarrolló la enfermedad (1,4%), se consideró inapropiado realizar un análisis estadístico para encontrar diferencias, puesto que el grupo de

pacientes positivos se reduce a 1 unidad y los resultados no se podrían evaluar con el rigor necesario.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se comprobó que la mayoría de los pacientes con trasplante renal fueron varones, lo que concuerda con la mayor prevalencia de ERC descrita en ellos. La mayoría de los donantes de nuestro estudio fueron donantes subóptimos, fruto del perfil actual del potencial donante en España, donde el 61% fallece por ACV.

El tiempo que nuestros pacientes estuvieron en diálisis en la mayoría de las ocasiones fue inferior a 2 años debido al incremento del 30% en el número de trasplantes que se ha producido en España en los últimos 3 años.

En nuestro estudio, los trasplantes tenían en la mayoría de las ocasiones un elevado número de incompatibilidades, lo que, junto a la mayor prevalencia de donantes subóptimos y los TIF prolongados, explica el alto porcentaje de retraso en la función del injerto y, consecuentemente, una tasa de rechazo agudo nada despreciable.

Un elevado porcentaje de pacientes presentaron infección por poliomavirus JC, lo que pudo contribuir, al tratarse de un factor protector, a la baja incidencia de viruria, viremia y NBK de nuestro estudio.

El tiempo medio transcurrido desde el trasplante hasta la aparición de viruria y viremia concuerda con lo descrito hasta ahora en la bibliografía, siendo entre los 3 y los 6 meses el período de mayor prevalencia. Por tanto, debe ser en este período cuando se lleve a cabo una monitorización más estrecha.

Tabla 2. Regresión logística: edad y rechazo agudo para el desarrollo de viruria

Variable	p	OR	IC del 95%
Edad (≥ 60 años/< 60 años)	0,055	0,193	0,036-1,035
Rechazo (sí/no)	0,044	4,018	1,038-15,552

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

Tabla 3. Regresión logística: edad y tiempo de isquemia fría (TIF) para el desarrollo de viruria

Variable	p	OR	IC del 95%
Edad (≥ 60 años/< 60 años)	0,029	0,037	0,002-0,709
TIF (> 15 h/< 15 h)	0,115	0,143	0,013-1,606

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

Tabla 4. Análisis de la viremia

Variable	p	OR	IC del 95%
Sexo	0,58	1,867	0,196-17,74
Edad	0,437	0,41	0,043-3,878
Tipo donante (cadáver subóptimo)			
Vivo	0,75	0,667	0,055-8,086
Páncreas-riñón	0,2244	0,273	0,034-2,214
Cadáver óptimo	0,999	–	–
Timoglobulina	0,987	1,019	0,105-9,902
Rechazo agudo injerto	0,494	1,922	0,295-12,497
DM	0,393	2,267	0,346-14,848
CMV (enfermedad)			
Infección	–	–	–
Ninguna	–	–	–
Retraso función del injerto	0,546	1,778	0,274-11,528
Tiempo en diálisis pretrasplante	0,63	0,575	0,060-5,474
Compatibilidades HLA	0,546	0,563	0,087-3,647
Tiempo isquemia fría	0,169	0,27	0,042-1,743
Virus JC	0,968	0,963	0,151-6,157
Creatinina	0,086	–	–

CMV: citomegalovirus; DM: diabetes mellitus; HLA: antígeno mayor de histocompatibilidad; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; virus JC: virus John Cunningham.

La prevalencia de viruria en nuestra muestra es similar a la de otros estudios, pero se ha constatado una menor prevalencia tanto de viremia como de NBK. Tanto la monitorización periódica como el ajuste de IS de forma precoz, sin esperar a la aparición de viremia, explican esta baja frecuencia. El ajuste de la IS fue el correcto, ya que se constataron bajas frecuencias de viremia y de NBK sin aparición de rechazo agudo en ningún caso. En el único caso registrado de NBK, ninguna de las medidas instauradas fue útil (descenso de IS, conversión a everolimus, quinolonas o Ig). Por tanto, es prioritario establecer medidas precoces, previas al establecimiento de la NBK.

Aunque la creatinina de los pacientes con infección o NBK fue mayor en valores absolutos, este resultado no fue significativo. Creemos que el aumento a lo largo de los años del tamaño muestral permitirá confirmar o no nuestra sospecha de que la

infección por BK puede tener impacto negativo en la función renal y supervivencia del injerto renal a largo plazo.

La mayoría de los factores de riesgo descritos en la literatura de infección por BK lo fueron en nuestro estudio. El hecho de que ni la edad avanzada ni el TIF prolongado fueran en nuestro estudio factores de riesgo de viruria puede explicarse por una mala definición en los criterios que definen estas 2 entidades. La mayoría de nuestros pacientes tuvieron un TIF > 15 h, pero con una gran varianza intramuestral: los pacientes que recibían un injerto de donante vivo tenían TIF en torno a 1 h, mientras que otros pacientes presentaban tiempos muy por encima de las 15 h. Si se tiene en cuenta esto y al analizar los resultados estadísticos, se pensó que el nivel de corte de 15 h establecido para realizar el estudio pudo no ser el adecuado, y que esto explicaría los resultados confusos de esta variable en nuestra muestra. En estudios

sucesivos consideramos que deben redefinirse estas 2 variables, considerando la edad avanzada cuando es superior a 70 años y el TIF prolongado cuando es mayor de 24 h, y confirmar entonces si son factores de riesgo de infección por BK.

El rechazo agudo del injerto sí demostró que se trataba, eliminando la influencia de la edad, de un factor de riesgo con significación estadística de viruria. Dado que el exceso de IS se ha considerado como el principal factor de riesgo de infección por BK, el tratamiento adicional inmunosupresor empleado en los pacientes con rechazo agudo justifica este punto.

En el análisis de la viremia no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los diferentes factores de riesgo analizados, probablemente debido a la baja prevalencia en nuestro estudio, ya discutida previamente. Por este mismo motivo y para no realizar un análisis sesgado, se decidió no analizar los factores de riesgo de la nefropatía. El aumento del tamaño muestral nos permitirá en el futuro llevar a cabo un estudio más riguroso para evaluar este efecto.

CONCLUSIONES

- La prevalencia de viruria en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca es similar a la reportada, no así la viremia y la nefropatía por poliomavirus BK, muy inferior a la descrita.

- En nuestro estudio, la mayoría de los factores de riesgo descritos (sexo masculino, donante subóptimo, rechazo agudo del injerto, DM, enfermedad por CMV, retraso en la función del injerto, tiempo prolongado en diálisis pretrasplante e incompatibilidad HLA) lo fueron de viruria. El rechazo agudo independientemente de la edad fue el principal factor de riesgo de viruria.
- Creemos que la baja prevalencia de viremia y NBK es consecuencia del efecto protector del virus JC con elevada prevalencia en nuestra población, de la implantación de un protocolo de *screening* que centra la monitorización de virurias y de viremias de BK en los meses en los que se describe mayor prevalencia, y de la aplicación de una estrategia de tratamiento precoz ante virurias de BK positivas, sin esperar a la aparición de viremias, como se realiza en otros centros.
- A partir de este estudio, creemos que la viruria positiva se debe considerar como un marcador precoz y de riesgo de NBK futura, del que deben derivarse ajustes de IS exhaustivos. Esta medida tendrá un efecto beneficioso a largo plazo sobre la función del injerto y la supervivencia de nuestros pacientes.

Conflicto de intereses

Las Dras. Clara Sanz García y Pilar Fraile Gómez declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hirsch HH. Virology, epidemiology, and pathogenesis of JC polyomavirus, BK polyomavirus, and other human polyomaviruses. En: Hirsch MS, Bond S, editors. UpToDate. 2019. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/virology-epidemiology-and-pathogenesis-of-jc-polyomavirus-bk-polyomavirus-and-other-human-polyomaviruses>
2. Sharma R, Tzeto S, Patel S, Zachariah M, Sharma S, Melendy T. BK virus in kidney transplant: current concepts, recent advances, and future directions. *Exp Clin Transplant*. 2016;4:377-84.
3. Ambalathingal GR, Francis RS, Smyth MJ, Smith C, Khanna R. BK polyomavirus: clinical aspects, immune regulation, and emerging therapies. *Clin Microbiol*. 2017;30:503-38.
4. Trofe-Clark J, Sawinski D. BK and other polyomaviruses in kidney transplantation. *Semin Nephrol*. 2016;36:372-85.
5. Limaye AP, Brennan DC. BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation: Clinical manifestations and diagnosis. En: Murphy B, Lam AQ, Bond S, editors. UpToDate; 2016. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/bk-virus-induced-polyomavirus-induced-nephropathy-in-kidney-transplantation-clinical-manifestations-and-diagnosis>
6. Jagadish S, Jamboti. BK virus nephropathy in renal transplant recipients. *Nephrology*. 2016;21:647-54.
7. Kim HC, Hwang EA, Han SY, Park SB, Park KK. Polyomavirus nephropathy after renal transplantation: A single centre experience. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10:198-203.
8. Hirsch HH, Randhawa P. BK Polyomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13:179-88.
9. Bagchi S, Gopalakrishnan V, Kumar Srivastava S, Upadhyay A, Singh G, Bhowmik D, et al. BK polyomavirus infection after renal transplantation: Surveillance in a resource-challenged setting. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:12770.
10. Boan P, Hewison C, Swaminathan R, Irish A, Warr K, Sinniah R, et al. Optimal use of plasma and urine BK viral loads for screening and predicting BK nephropathy. *BMC Infect Dis*. 2016;16:342.
11. Simard-Meilleur MC, Bodson-Clermont P, St. Louis G, Paquet RM, Girardin C, Fortin MC, et al. Stabilization of renal function after the first year of follow-up kidney transplant recipients treated for significant BK polyomavirus infection or BK polyomavirus-associated nephropathy. *Transpl Infect Dis*. 2017;19:12681.
12. Broeders EN, Hamade A, EL Mountahi F, Racapé J, Hougardy JM, Le Moine A, et al. Preemptive reduction of immunosuppression upon high urinary polyomavirus loads improves patient survival without affecting kidney graft function. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:872-80.
13. Lamarche C, Orio J, Collette S, Senécal L, Hébert MJ, Renoult E, et al. BK polyomavirus and the transplanted kidney: immunopathology and therapeutic approaches. *Transplantation*. 2016;100:2276-87.
14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 3:44-58.
15. Shenagari M, Monfared A, Eghtedari H, Pourkazemi A, Hasandokht T, Khosravi M, et al. BK virus replication in renal transplant recipients: analysis of potential risk factors may contribute in reactivation. *J Clin Virol*. 2017;96:7-11.

16. Costa JS, Ferreira E, Leal R, Bota N, Romaozinho C, Sousa V, et al. Polyomavirus nephropathy: ten-year experience. *Transplant Proc.* 2017;49:803-8.
17. Gard L, Van Doesum W, Niesters HGM, Van Son JW, Diepstra A, Stegeman CA, et al. A delicate balance between rejection and BK polyomavirus associated nephropathy; A retrospective cohort study in renal transplant recipients. *Plos One.* 2017;12:e0178801.
18. Scadden RW-J, Sharif A, Skordilis K, Borrows R. Polyomavirus nephropathy in kidney transplantation. *World J Transplant.* 2017;7:329-38.
19. Limaye AP, Brennan DC. Prevention and management of BK virus-induced (polyomavirus-induced) nephropathy in kidney transplantation. En: Murphy B, Lam AQ, Bond S, editors. UpToDate; 2016. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/prevention-and-management-of-bk-virus-induced-polyomavirus-induced-nephropathy-in-kidney-transplantation>
20. Hirsch HH. Overview of JC polyomavirus, BK polyomavirus, and other polyomavirus infections. En: Hirsch MS, Bond S, editors. UpToDate; 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-jc-polyomavirus-bk-polyomavirus-and-other-polyomavirus-infections>
21. Hirsch HH, Knowles W, Dickenmann M, Passweg J, Klimkait T, Mihatsch MJ, et al. Prospective study of polyomavirus type BK replication and nephropathy in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2002;347:488-96.
22. Schaub S, Hirsch HH, Dickenmann M, Steiger J, Mihatsch MJ, Hopfen H, et al. Reducing immunosuppression preserves allograft function in presumptive and definitive polyomavirus-associated nephropathy. *Am J Transplant.* 2010;10:2615-23.
23. Pollara CP, Corbellini S, Chiappini S, Sandrini S, De Tomasi D, Bonfanti C, et al. Quantitative viral load measurement for BKV infection in renal transplant recipients as a predictive tool for BKVAN. *New Microbiol.* 2011;34:165-71.
24. Kudose S, Dong J. Clinical validation study of quantitative real-time PCR assay for detection and monitoring of BK virus nephropathy. *Ann Clin Lab Sci.* 2014;44:455-60.

International IgAN Prediction Tool

https://qxmd.com/calculate/calculator_499

Edoardo Melilli

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

NefroPlus 2019;11(1):110-111

© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

El recurso *web* destacado de esta nueva entrada en NEFROPLUS es una calculadora de riesgo de progresión de la nefropatía de IgA. A la calculadora se puede acceder vía *web* desde el enlace https://qxmd.com/calculate/calculator_499 o, como alternativa, se puede encontrar, dentro de QxMD®, una excelente APP que incluye diferentes herramientas y calculadoras para todas la especialidades médicas.

La evolución de la nefropatía de IgA es muy variable, y no solo depende de variables clínicas sino también histológicas¹. Dos ensayos clínicos recién publicados^{2,3} no han podido mostrar una eficacia del tratamiento inmunosupresor (principalmente esteroides) para frenar la progresión de la nefropatía, aunque una limitación importante de ambos estudios fue la inclusión de pacientes de bajo riesgo de progresión. La búsqueda de una buena herramienta para estratificar el riesgo de progresión de la nefropatía de IgA ha sido, por lo tanto, lo que ha impulsado a los autores de un

estudio recién publicado en JAMA⁴. En este estudio retrospectivo a partir del seguimiento de 2.781 pacientes caucásicos o asiáticos (cohorte de derivación), se desarrollaron 4 diferentes modelos predictivos de progresión de la nefropatía de IgA hacia insuficiencia renal terminal o reducción del 50 % del filtrado glomerular. Se analizaron variables clínicas, variables histológicas y también la variable etnia. Los resultados de los diferentes modelos se aplicaron en otra cohorte de validación externa (n = 1.146). La potencia predictiva de los diferentes modelos se evaluó a través de 5 métodos estadísticos diferentes (R2d, C statistic, AIC, NRI, C), y el modelo con variables clínicas más histológicas, con o sin etnia, fue el que más se ajustó a la realidad.

La calculadora de estratificación de riesgo de progresión para la nefropatía IgA incorpora, por lo tanto, las variables del modelo generado por el estudio. El uso de la calculadora es muy sencila

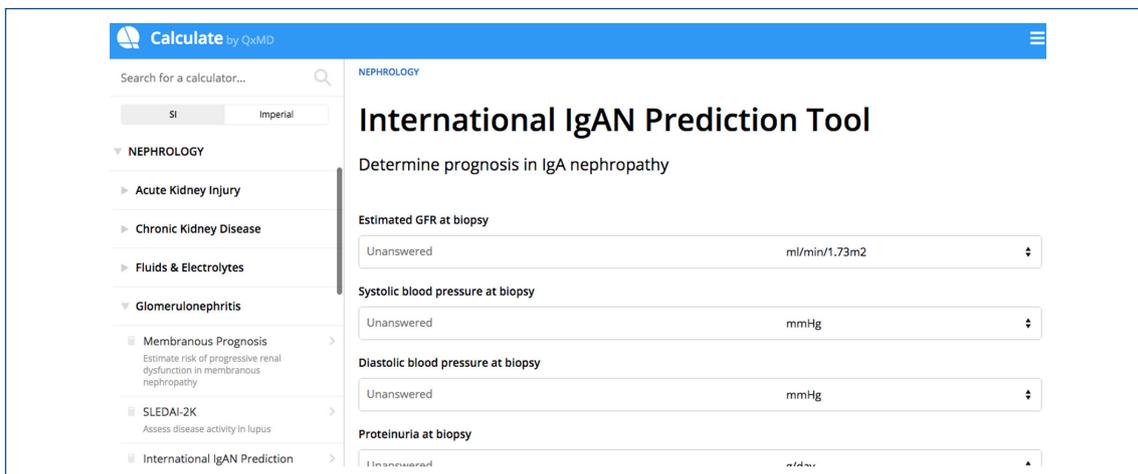


Figura 1.

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.

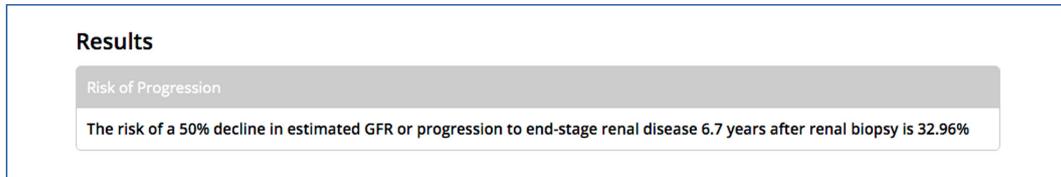


Figura 2.

llo e intuitivo y tras introducir 13 variables se obtiene el resultado (figs. 1 y 2).

Este nuevo recurso puede resultar muy útil sobre el pronóstico de la enfermedad o para seleccionar a pacientes con riesgo de progresión más elevados y que, por lo tanto, se podrían beneficiar de entrar en estudios clínicos aleatorizados. En cambio, hay que remarcar que la calculadora no es útil para la toma de decisiones clínicas como, por ejemplo, a quién añadir tratamiento inmunosupresor.

En conclusión, aunque esta nueva herramienta puede que no resulte útil en el día a día de los “glomerulólogos” más expertos, es sin duda un gran avance a la hora de diseñar mejor ensayos clínicos aleatorizados, dirigiendo así el futuro de la nefropatía IgA hacia una medicina más personalizada.

Conflicto de intereses

El Dr. Edoardo Melilli declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbour SJ, Espino-Hernandez G, Reich HN, Coppo R, Roberts IS, Feehally J, et al. The MEST score provides earlier risk prediction in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2016;89:167-75.
2. Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med.* 2015;373:2225-36.
3. Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318:432-42.
4. Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matzusaki A, et al; International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA Intern Med.* 2019. doi: 10.1001/jamainternmed.2019.0600. [Epub ahead of print].