SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA

nefroPlus

NefroPlus 2019 - Volumen 11 - Número 2

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT

Sociedad Española de Nefrología

FUNDACIÓN RENAL Íñigo Álvarez de Toledo

REVISIÓN MONOGRÁFICA

- *Big data* y ciencia de los datos para una nefrología personalizada: ¿estamos preparados para una "nefrología inteligente"?

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

CASO CLÍNICO CERRADO

- Síndrome nefrítico recidivante

CASOS CLÍNICOS

- Fracaso renal agudo secundario a linfoma renal primario, con transformación a síndrome de Richter. Diagnóstico, evolución y tratamiento
- Nefrectomía bilateral pretrasplante. Experiencia de 5 años en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
- Rechazo agudo de células plasmáticas de injerto renal
- Fracaso renal agudo en trasplante renal secundario a hematoma subcapsular posbiopsia. Presentación de 2 casos y revisión de la literatura
- Tiroiditis supurativa aguda en paciente trasplantado renal. A propósito de un caso

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- Síndrome del cascanueces posterior como causa de macrohematuria persistente
- Dismetría de presión arterial entre extremidades superiores: estenosis de arteria subclavia y mucho más

CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

- Paciente subsahariano con síndrome nefrótico masivo: un reto diagnóstico

RINCÓN DEL ESTUDIANTE

- Factores de riesgo y progresión a tratamiento renal sustitutivo de la nefropatía diabética

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

Versión original íntegra en www.revistanefrologia.com

Sociedad Española de Nefrología

www.senefro.org

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA
nefroPlus
NefroPlus 2019 - Volumen 11 - Número 2



ELSEVIER

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, diríjase 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
Íñigo Álvarez de Toledo

CONVOCATORIA

XXXII Edición de los

Premios Íñigo Álvarez de Toledo

Premio a la
INVESTIGACIÓN BÁSICA O EXPERIMENTAL

Premio a la
INVESTIGACIÓN CLÍNICA O APLICADA

Dotación económica

12.000€

Bases disponibles en: www.fundacionrenal.com

Plazo de presentación hasta el 30 de junio de 2020

Premios Íñigo Álvarez de Toledo
a la investigación nefrológica



AÑO 1989
INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA
· Dr. D. Jorge Andreu

AÑO 1990
EX AEQUO INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Jesús Egido
· Dr. D. Jorge Cannata

AÑO 1991
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Pedro Aljama

AÑO 1992
EX AEQUO INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. José Miguel López-Novoa
· Dr. D. Jesús Egido

AÑO 1993
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dra. Dª. Eva González
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Diego Rodríguez-Puyol

AÑO 1994
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. José Miguel López-Novoa
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Fernando Liaño

AÑO 1995
EX AEQUO INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Alberto Ortiz
· Dr. D. Santiago Lamas
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Jorge Cannata

AÑO 1996
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Jesús Egido
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dra. Dª. Fuensanta Moreno

AÑO 1997
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Juan Saus
EX AEQUO INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Eliécer Coto
· Dr. D. José Mª Campistol

AÑO 1998
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Vicente Álvarez
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Armando Torres

AÑO 1999
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Alberto Ortiz
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Pedro Aljama

AÑO 2000
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dra. Dª. Anna Meseguer
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Manuel Praga

AÑO 2001
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Santiago Lamas
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dra. Dª. Katia López Revuelta
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Desierto

AÑO 2002
EX AEQUO INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Matías Ávilas
· Dr. D. Fernando Corrales
EX AEQUO INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Juan Miguel Redondo
· Dr. D. Rafael Selgas
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dª. Rosa Alonso

AÑO 2003
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Manuel López Cabrera
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Juan Navarro
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Desierto

AÑO 2004
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dra. Dª. Marta Saura Redondo
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Xavier Fulladosa Oliveras
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dª. Rosario García Palacios

AÑO 2005
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. Miguel Ángel Alonso Lebrero
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Xose Manuel Lens Neo
· Dr. D. Juan M. López Gómez (Accesit)
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dª. Antonia Alfaro Cuenca

AÑO 2006
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Pedro Esbrit Argüelles
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Víctor Lorenzo Sellares
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dª. M. Pilar Peña Amaro

AÑO 2007
EX AEQUO INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Fernando Rodríguez Pascual
· Dra. Dª. Miren Edurne Berra Ramírez
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Peré Ginés
· Dª. Patricia Fernández-Llama

AÑO 2008
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Santiago Rodríguez de Córdoba
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Manuel Praga
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dª. Dolores Ándreu Périz

AÑO 2009
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dra. Dª. Ana Belén Sanz Bartolomé
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dra. Dª. Gloria del Peso
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· D. Jesús Lucas Martín Espejo

AÑO 2010
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dra. Dª. Silvia Prieto Sánchez
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Enrique Gruss
· Dra. Dª. Carmen Sánchez (Accésit)
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dª. Carmen Grau

AÑO 2011
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Jose M. Valdivielso
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. José M. Morales
· Dra. Dª. Marian Goicoechea (Accésit)
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dª. Francisca Martínez

AÑO 2012
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Enrique Pérez Payá
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dra. Dª. Roser Torrá
· Dr. D. Domingo Hernández (Accésit)
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Desierto

AÑO 2013
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Carmelo Bernabeu Quirante
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Josep M. Cruzado Garrit
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dª. Ana Isabel Aguilera Florez
· Dª. Mª. Arantzazu Arrausi (Accésit)

AÑO 2014
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dra. Dª. Marta Ruiz Ortega
EX AEQUO INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Francisco Maduell y equipo
· Dra. Dª. Gema Fernández Juárez y equipo
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dª. Pilar Rodríguez Gayán y Dª. Marta Conde Martínez

AÑO 2015
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dr. D. Sergio de Frutos
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Juan Francisco Navarro González
INVESTIGACIÓN EN ENFERMERÍA
· Dª. Isabel Crehuet

AÑO 2016
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dra. Dª Mª Ángela Nieto Toledano
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Enrique Morales Ruíz
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dña. Rocío Seijo Bestilleiro

Año 2017
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dra. Dª M. Dolores Sánchez Niño
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dr. D. Josep M. Cruzado Garrit
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dña. M. Luz Sánchez Tocino
ACCÉSIT ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dña. Mercedes Gómez Pozo

Año 2018
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dra. Dª. Sandra Rayego
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dra. Dª. Ana Huerta Arroyo
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Desierto

Año 2019
INVESTIGACIÓN BÁSICA
· Dra. Dª. Nuria Montserrat
INVESTIGACIÓN CLÍNICA
· Dra. Dª. Elisabet Ars Criach
ENFERMERÍA NEFROLÓGICA
· Dª. Miriam Álvarez Villarreal

SUMARIO

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA
nefroPlus
NefroPlus 2019 - Volumen 11 - Número 2

REVISIÓN MONOGRÁFICA

1 • ***Big data* y ciencia de los datos para una nefrología personalizada: ¿estamos preparados para una "nefrología inteligente"?**
Miguel Hueso, José Ibeas, Ignacio Revuelta, Francisco-J. Santos-Arteaga, María José Soler, Juan Manuel Buades

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

12 • **¿Puede atrasentán reducir el número de eventos renales de manera segura en un grupo seleccionado de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica?**
Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, et al; SONAR Committees and Investigators. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;393:1937-47.
Análisis crítico: Sergi Codina, Adriana Sierra-Ochoa, Nuria Montero, Julio Pascual

16 • **¿Existe asociación entre la hipertensión arterial esencial en la adolescencia tardía (16-19 años) y la enfermedad renal crónica terminal en el futuro?**
Leiba A, Fishman B, Twig G, Gilad D, Derazne E, Shamiss A, et al. Association of Adolescent Hypertension with future End-Stage Renal Disease. JAMA Intern Med. 2019;179:517-23.
Análisis crítico: María Dolores Martínez Esteban, Teresa Vázquez Sánchez, Juana Alonso Titos, Domingo Hernández Marrero

19 • **¿El bloqueo de la convertasa C5 y del complejo de ataque de membrana C5b-9 con eculizumab modifica la progresión de la glomerulonefritis membranoproliferativa primaria?**
Ruggenenti P, Daina E, Gennarini A, Carrara C, Gamba S, Noris M, et al; EAGLE Study Group. C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. Am J Kidney Dis. 2019;74:224-38.
Análisis crítico: M. Dolores Sánchez de la Nieta García, Mercedes Velo Plaza, Antolina Rodríguez Moreno, Ana I. Sánchez-Fructuoso, José Ramón Muñoz-Rodríguez

23 • **¿Se puede predecir el pronóstico renal en pacientes con nefropatía IgA en el momento de la biopsia renal con criterios clínicos e histológicos?**
Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al; International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. JAMA Intern Med. 2019;179:942-52.
Análisis crítico: Cristina Rabasco, Mario Espinosa

26 • **¿Cuál es la pauta más eficaz y segura de hierro intravenoso en el tratamiento de la ferropenia en pacientes en hemodiálisis?**
Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, et al; PIVOTAL Investigators and Committees. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. N Engl J Med. 2019;380:447-58.
Análisis crítico: José Portolés Pérez, Leyre Martín Rodríguez

31 • **¿Existe asociación entre los cambios en el volumen relativo de sangre intradiálisis y la mortalidad?**
Preciado P, Zhang H, Thijssen S, Kooman JP, Van der Sande FM, Kotanko P. All-cause mortality in relation to changes in relative blood volume during hemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:1401-8.
Análisis crítico: Rocío Zamora González-Mariño, Rosa Sánchez Hernández, Ignacio Mahíllo Fernández

34 • **¿Son todos los agentes estimulantes de la eritropoyesis igual de seguros en términos de mortalidad en pacientes en hemodiálisis?**

Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2019;30:1037-48.

Análisis crítico: Victoria Eugenia García-Montemayor, Raquel Ojeda López, Sagrario Soriano Cabrera

38 • **¿Se asocia la percepción de los pacientes sobre la técnica de diálisis peritoneal con su supervivencia en la técnica, con su calidad de vida o con depresión?**

Sukul N, Zhao J, Fuller DS, Karaboyas A, Bieber B, Sloand JA, et al; clinical application of PD therapy working group. Patient-reported advantages and disadvantages of peritoneal dialysis: results from the PDOPPS. BMC Nephrol. 2019;20:116.

Análisis crítico: Juan Pérez Martínez, Agustín Ortega Cerrato

41 • **¿Cómo evoluciona el estado de hidratación de los pacientes incidentes en diálisis peritoneal en el tiempo y según la prescripción de diálisis?**

Van Biesen W, Verger C, Heaf J, Vrtovsnik F, Britto ZML, Do JY, et al; IPOD-PD Study Group. Evolution Over Time of Volume Status and PD-Related Practice Patterns in an Incident Peritoneal Dialysis Cohort. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:882-93.

Análisis crítico: Mercè Borràs Sans, Aniurys Calvo Espinola, Mercedes Prats Valencia

CASO CLÍNICO CERRADO

44 • **Síndrome nefrítico recidivante**

Ana Isabel Ávila Bernabeu, María Luisa Pérez-Ebri, Mercedes González-Moya, Belén Vizcaíno Castillo, Eva Gavela Martínez, Asunción Sancho Calabuig, Luis Manuel Pallardó Mateu

CASOS CLÍNICOS

50 • **Fracaso renal agudo secundario a linfoma renal primario, con transformación a síndrome de Richter. Diagnóstico, evolución y tratamiento**

Igor Romaniouk Jakovler, Beatriz Castañón Fernández, Carmen Pérez Nieto, Fernando Simal Blanco, Marco Romero Antonio, Francisco León Alonso

53 • **Nefrectomía bilateral pretrasplante. Experiencia de 5 años en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

Néstor Alonso Lechuga García, Héctor Benjamín García Aguilar, Roberto Enrique Faasch Perdomo, Eduardo Mancilla Urrea

58 • **Rechazo agudo de células plasmáticas de injerto renal**

Elena Hernández García, María del Carmen Ruiz Fuentes, Mercedes Caba Molina, María del Carmen de Gracia Guindo, Pilar Galindo Sacristán, Antonio Osuna Ortega

63 • **Fracaso renal agudo en trasplante renal secundario a hematoma subcapsular posbiopsia. Presentación de 2 casos y revisión de la literatura**

Javier Naranjo Muñoz, Florentino Villanego Fernández, Julie Wu, Juan Manuel Cazorla López, Cristina León Delgado, María José Ledo Cepero, Ana García García-Doncel, Teresa García Álvarez, Manuel Ceballos Guerrero, María Auxiliadora Mazuecos Blanca

71 • **Tiroiditis supurativa aguda en paciente trasplantado renal. A propósito de un caso**

Alba Martín González, María Soledad Librizzi, María Calatayud Gutiérrez, David Males Maldonado, Esther González Monte, Eduardo Rafael Hernández Martínez

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

76 • **Síndrome del cascanueces posterior como causa de macrohematuria persistente**
María Martínez Bautista, Juan Alberto Piñero Fernández, Carmen Vicente Calderón

78 • **Dismetría de presión arterial entre extremidades superiores: estenosis de arteria subclavia y mucho más**
Carmen Martín Varas, Astrid Rodríguez Gómez, Leonardo Calle García, Giomar Urzola Rodríguez, Ramiro Callejas Martínez, Álvaro Molina Ordás, Ana Sirvent Pedreño, Patricia Gil Armada, María del Rosario Sarabia Herrero, María José Fernández-Reyes Luis, Déborah Cerdán Santacruz

CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

82 • **Paciente subsahariano con síndrome nefrótico masivo: un reto diagnóstico**
Leonor Fayos de Arizón, Iara Da Silva Santos, Laureano Pérez Oller, Bernat Guasch Aragay, Carolt Arana Aliaga, Maya Sánchez Baya, Silvia Benito García, Ferran Algaba Arrea, Javier Gimeno Beltrán, Yolanda Arce Terroba, Montserrat Mercedes Díaz Encarnación

RINCÓN DEL ESTUDIANTE

88 • **Factores de riesgo y progresión a tratamiento renal sustitutivo de la nefropatía diabética**
Iris Viejo Boyano, Guadalupe Tabernero Fernández

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**!!!



¡Más de 20.000 descargas!

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

Con el patrocinio de:

Santander Fundación

Avalada por:

Sociedad Española de Nefrología

SEDEN

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

Programa de ejercicio en diálisis

FUNDACIÓN RENAL
Íñigo Álvarez de Toledo
www.friat.es



Desde 2016 · 352 pacientes con ERC beneficiados · 47 preparadores físicos

Beneficios del ejercicio en diálisis

- Aumento de la actividad diaria
- Aumento de la capacidad funcional
- Aumento de la fuerza
- Aumento de la masa muscular
- Disminución del sedentarismo
- Disminución de la inflamación
- Disminución del estrés oxidativo
- Disminución de la discapacidad
- Disminución de los estados de ansiedad
- Disminución de los estados de depresión
- Mejora de la capacidad aeróbica
- Ralentización de la pérdida de masa ósea
- Mejora de la higiene postural
- Mejora de la calidad de vida

Colaboran:

Fundación Realmadrid · Politécnica Campus de Excelencia Internacional · Universidad Europea Laureate International Universities · Universidad de Alcalá · Universidad Francisco de Vitoria UFV Madrid · Universidad Camilo José Cela · Universidad de Vigo

Big data y ciencia de los datos para una nefrología personalizada: ¿estamos preparados para una "nefrología inteligente"?

Miguel Hueso[1,2], José Ibeas[2,3], Ignacio Revuelta[2,4], Francisco-J. Santos-Arteaga[2,5], María José Soler[2,6], Juan Manuel Buades[2,7]

[1]Servicio de Nefrología. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona
[2]Grupo de Trabajo BigSEN de la Sociedad Española de Nefrología.
[3]Servicio de Nefrología. Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell. Barcelona
[4]Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona
[5]Faculty of Economics and Management. Free University of Bolzano. Bolzano. Italy
[6]Nephrology Research Group. Vall d'Hebron Research Institute (VHIR). Nephrology Department. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona
[7]Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Son Llàtzer. Palma de Mallorca

NefroPlus 2019;11(2):1-10

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

RESUMEN

El objetivo de la medicina personalizada es ofrecer a cada paciente un tratamiento adecuado en el momento preciso. En la actualidad, para demostrar que un tratamiento es eficaz es necesario obtener datos de costosos ensayos clínicos controlados, aleatorizados y multicéntricos (medicina basada en la evidencia). Sin embargo, los resultados pueden no demostrar eficacia en la población seleccionada, por lo que en la actualidad se recomienda un análisis previo de datos retrospectivos recogidos en grandes bases de datos *(big data),* que pueden proceder de fuentes heterogéneas (datos de laboratorio, datos moleculares y genéticos, cursos clínicos, imágenes, fármacos, etc.) con el objetivo de conocer qué variables modifican los resultados del tratamiento médico en la "vida real". Para el análisis de este *big data* y para obtener nuevo conocimiento es necesario utilizar nuevas herramientas y potentes tecnologías, generando una "nueva" ciencia basada en los datos. Esta ciencia de los datos se encuentra en continua expansión con el desarrollo de nuevos métodos dedicados a la recogida de datos, su almacenamiento, depuración, procesamiento y análisis. Este conocimiento generado por los datos tendrá un impacto en la práctica clínica con la instauración de tratamientos personalizados, diseño de fármacos inteligentes, identificación de poblaciones de riesgo o rastreo de información en la historia clínica informatizada. El objetivo de esta revisión es mostrar algunas de las oportunidades que ofrece la ciencia de los datos a la nefrología, señalar a qué retos se enfrenta y proponer posibles aplicaciones para una nefrología personalizada.

Palabras clave: *Big data*. *Data science*. Inteligencia artificial. Medicina de precisión. Medicina personalizada. Nefrología.

Correspondencia: Miguel Hueso
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari Bellvitge y Bellvitge Research Institute (IDIBELL).
C/ Feixa llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
mhueso@idibell.cat

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

DEFINICIÓN DE *BIG DATA* Y DE MEDICINA PERSONALIZADA

El término *big data* (BD) hace referencia a un enorme volumen de datos de formato heterogéneo (estructurados, semiestructurados, como las hojas de cálculo, o desestructurados, como vídeos o documentos de audio) que se generan continuamente y cuyo análisis mediante las tecnologías habituales se ve dificultado[1]. Sus características principales siguen la regla de las 3 v: *v*olumen (gigantesca cantidad de datos generados), *v*elocidad (los

datos se generan rápidamente) y *v*ariedad (datos de diversas fuentes y con múltiples formatos). Con posterioridad se han añadido otras características para mejorar la definición, como son la veracidad, aunque es todavía más un deseo que una realidad, y el valor (valioso para los ciudadanos, los pacientes y su entorno, y los gestores, con el fin de mejorar el conocimiento a través de la información). En la actualidad, el término *big data* se ha expandido para incorporar el análisis e interpretación de los datos, constituyendo una ciencia de los datos *(data science).*

El objetivo de la ciencia de los datos en medicina es contribuir al conocimiento de los mecanismos de las enfermedades para personalizar el tratamiento médico buscando tendencias, asociaciones o patrones en grandes volúmenes de información médica (datos clínicos, moleculares y epidemiológicos), que no se encontrarían en muestras más pequeñas. Este concepto enlaza con la llamada "medicina personalizada", que pretende conseguir un diagnóstico preciso reduciendo la complejidad de las enfermedades a una alteración de algún componente molecular que se pueda medir, para proporcionar un tratamiento personalizado de máxima eficacia, usando la dosis correcta en el momento adecuado y minimizando sus efectos adversos[2]. Para la mayoría de los problemas clínicos esta estrategia es todavía más un deseo que una realidad.

La diferencia entre los ensayos clínicos convencionales aleatorizados, prospectivos y multicéntricos que evalúan la eficacia de un tratamiento y el análisis del BD es que en los primeros el razonamiento es inductivo, de lo particular a lo general, con una hipótesis y unas variables definidas a priori, mientras que el BD presenta un razonamiento deductivo, es decir, de lo general a lo particular, en el que se recopilan todas las variables para la identificación de unos patrones y para generar una hipótesis. En este sentido, se ha propuesto utilizar el análisis de BD para buscar vías moleculares inesperadas en las enfermedades. Evidentemente, cada nuevo mecanismo molecular identificado tendrá que ser validado posteriormente.

FUENTES DE *BIG DATA* EN MEDICINA Y CONCEPTO DE eSALUD: HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA, DATOS DE LABORATORIO Y DATOS ÓMICOS, REGISTROS OBTENIDOS POR DISPOSITIVOS MÉDICOS PORTÁTILES, IMÁGENES Y BIOPSIAS DIGITALIZADAS

Se calcula que los datos generados por los dispositivos electrónicos (*electronic health records,* EHR) alcanzará los 25.000 petabytes en el 2020[3]. Industrias como Google o Amazon se han aprovechado del acceso libre y gratuito de los datos proporcionados por el propio consumidor durante búsquedas *online* o para realizar compras para obtener información precisa y personalizada en tiempo real. Sin embargo, la situación es diferente en la sanidad, porque los datos médicos son privados, son custodiados cuidadosamente en el mismo hospital y no se dispone de ellos libremente para que se exploten con métodos de BD. Además, los datos médicos son complejos y requieren de un procesamiento previo para poder analizarlos. Tampoco existe la infraestructura técnica que permita el movimiento, manipulación y gestión de los datos médicos. En este contexto surge el término eSalud *(eHealth),* que se refiere al uso de la tecnología de la información y las comunicaciones (TIC) a la salud[4]. Algunos de los componentes fundamentales de la eSalud son la historia clínica electrónica (EHR), la telesalud (incluye la telemedicina), la mSalud (uso de dispositivos móviles), el *eLearning* (aprendizaje a distancia), la educación continuada en TIC (incluye las publicaciones electrónicas, el acceso abierto, la alfabetización digital y el uso de las redes sociales) y la estandarización e interoperabilidad (hace referencia a la comunicación entre diferentes tecnologías y aplicaciones de *software* para el intercambio y uso de datos para hacer viable la gestión integrada de los sistemas de salud).

El uso de los EHR empezó a generalizarse en los últimos 15 años. Desde el principio se ha considerado de vital importancia que la información disponible en los EHR no solo sirva para el abordaje diario de los pacientes, sino que también se pueda utilizar para la ayuda a la toma de decisiones y para la exploración de la información con fines de gestión, epidemiológicos o de investigación. En los EHR que más frecuentemente se utilizan, aunque hay parte de la información estructurada (principalmente diagnósticos, procedimientos en los informes de alta, etc.), la mayor parte de la información útil está en texto libre. Por ello, se ha realizado un esfuerzo en aplicar una de las ramas de la inteligencia artificial, el procesamiento de lenguaje natural (NLP, del inglés *natural language processing*), que permite explotar información de los informes o anotaciones del paciente en texto libre. Actualmente, en varios hospitales del país ya se usan programas como *Savana*[5], que se utilizan en casos de éxito.

Por otro lado, la necesidad de intercambio de información entre distintos sistemas informáticos hace que los EHR tengan tendencia a intentar aumentar el grado de almacenamiento de la información de forma estructurada y normalizada, siguiendo recomendaciones de normas o estándares internacionales (HL7 V3, openEHR, UNE-EN ISO 13606, ISO 21090: 2011, etc.). Sin embargo, en muchas ocasiones se enfrenta al rechazo de los profesionales de la salud, que se han formado en y para el uso de texto libre. Por ello, es muy importante "implementar" mejoras en la usabilidad que favorezcan su implantación. El objetivo que se persigue es alcanzar la interoperabilidad. La interoperabilidad de la información es la capacidad de un producto de información originado en un sistema A para comunicarse, representarse y utilizarse en otro sistema B sin necesidad de intervención humana. A lo largo de la vida de un ciudadano, implica que su información preserve su valor, aunque cambien los sistemas de información que la gestionan. En términos prácticos, lo que ha de ser interoperable son los extractos de información.

Uno de los aspectos más importantes en el desarrollo de sistemas de historias clínicas electrónicas es cómo modelar la información que contienen. Los modelos de información cumplen este papel. Desde la aparición de un modelo "dual" para el modelado de la historia clínica electrónica, los modelos de información se dividen en modelos de representación de la información, también conocidos como *modelos de referencia* (es la forma en la que se almacena la información en los programas

informáticos para que conste de forma fiel el origen de la información tal y como se originó, es decir, deben ser estables a lo largo de la vida), y modelos de contenido del dominio, también conocidos como *arquetipos o plantillas,* que deben evolucionar según las necesidades de información producidas por la actualización de las guías de práctica clínica. Los arquetipos son un mecanismo de representación formal de conceptos clínicos basado en las entidades del modelo de referencia que puede ser automáticamente procesable por un sistema informático. Es decir, es información que puede ser entendida, no solo recibida, por otro ordenador y, por lo tanto, es inmediatamente procesable. Dentro de los elementos que forman los arquetipos, en las variables más importantes se utilizan terminologías normalizadas, tanto para las etiquetas (p. ej., presión arterial en brazo izquierdo), como para los contenidos (p. ej., el problema de salud enfermedad renal crónica). Las terminologías clínicas son, por tanto, un componente que, por lo general, acompaña a las estructuras o modelos de información clínica, constituyéndose como un elemento de enlace que aporta significado preciso y asegura la interoperabilidad semántica de los datos.

Las terminologías son una de las clases de recursos que se usa en el ámbito de la informática sanitaria (tabla 1). La más conocida y por la que apuesta el Ministerio de Sanidad de nuestro país es SNOMED CT. Es una terminología clínica, no una clasificación como CIE-9, CIE-10, ATC, etc. (las cuales están más enfocadas a usos secundarios de explotación de la información). SNOMED CT es una terminología centrada en el paciente que proporciona conceptos para describir situaciones clínicas con precisión, y se acerca más al lenguaje clínico habitual que, por ejemplo, CIE-10. Permite la utilización de sinónimos, por lo que se adapta a usos y expresiones de carácter más local, así como a diferentes idiomas. Permite mapeos con otros recursos terminológicos y clasificaciones. Abarca múltiples dominios de las ciencias de la salud: medicina, farmacia, enfermería, laboratorio, veterinaria, etc. Incorpora cambios de forma dinámica gracias a su mecanismo de extensiones. Mantiene la trazabilidad de sus componentes a lo largo del tiempo y entre versiones, dado que no permite ni la reutilización ni el borrado de los códigos. Incorpora una gramática para la composición de expresiones clínicas poscoordinadas (es decir, generar un nuevo código mediante la combinación de conceptos en el caso de que no se encuentre ninguno disponible). Actualmente, el Ministerio de Sanidad, al ser España miembro de SNOMED International, proporciona la licencia de forma gratuita a todos los centros y organizaciones del SNS, así como a instituciones y organizaciones de carácter privado, empresas y particulares[6].

El tema de la interoperabilidad también es muy importante en nefrología. Los servicios y unidades de diálisis pueden tanto utilizar los EHR del hospital y adaptarlos a las necesidades de nefrología, como utilizar programas departamentales específicamente diseñados para nefrología. Los programas departamentales en general disponen de mayores posibilidades de almacenar información de interés nefrológico de forma estructurada, habitualmente no disponibles en los programas generalistas. Esto incrementa la capacidad de exploración de la información y permite su remisión automática a un registro o base de datos. Sin embargo, obliga a hacer un esfuerzo de integración con los sistemas hospitalarios. Para esta integración, el uso de arquetipos y terminologías comunes facilitaría mucho el intercambio de información. En el futuro, se debería tender a que la información en nefrología sea lo más estructurada posible sin afectar a la usabilidad y que, además, priorice su interoperabilidad, con la incorporación de arquetipos, plantillas y uso de terminología clínica. Hay organismos internacionales que trabajan con arquetipos que se pueden utilizar o adaptar como openEHR, que puede facilitar la homogeneidad en los arquetipos, sobre todo en aspectos tan importantes como alergias, alertas o problemas de salud.

Tabla 1. Recursos de terminología CTtO

C (clasificaciones)	CIE-9 MC, CIE-10, CIE-10-ES, ATC, CIAP
T (terminologías)	SNOMED CT, UMLS (Unified Medical Language System)
t (tesauros)	Léxicos, glosarios, patrones sintácticos, etc.
O (ontologías)	ORPHA, BioPortal

Es probable que el uso de mayor información estructurada no solo permita su explotación de forma más precisa y ayude en la toma de decisiones, sino que facilite el intercambio de información entre distintas bases de datos, lo que aumenta la posibilidad de crear grandes bases de datos nefrológicas a nivel nacional e internacional.

Por último, la tendencia a la estructuración y uso de elementos de interoperabilidad de los EHR no es contradictoria con la sofisticación progresiva de explotación de la información con procesamiento del lenguaje natural, pues la presencia de terminologías clínicas facilita mucho dicha labor[5].

PROBLEMAS Y DESAFÍOS EN LA GESTIÓN DEL *BIG DATA:* RECOGIDA, AGREGACIÓN, PROCESAMIENTO Y FIABILIDAD DE LOS DATOS

De entrada, hay una falta de consenso sobre la definición de BD en salud que dificulta la comparación entre diferentes estudios. Sin embargo, el mayor desafío se encuentra en el acceso a los datos. Para conseguir obtener conocimiento de los datos existentes en los sistemas de salud se necesitaría buscar soluciones, entre otros problemas, a la búsqueda y captura de datos de fuentes heterogéneas, su procesamiento y su almacenamiento en bases de datos, su análisis, su gestión, su visualización y la capacidad de compartirlos con otros investigadores en salud[7]. No hay que olvidar los problemas de seguridad y privacidad y la obligación legal de obtener un consentimiento informado para poder utilizar los datos, aunque se hayan anonimizado.

La minería de datos o *data mining* es un proceso diseñado para obtener información relevante de las grandes bases de datos[8] y

algunos de sus objetivos son aprender, identificar y buscar conocimiento, patrones o regularidades a partir de los datos. Una vez recogidos los datos, se deben procesar para eliminar los errores de tal forma que sean fiables. Las fuentes de datos pueden contener sesgos o errores, o los datos estar incompletos. La dificultad está en cómo depurar la gran cantidad de datos, y cómo decidir qué datos son fiables y qué datos son útiles. Otro reto es sincronizar las fuentes de datos y las plataformas distribuidoras de BD (aplicaciones, suministradores, sensores, redes, etc.) con las infraestructuras internas de cada organización, con el objetivo de maximizar la fuerza de los modelos predictivos utilizados para el análisis. Es necesario codificar los datos que proceden de diferentes fuentes para asegurar su almacenamiento eficiente, el acceso fácil a múltiples consultas, su seguridad y su privacidad. Otro problema tiene relación con la capacidad del sistema informático que depende de la arquitectura del ordenador, que puede enlentecer el acceso a los datos y la ejecución y escalabilidad de las aplicaciones de BD.

Existe un problema especial con los datos que están poco representados. Las técnicas clásicas de aprendizaje no están adaptadas al análisis de muestras minoritarias, porque están basadas en medidas globales y no consideran las diferencias entre el número de muestras que dependen de cada clase. Sin embargo, las clases que están infrarrepresentadas pueden representar casos importantes para identificar. Para resolver este problema se han desarrollado diferentes métodos. Varios de ellos utilizan técnicas de clasificación binarias que puedan aplicarse en problemas de clasificación multiclase, como por ejemplo el análisis discriminante, los árboles de decisión y algoritmos "k vecinos más próximos" (*k-nearest neighbours* o k-NN), las redes bayesianas, las redes neuronales, las máquinas de vectores de apoyo, etc. Otra estrategia se conoce como DEM *(decomposition and ensemble methods),* y consiste en descomponer problemas de clasificación multiclase en un grupo de problemas que pueden ser resueltos como clasificadores binarios (BC). Esto significa que las nuevas observaciones se clasifican estableciendo una estrategia agregativa basada en las predicciones derivadas de los BC[9].

MATEMÁTICAS Y COMPUTACIÓN PARA EL *BIG DATA:* TÉCNICAS ANALÍTICAS, PLATAFORMAS E INSTRUMENTOS

La toma de decisiones en la resolución de problemas relacionados con sistemas complejos requiere utilizar modelos matemáticos y computacionales. Cuando un problema es complejo porque implica información incompleta o poco precisa puede ser difícil distinguir los distintos objetos y es más conveniente agrupar la información para abordar el problema (computación granular [GrC]). Los gránulos están formados por objetos que se agrupan porque no se pueden identificar como objetos individuales, o tienen formas o funciones similares[10]. Un ejemplo sería una agrupación de palabras que alcanza un significado que de por sí no tenían o las pinceladas de un cuadro y el resultado final del cuadro después de agregar todas las pinceladas. Los sistemas basados en GrC se pueden utilizar para construir modelos computacionales enfocados a la minería de datos, análisis de documentos, organización y recuperación de grandes bases de datos multimedia, datos médicos, y sensores remotos y biométricos. Las técnicas de GrC pueden servir como herramientas de procesamiento efectivo para sistemas inteligentes del mundo real y ambientes dinámicos como el FDS (Fuzzy Dynamic Decision Systems). La integración de GrC y la inteligencia computacional se han convertido en un área de gran interés investigador para desarrollar modelos eficientes de toma de decisiones dedicados a resolver problemas complejos de BD. La GrC se puede ejecutar asumiendo diversos tipos de imprecisión en las variables analizadas mediante conjuntos difusos *(fuzzy sets),* conjuntos en bruto *(rough sets),* conjuntos aleatorios *(random sets),* etc.[11].

Para procesar BD se suelen utilizar plataformas en código abierto de Apache basadas en Hadoop[12], que utiliza miles de servidores convencionales de bajo coste y permite almacenar datos sin limitación de volumen. Hadoop está compuesto de varios módulos: *a)* Hadoop Common (contiene bibliotecas y herramientas); *b)* Hadoop Distributed File System (HDFS), un sistema de almacenamiento de archivos; *c)* YARN, una plataforma de gestión de recursos, y *d)* MapReduce, un modelo de programación en Java. Su principal ventaja es la capacidad para procesar de forma rápida enormes grupos de datos, gracias a sus clústeres paralelos y el sistema de distribución de documentos. Hadoop no copia en la memoria todos los datos para ejecutar operaciones y ejecuta los datos desde donde están almacenados.

En la actualidad se dispone de varias herramientas tecnológicas en código abierto (tabla 2) para trabajar con Hadoop, con el objetivo de capturar (Sqoop, Flume, Chukwa), procesar (MapReduce, YARN), consultar (Pig, JAQL, Hive), almacenar (HDFS, Hbase, Hive), transmitir (Storm, Spark) y analizar datos (Mahout, R).

Los análisis retrospectivos son útiles para identificar factores de riesgo, realizar estudios de coste-eficacia, selección de pacientes o estudios epidemiológicos, pero es necesario tener en cuenta las limitaciones y el apropiado uso de los datos, así como los riesgos de inexactitudes[13]. El estándar de referencia de la medicina basada en la evidencia son los ensayos clínicos controlados, aleatorizados y multicéntricos. Sin embargo, dada la alta frecuencia con la que estos ensayos dan un resultado negativo, es recomendable el uso previo de estudios retrospectivos mediante EHR. Con este objetivo se ha constituido en Estados Unidos una red (National Patient Centered Clinical Research Network) que proporciona datos de los EHR accesibles a los investigadores[14].

Sin un análisis adecuado, los datos no son útiles. Existen varias técnicas de análisis de datos, incluyendo la minería de datos (que permite encontrar patrones y extraer valores escondidos entre los datos), la visualización, el análisis estadístico y el *machine learning*. A las técnicas clásicas de minería de datos, como *association mining, clustering* y clasificación, les falta eficiencia, escalabilidad y precisión cuando se aplican a BD en un ambiente dinámico. Debido al tamaño de los datos, la rapidez a la que se van generando y su variabilidad, no es posible

Tabla 2. Herramientas tecnológicas en código abierto

Tecnología en código abierto	Fuente	Función	Características
Apache Sqoop™	https://sqoop.apache.org	Captura de datos	Transferencia de datos bidireccional entre Hadoop y bases de datos
Apache Flume™	https://flume.apache.org	Captura de datos	Transmisor de datos en tiempo real hacia Hadoop. Captura, agrega y mueve archivos de registros. Almacena datos en HDFS y HBase
Apache Chukwa™	http://chukwa.apache.org/	Captura/análisis de datos	Basado en HDFS y MapReduce
MapReduce™	https://www.tutorialspoint.com/es/hadoop/hadoop_mapreduce.htm	Procesamiento de datos	Resolución de problemas con *datasets* de gran tamaño
Apache Hadoop YARN™	http://hadoop.apache.org/docs/current/hadoop-yarn/hadoop-yarn-site/YARN.html	Procesamiento/análisis de datos	Mejor escalabilidad que MapReduce. Permite múltiples aplicaciones. Gestor de recursos avanzados
Apache pig™	https://pig.apache.org/	Consulta de datos	Plataforma para crear programas MapReduce
JAQL	https://developer.ibm.com/hadoop/docs/biginsights-ibm-open-platform/biginsights-value-add/jaql/jaql-overview/	Lenguaje de programación	Incorpora funciones *(in-built functions),* operadores principales *(core operators)* y adaptadores E/S
HDFS (Hadoop Distributed File System)	https://hadoop.apache.org/	Almacenamiento de datos	
Apache HBase	https://hbase.apache.org/	Almacenamiento de datos	Base de datos no relacionada de tipo NoSQL
Apache Hive	https://hive.apache.org/	Almacenamiento de datos	Permite representar datos en una base estructurada. Está principalmente basado en tablas
Apache Storm	https://storm.apache.org/	Transmisión de datos	La interface ISpout acepta cualquier tipo de dato en tiempo real. La interface iBolt se adapta a cualquier sistema de salida de datos
Apache Spark	https://spark.apache.org/	Transmisión de datos	Análisis de datos
Apache Mahout	https://mahout.apache.org/	Análisis de datos	Ofrece librerías para *clustering,* clasificación, filtros de colaboración y minería de patrones frecuentes y de textos. Herramientas adicionales
R	https://www.r-project.org/	Análisis de datos	Análisis estadístico y gráficos
Ricardo software	https://software.ricardo.com/	Análisis de datos	Permite hacer simulaciones y análisis

almacenarlos de forma permanente para analizarlos después. Por lo tanto, se necesitan nuevas herramientas como el *data stream learning* para optimizar las técnicas de análisis de datos, procesarlos en un período limitado con recursos limitados (p. ej., de memoria) y producir en tiempo real resultados precisos. La variabilidad del *stream* (flujo) da lugar a cambios impredecibles (p. ej., cambios en la distribución de las variables).

El objetivo del *machine learning* es obtener conocimiento y tomar decisiones inteligentes. Generalmente se divide en 3 subdominios: aprendizaje supervisado *(supervised learning),* aprendizaje no supervisado *(unsupervised learning)* y *reinforcement learning*[15]. El *deep learning* (que se traduciría como "aprendizaje en profundidad") es un campo de investigación muy activo dentro del *machine learning* y el reconocimiento de patrones. Juega un papel importante en aplicaciones para el análisis predictivo como la visión artificial, el reconocimiento de voz y el procesamiento del lenguaje natural. Se basa en el aprendizaje jerárquico y la extracción de diferentes niveles de abstracción de datos complejos. Es útil para simplificar el análisis de grandes volúmenes de datos, definir índices semánticos, marcar datos *(data tagging),* recuperar información y realizar tareas de discriminación como clasificación y predicción.

Sin embargo, a pesar de estas ventajas, el BD todavía presenta retos: *a)* la gran cantidad de datos. Las computaciones iterativas de los algoritmos de aprendizaje son muy difíciles de paralelizar. Se necesita crear algoritmos paralelos eficientes y escalables para mejorar las etapas de entrenamiento del *deep learning; b)* heterogeneidad. Las soluciones están restringidas por el tiempo de ejecución y la complejidad de los modelos; *c)* ruido de fondo y distribuciones no estacionarias como las derivadas de datos incompletos, la desaparición de categorías *(missing labels),* o la imprecisión inherente a la categorización de los datos *(noisy labeled datasets)*[16]; *d)* alta velocidad. Los datos se generan a una gran velocidad y se deben procesar en tiempo real. Además, los datos no suelen ser estacionarios y presentan cambios de distribución en el tiempo.

Para caracterizar datos no estacionarios (aquellos que pueden cambiar en el tiempo) que puedan utilizarse en métodos de aprendizaje basados en grandes flujos de datos y en el llamado "cambio de concepto" (cambio de distribución de variables en el tiempo), se han propuesto los algoritmos incrementales. Ejemplos de algoritmos incrementales incluyen los árboles de decisión (IDE4, ID5R), las reglas de decisión, las redes neuronales, las neuronas gaussianas, las redes RBF (learn++, ARTMAP) o el incremental SVM *(support-vector machine).* Cabe destacar los algoritmos *ensemble* o de conjunto, que son más flexibles y se adaptan mejor[17].

SEGURIDAD Y PRIVACIDAD DE LOS DATOS

En la actualidad, la privacidad es el gran problema que va en aumento con la implementación del *big data*. La generación diaria de miles de datos nos hace cada vez más vulnerables a la exposición de nuestra privacidad. La legislación protege la privacidad de personas mediante un método de notificación y consentimiento. Es necesario conocer que cuando se firma un consentimiento para que un sistema informático grabe nuestros datos estamos ofreciendo información que puede utilizarse como rastro posterior o huella digital. A modo de ejemplo, nuestras búsquedas en Google sin protección expresa de privacidad nos llevan a recibir posteriormente anuncios relacionados con estas[18].

La seguridad en el tratamiento de los datos personales y su libre circulación en el ámbito de la Unión Europea está regulada por el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) 2016/679 del Parlamento Europeo[19], aprobado el 27 de abril de 2016 (aplicable desde el 25 de mayo de 2018) y, en el ámbito nacional, por la Ley Orgánica de Protección de Datos y Garantía de los Derechos Digitales (LOPDGDD), aprobada el 18 de octubre de 2018.

APLICACIONES DEL *BIG DATA* A LA NEFROLOGÍA. ¿DÓNDE ESTAMOS Y QUÉ PODEMOS HACER? ¿ESTAMOS PREPARADOS?

En la actualidad se encuentra una vorágine de artículos y nuevas publicaciones en el ámbito de la medicina y concretamente en la nefrología relacionados con el uso de la inteligencia artificial como una herramienta de ayuda en el diagnóstico, evaluación del riesgo y abordaje del paciente con enfermedad renal, y que se podría definir como "nefrología inteligente". Los estudios diseñados hasta la actualidad cubren un amplio abanico de la nefrología, que incluye la nefrología clínica con predictores de progresión de ADPKD y nefropatía IgA, estudios de estimación y variabilidad del área bajo la curva de los inhibidores de la calcineurina en el trasplante renal, estudios en anemia y el peso seco óptimo en pacientes en programa de hemodiálisis y la identificación de patógenos responsables de la infección bacteriana en diálisis peritoneal[20].

Últimamente, la bibliografía ha comenzado a desarrollar modelos híbridos compuestos por diferentes tipos de técnicas de evaluación[21]. Consideremos, por ejemplo, la categorización de pacientes dependiendo de su evolución durante el proceso de trasplante. De manera intuitiva, las redes neuronales artificiales suelen considerar un objetivo definido por una variable dividida en diferentes categorías. El algoritmo correspondiente intenta aprender, y posteriormente replicar, la relación existente entre las variables independientes y la subsecuente clasificación de los pacientes entre las diversas categorías. La composición de dichas categorías no es necesariamente homogénea, pudiendo dar lugar a categorías con un número de observaciones que resulta insuficiente para inferir resultados suficientemente robustos estadísticamente. En este sentido, la definición de las diferentes categorías mediante procesos previos de optimización destinados a orientar el algoritmo durante su fase de aprendizaje constituye una parte fundamental del proceso de evaluación de los pacientes. En consecuencia, la bibliografía ha comenzado a diseñar estructuras híbridas que incluyen modelos de optimización (basados en variables con diversos tipos de imprecisión inherentes a su categorización), que tanto se utilizan para seleccionar diferentes muestras de pacientes dependiendo

de su eficiencia[22] como para clasificar la muestra e implementar una red neuronal en su posterior categorización[23].

Así, y como se ha comentado con anterioridad, en los últimos años existe un gran interés en el estudio y la difusión de la inteligencia artificial en nefrología, con la finalidad de mejorar estrategias diagnósticas, terapéuticas y pronósticas de los pacientes afectados de enfermedad renal, en los siguientes ámbitos: estudios de detección precoz del fracaso renal agudo y prevención[24-28], estudios en histología renal[29], estudios en fisiología renal[30,31], identificación de nuevas dianas terapéuticas en ERC[32-34], identificación de nuevas dianas terapéuticas en HTA[35,36], BD y diálisis[37-43], supervivencia[44] y trasplante[45].

FUTURO Y RETOS DEL *BIG DATA* PARA LA NEFROLOGÍA. PROPUESTAS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN. ¿QUÉ NECESITAMOS PARA QUE LA NEFROLOGÍA ESTÉ A LA CABEZA EN INVESTIGACIÓN EN *BIG DATA?*

La nefrología presenta una evolución histórica y es pionera a la hora de implantar los avances de la medicina, así como la tecnología que se va sucediendo. Pero en el siglo XXI, la información se plantea como prioritaria y su tratamiento complejo, así como las diferentes fuentes y su carácter heterogéneo, hacen necesarias herramientas para poder compartir dicha información y poder tener accesibilidad a una base de datos nacional con datos clínicos (públicos y privados) y datos genómicos, que sea lo más homogénea posible y se fundamente de la misma manera para que todos entendamos lo que pasa en nuestros pacientes[46]. Dichos sistemas de información no quedarían solo reducidos a los datos que manejamos en nuestra actividad clínica diaria si se pudiera conseguir que las grandes compañías compartieran sus datos. Todo ello, y de manera más automatizada y homogénea, nos llevaría a poder obtener dicha información, aunque se hacen necesarios estudios para evaluar la calidad de los datos[47].

En el campo de la nefrología, se van realizando estudios en áreas como la enfermedad renal crónica, el fracaso renal agudo y las diferentes opciones de diálisis, así como en el trasplante renal, que conllevan mucho campo para trabajar e investigar. Pero para ello, y acorde a la consecución de una información más veraz, homogénea y más accesible e instantánea, no solo contamos con la información de las historias clínicas y bases de datos hospitalarias, sino que esta se puede extraer de la digitalización de las muestras y diagnóstico histológico[48-50], de las imágenes radiológicas[51,52] y de la obtención de bases de datos poblacionales con datos y mortalidad. No hay que olvidar que es necesario diseñar algoritmos de decisión que ayuden a tomar decisiones médicas, como podría ser, en la asignación de los órganos donados[53,54], estimar la supervivencia de los receptores de injertos renales[55-58] o evitar la transmisión de enfermedades del donante[59].

La inteligencia artificial puede dar un soporte para poder tomar decisiones clínicas, que en ningún momento hasta ahora sustituiría la labor médica, pero ayudaría a tomar decisiones más precisas[60] e incluso a cambiar paradigmas como disponer de información en la consulta del impacto que tendría cada variable sobre la evolución del paciente[61], entendiéndolo como un global y no como objetivos univariables; así, por ejemplo, en el trasplante renal, en la consulta saber cómo está el paciente en el control de la presión arterial respecto a un paciente ideal, entendido como el que no se muere, no rechaza y no desarrolla un cáncer[23]. Pero para ello se necesita conseguir un grupo multidisciplinar basado en matemáticos, físicos, bioingenieros, informáticos, a nivel nacional y dedicado al análisis de los datos (algo así como un *supercomputing group* dedicado a la nefrología), que trabajen en estrecha relación con los investigadores o clínicos en nefrología. Y lo que es importante, conseguir fuentes de financiación nacionales e internacionales que permitan desarrollar todos estos estudios y tecnología clave para poder avanzar en la comprensión de las enfermedades que nos acontecen y poder ofrecer una mejor atención a nuestros pacientes cada día en la consulta.

Con la finalidad de abordar correctamente la inteligencia artificial y BD en nefrología es necesario la creación de equipos multidisciplinares, quizás llamados en un futuro *supercomputing nephrologist group,* formados por matemáticos, nefrólogos, físicos, bioingenieros, informáticos y estadísticos. En la actualidad, mucha financiación de proyectos, tanto en el marco español como en el europeo, está dedicada a la creación de BD e inteligencia artificial, pero creemos que es necesaria la financiación por parte de instituciones sanitarias de dichos proyectos dirigidos a mejorar el abordaje del paciente renal.

Conflicto de intereses

No hay conflictos de interés.

Conceptos clave

1. El conocimiento generado por la ciencia de los datos y la inteligencia artificial tendrá un impacto en la práctica clínica con ayudas al diagnóstico, la instauración de tratamientos personalizados, el diseño de fármacos, la identificación de poblaciones de riesgo o el rastreo de información en la historia clínica electrónica, emergiendo lo que podríamos llamar "nefrología inteligente".
2. La historia clínica electrónica es útil para el abordaje diario de los pacientes, para la ayuda a la toma de decisiones y para la exploración de la información con fines de gestión, epidemiológicos o de investigación.
3. La privacidad de los datos es el gran problema que va en aumento con la implementación del *big data* y la legislación protege la privacidad de personas mediante un método de notificación y consentimiento.
4. En la actualidad se encuentran numerosos artículos en nefrología relacionados con el uso de la inteligencia artificial como una herramienta de ayuda en el diagnóstico, evaluación del riesgo y abordaje del paciente con enfermedad renal.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. DZone [consultado 19-11-2019]. Disponible en: https://dzone.com/
2. Ashley EA. Towards precision medicine. Nat Rev Genet. 2016;17:507-22.
3. Feldman B, Martin EM, Skotnes T. Big Data in Healthcare Hype and Hope. Big Data; 2012.
4. Eysenbach G. What is e-health? J Med Internet Res. 2001;3:1-5.
5. Hernández Medrano I, Tello Guijarro J, Belda C, Ureña A, Salcedo I, Espinosa-Anke L, et al. Savana: Re-using Electronic Health Records with Artificial Intelligence. International Journal of Interactive Multimedia and Artificial Intelligence. 2017;4:8-12.
6. Muñoz Carrero A, Romero Gutiérrez A, Marco Cuenca G, Abad Acebedo I, Cáceres Tello J, Sánchez de Madariaga R, et al. Manual Práctico de Interoperabilidad Semántica para Entornos Sanitarios Basada en Arquetipos. Madrid: Unidad de Investigación en Telemedicina y e-Salud, Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Economía y Competitividad; 2013.
7. Hulsen T, Jamuar SS, Moody AR, Karnes JH, Varga O, Hedensted S, et al. From Big Data to Precision Medicine. Front Med (Lausanne). 2019;6:34.
8. Yao JT, Yao YY. A granular computing approach to machine learning. Proceedings of the 1st International Conference on Fuzzy Systems and Knowledge Discovery (FSKD'02). 2002.
9. Zhou L, Fujita H. Posterior probability based ensemble strategy using optimizing decision directed acyclic graph for multi-class classification. Information Sciences. 2017;400-401:142-16.
10. Skowron A, Jankowski A, Dutta S. Interactive granular computing. Granular Computing. 2016;1:95-113.
11. Wang G, Yang J, Xu J. Granular computing: from granularity optimization to multi-granularity joint problem solving. Granular Computing. 2017;2:105-20.
12. Bappalige SP. An introduction to Apache Hadoop for Big Data [consultado 19-11-2019]. Disponible en: https://opensource.com/life/14/8/intro-apache-hadoop-big-data
13. Balas EA, Vernon M, Magrabi F, Gordon LT, Sexton J. Big Data Clinical Research: Validity, Ethics, and Regulation. Stud Health Technol Inform. 2015;216:448-452.
14. Terry K, Fridsma D, Haley D, Hepp K; Medical Economics Staff. The future of interoperability. Med Econ. 2014;91:30, 32-4, 36.
15. Qiu J, Wu Q, Ding G, Xu Y, Feng S. A survey of machine learning for big data processing. EURASIP Journal on Advances in Signal Processing. 2016;2016:67.
16. Li J, Wong Y, Zhao Q, Kankanhalli MS. Learning to Learn from Noisy Labeled Data. 2019 [consultado 19-11-2019]. Disponible en: https://github.com/LiJunnan1992/MLNT
17. Sayed-Mouchaweh M, editor. Learning from Data Streams in Evolving Environments: Methods and Applications. Springer; 2019.
18. Monleón Getino A. El impacto del Big-data en la Sociedad de la Información. Significado y utilidad. Historia y Comunicación Social. 2015;20:427-45.
19. Reglamento (UE) 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). Diario Oficial de la Unión Europea. 2016:L119/1-88.
20. Niel O, Bastard P. Artificial Intelligence in Nephrology: Core Concepts, Clinical Applications, and Perspectives. Am J Kidney Dis. 2019;74:803-10.
21. Toloo M, Zandi A, Emrouznejad A. Evaluation efficiency of large scale data set with negative data: an artificial neural networks approach. The Journal of Supercomputing. 2015;71:2397-411.
22. Ahmadvand S, Pishvaee MS. An efficient method for kidney allocation problem: a credibility-based fuzzy common weights data envelopment analysis approach. Health Care Manag Sci. 2018;21:587-603.

23. Arteaga FJS, Caprio DD, Cucchiari D, Campistol JM, Oppenheimer F, Diekmann F, et al. Modeling Patients as Dynamical Systems: Evaluating the Efficiency of Kidney Transplantation through Multi-Stage Data Envelopment Analysis [abstract]. Am J Transplant. 2019;19 Suppl 3.
24. Colpaert K, Hoste EA, Steurbaut K, Benoit D, Van Hoecke S, De Turck F, et al. Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class. Crit Care Med. 2012;40(4):1164-70.
25. He J, Hu Y, Zhang X, Wu L, Waitman LR, Liu M. Multi-perspective predictive modeling for acute kidney injury in general hospital populations using electronic medical records. JAMIA Open. 2019;2: 115-22.
26. Sawhney S, Fraser SD. Epidemiology of AKI: Utilizing Large Databases to Determine the Burden of AKI. Adv Chronic Kidney Dis. 2017;24:194-204.
27. Bagshaw SM, Goldstein SL, Ronco C, Kellum JA; ADQI 15 Consensus Group. Acute kidney injury in the era of big data: The 15 th Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). Can J Kidney Health Dis. 2016;3:5.
28. Nadkarni GN, Coca SG. Temporal trends in AKI: Insights from big data. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:1-3.
29. Gallego J, Pedraza A, Lopez S, Steiner G, Gonzalez L, Laurinavicius A, et al. Glomerulus Classification and Detection Based on Convolutional Neural Networks. J Imaging. 2018;4:20.
30. Zhao Y, Yang CR, Raghuram V, Parulekar J, Knepper MA. Big: A large-scale data integration tool for renal physiology. Am J Physiol Renal Physiol. 2016;311:F787-92.
31. Huling JC, Pisitkun T, Song JH, Yu MJ, Hoffert JD, Knepper MA. Gene expression databases for kidney epithelial cells. Am J Physiol Renal Physiol. 2012;302:F401-7.
32. Cisek K, Krochmal M, Klein J, Mischak H. The application of multi-omics and systems biology to identify therapeutic targets in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2016;31:2003-11.
33. Morris AP, Le TH, Wu H, Akbarov A, Van der Most PJ, Hemani G, et al. Trans-ethnic kidney function association study reveals putative causal genes and effects on kidney-specific disease aetiologies. Nat Comm. 2019;10:29.
34. Singh K, Betensky RA, Wright A, Curhan GC, Bates DW, Waikar SS. A concept-wide association study of clinical notes to discover new predictors of kidney failure. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:2150-8.
35. Giri A, Hellwege JN, Keaton JM, Park J, Qiu C, Warren HR, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. Nat Genet. 2019;51:51-62.
36. Mahajan A, Rodan ARR, Le THH, Gaulton KJ, Haessler J, Stilp AM, et al. Trans-ethnic Fine Mapping Highlights Kidney-Function Genes Linked to Salt Sensitivity. Am J Hum Genet. 2016;99:636-46.
37. Erickson KF, Qureshi S, Winkelmayer WC. The Role of Big Data in the Development and Evaluation of US Dialysis Care. Am J Kidney Dis. 2018;72:560-8.
38. Vito D, Casagrande G, Bianchi C, Costantino ML. How to extract clinically useful information from large amount of dialysis related stored data. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2015;2015:6812-5.
39. Barbieri C, Molina M, Ponce P, Tothova M, Cattinelli I, Ion Titapiccolo J, et al. An international observational study suggests that artificial intelligence for clinical decision support optimizes anemia management in hemodialysis patients. Kidney Int. 2016;90:422-9.
40. Barbieri C, Bolzoni E, Mari F, Cattinelli I, Bellocchio F, Martin JD, et al. Performance of a predictive model for long-Term hemoglobin response to darbepoetin and iron administration in a large cohort of hemodialysis patients. PLoS One. 2016;11:e0148938.
41. Canaud B, Barbieri C, Marcelli D, Bellocchio F, Bowry S, Mari F, et al. Optimal convection volume for improving patient outcomes in an international incident dialysis cohort treated with online hemodiafiltration. Kidney Int. 2015;88:1108-16.
42. Barbieri C, Mari F, Stopper A, Gatti E, Escandell-Montero P, Martínez-Martínez JM, et al. A new machine learning approach for predicting the response to anemia treatment in a large cohort of End Stage Renal Disease patients undergoing dialysis. Comput Biol Med. 2015;61:56-61.
43. Ion Titapiccolo J, Ferrario M, Barbieri C, Marcelli D, Mari F, Gatti E, et al. Predictive modeling of cardiovascular complications in incident hemodialysis patients. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2012;2012:3943-6.
44. Chen B, Fan VY, Chou YJ, Kuo CC. Costs of care at the end of life among elderly patients with chronic kidney disease: patterns and predictors in a nationwide cohort study. BMC Nephrology. 2017; 18:1-14.
45. Massie AB, Kuricka LM, Segev DL. Big data in organ transplantation: Registries and administrative claims. Am J Transplant. 2014;14: 1723-30.
46. Saran R, Steffick D, Bragg-Gresham J. The China Kidney Disease Network (CK-NET): "Big Data-Big Dreams". Am J Kidney Dis. 2017; 69:713-6.
47. Sirgo G, Esteban F, Gómez J, Moreno G, Rodríguez A, Blanch L, et al. Validation of the ICU-DaMa tool for automatically extracting variables for minimum dataset and quality indicators: The importance of data quality assessment. Int J Med Inform. 2018;112: 166-72.
48. Barisoni L, Hodgin JB. Digital pathology in nephrology clinical trials, research, and pathology practice. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2017;26:450-9.
49. Hermsen M, De Bel T, Den Boer M, Steenbergen EJ, Kers J, Florquin S, et al. Deep Learning-Based Histopathologic Assessment of Kidney Tissue. J Am Soc Nephrol. 2019;30:1968-79.
50. Denic A, Morales MC, Park WD, Smith BH, Kremers WK, Alexander MP, et al. Using computer-assisted morphometrics of 5-year biopsies to identify biomarkers of late renal allograft loss. Am J Transplant. 2019;19:2846-54.
51. Regge D, Mazzetti S, Giannini V, Bracco C, Stasi M. Big data in oncologic imaging. Radiol Med. 2017;122:458-63.
52. Campanella G, Hanna MG, Geneslaw L, Miraflor A, Werneck Krauss Silva V, Busam KJ, et al. Clinical-grade computational pathology using weakly supervised deep learning on whole slide images. Nat Med. 2019;25:1301-9.
53. Briceño J, Cruz-Ramírez M, Prieto M, Navasa M, Ortiz de Urbina J, Orti R, et al. Use of artificial intelligence as an innovative donor-recipient matching model for liver transplantation: results from a multicenter Spanish study. J Hepatol. 2014;61:1020-8.
54. Dorado-Moreno M, Pérez-Ortiz M, Gutiérrez PA, Ciria R, Briceño J, Hervás-Martínez C. Dynamically weighted evolutionary ordinal neural network for solving an imbalanced liver transplantation problem. Artif Intell Med. 2017;77:1-11.
55. Mark E, Goldsman D, Gurbaxani B, Keskinocak P, Sokol J. Using machine learning and an ensemble of methods to predict kidney transplant survival. PLoS One. 2019;14:0209068.

56. Sapir-Pichhadze R, Kaplan B. Seeing the Forest for the Trees. Transplantation. 2019: doi:10.1097/TP.0000000000002923. [Epub ahead of print].
57. Loupy A, Toquet C, Rouvier P, Beuscart T, Bories MC, Varnous S, et al. Late Failing Heart Allografts: Pathology of Cardiac Allograft Vasculopathy and Association With Antibody-Mediated Rejection. Am J Transplant. 2016;16:111-20.
58. Aubert O, Higgins S, Bouatou Y, Yoo D, Raynaud M, Viglietti D, et al. Archetype analysis identifies distinct profiles in renal transplant recipients with transplant glomerulopathy associated with allograft survival. J Am Soc Nephrol. 2019;30:625-39.
59. Mark E, Goldsman D, Keskinocak P, Sokol J. Using machine learning to estimate survival curves for patients receiving an increased risk for disease transmission heart, liver, or lung versus waiting for a standard organ. Transpl Infect Dis. 2019;21:e13181.
60. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Puerta-Alcalde P, Moreno-García E, Soriano A. Artificial intelligence to support clinical decision-making processes. EBioMedicine. 2019;46:27-9.
61. Fournier M-C, Foucher Y, Blanche P, Legendre C, Girerd S, Ladrière M, et al; DIVAT Consortium. Dynamic predictions of long-term kidney graft failure: an information tool promoting patient-centred care. Nephrol Dials Transplant. 2019;34:1961-9.

NEFROLOGIA BASADA EN LA EVIDENCIA
Publicación del Grupo de Nefrología Basada en la Evidencia de la SEN

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

¿Puede atrasentán reducir el número de eventos renales de manera segura en un grupo seleccionado de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica?

Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, et al; SONAR Committees and Investigators. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;393:1937-47.

Análisis crítico: **Sergi Codina[1], Adriana Sierra-Ochoa[2], Nuria Montero[1], Julio Pascual[2]**

[1]Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona
[2]Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

NefroPlus 2019;11(2):12-15

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

Tipo de diseño y seguimiento

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y multicéntrico. El período de reclutamiento fue entre mayo de 2013 y julio de 2017, con una media de seguimiento de 2,2 años.

Asignación

Se inició tratamiento con atrasentán (0,75 mg vía oral al día) durante 6 semanas a todos los pacientes. A este período se le denominó período de enriquecimiento (*enrichment period,* EP). Los pacientes que tras el EP presentaron una reducción > 30% del cociente albúmina/creatinina (A/Cr) en orina (respondedores) fueron aleatorizados a tratamiento con atrasentán o placebo con una relación 1:1, estratificada según zona geográfica, A/Cr basal (≤ 1.000 mg/g o > 1.000 mg/g) y porcentaje de reducción de A/Cr (30 a < 45%, 45 a 60% y > 60%). Los que tras el EP presentaron reducción < 30% del A/Cr (no respondedores) también se aleatorizaron, aunque solo los respondedores fueron la población de análisis primario de eficacia y seguridad.

Enmascaramiento

Doble ciego. Se generó un placebo con exactamente la misma apariencia, olor, programa de administración y empaquetado que atrasentán.

Ámbito

Multicéntrico. Participaron 689 centros de 41 países.

Pacientes

Criterios de inclusión

Pacientes de entre 18 y 85 años, con diabetes mellitus (DM) tipo 2 (DM2), filtrado glomerular estimado (eFG) entre 25-75 ml/min, A/Cr en orina entre 300 y 5.000 mg/g, en tratamiento con IECA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina)/ARA II (antagonistas del receptor de la angiotensina II) a dosis máximas toleradas y estables durante 4 semanas, péptido natriurético cerebral (BNP) ≤ 200 pg/ml y presión arterial sistólica (PAS) ≤ 180 mmHg y ≥ 110 mmHg.

Criterios de exclusión

Ingreso reciente en el hospital por insuficiencia cardíaca, historia de edema facial o periférico grave, historia de hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar o cualquier enfermedad pulmonar dependiente de oxigenoterapia, DM tipo 1 y presencia de otra enfermedad renal no relacionada con la DM2.

Intervenciones

Al finalizar el EP se generaron 2 poblaciones: respondedores y no respondedores. Ambas poblaciones se asignaron aleatoriamente a mantener tratamiento con atrasentán o bien cambio a placebo. El seguimiento medio fue de 2,2 años.

El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar.

Variables de resultado

Variable principal

El resultado primario de este estudio fue la eficacia de atrasentán en retrasar la progresión a enfermedad renal crónica (ERC), que se define como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de uno de los componentes de la variable renal compuesta que incluyó:

- Aumento de la Cr sérica hasta el doble de la basal (que se confirmó con una segunda medición al menos 30 días después).
- Progresión a ERC avanzada (necesidad de diálisis ≥ 90 días, persistencia de una tasa de eFG < 15 ml/min/1,73 m^2 durante ≥ 90 días, trasplante renal).

Variables secundarias

- Renal: tiempo hasta la pérdida del 50% de eFG.
- Cardiorrenal: variable compuesta que incluyó aumento de Cr sérica, progresión a ERC, muerte cardiovascular o infarto cardíaco/cerebral no mortal.

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

- Cardiovascular: variable compuesta que incluyó muerte cardiovascular o infarto cardíaco/cerebral no mortal.
- Efectos adversos relacionados con retención hidrosalina: edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, hipervolemia y anemia.

Tamaño muestral



Tamaño muestral calculado: 425 eventos (basado en una reducción del riesgo del 27% con un poder estadístico del 90% y un error alfa del 0,05, y se consdideró una incidencia del 6% para la variable principal compuesta). El tamaño muestral y el poder estadístico se publicaron previamente en el protocolo del estudio SONAR[1].

De los 5.107 pacientes que iniciaron el EP, 2.648 se consideraron respondedores y se aleatorizaron 1:1 al grupo atrasentán o placebo. Completaron el seguimiento 1.144 pacientes del grupo de atrasentán y 1.131 pacientes del grupo placebo.

Se generó también una subpoblación de pacientes considerados no respondedores para evaluar si en este grupo también se objetivaban efectos beneficiosos. De los 2.461 pacientes considerados no respondedores durante el EP, 1.020 se aleatorizaron 1:1.

El estudio finalizó prematuramente (incluso del análisis interino predefinido en el protocolo) dado que la tasa de episodios fue mucho menor de la que se esperaba basada en la asociación entre reducción de la excreción de albúmina urinaria inducida por fármacos y los cambios en el riesgo de ERCA[2]. Se recogieron únicamente 184 episodios principales (poder del 90% para *hazard ratio* [HR] 0,62 y del 80% para HR 0,66 [error alfa, 0,05]).

Promoción

El estudio lo financió la empresa farmacéutica Abbvie, que además contribuyó al diseño, monitorización y desarrollo del ensayo clínico. Algunos miembros de Abbvie revisaron el manuscrito y pudieron hacer sugerencias antes de la publicación del estudio.

Sin embargo, los autores declaran acceso completo a todos los datos y la responsabilidad final ante el manuscrito publicado.

No se declararon otros conflictos de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

La asignación estratificada fue satisfactoria y se consiguieron 2 grupos poblacionales similares en cuanto a sexo, raza, peso y comorbilidades.

En resumen, se trataba de paciente obesos (IMC [índice de masa corporal], 30,3 y 30,4 en los grupos de atrasentán y placebo, respectivamente), con DM2 de largo tiempo de evolución (16,8 y 16,7 años) y con retinopatía diabética asociada en un 34,6 y 34,2%.

El eFG en el momento basal era de 44 ml/min frente a 43,7 ml/min, con un A/Cr de 797 y 805 mg/g en el grupo atrasentán y placebo, respectivamente.

Resultado primario

Ver tabla 1.

Variables secundarias

En cuanto a la variables secundarias, se objetivó una disminución del riesgo de pérdida del 50% del eFG con atrasentán (HR: 0,73; IC del 95%, 0,55-0,98; p = 0,038); sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables compuestas de episodios cardiorrenales ni cardiovasculares.

El grupo de pacientes no respondedores no presentó diferencias para ninguna de las variables secundarias entre los 2 grupos.

Efectos secundarios

Tal y como se ha descrito en trabajos realizados con antagonistas del receptor de la endotelina, hubo mayor número de pacientes con anemia en el grupo de atrasentán (el 18,5 frente al 10,3%; p < 0,0001) y más episodios de retención hidrosalina (el 36,6 frente al 32,3%; p = 0,022). Dichas diferencias se objetivaron tanto en pacientes respondedores como en no respondedores.

No hubo diferencias en hospitalizaciones secundarias a insuficiencia cardíaca (p = 0,064).

Tabla 1. Resultados principales en pacientes respondedores (atrasentán [n = 1.325] frente a placebo [n = 1.323])

Resultado primario (resultado renal compuesto = a + b)	
RR (IC del 95%)	0,75 (0,57-1)
RAR, % (IC del 95%)	1,97 (0,03-3,93)
RRR, % (IC 95%)	25 (1-43)
NNT (IC 95%)	51 (25-2597)
Aumento al doble de la creatinina sérica (a)	
RR (IC del 95%)	0,72 (0,51-1)
RAR, % (IC del 95%)	1,67 (0,01-3,3)
RRR, % (IC del 95%)	28 (–1 a 49)
NNT (IC del 95%)	60 (30-167.008)
Enfermedad renal terminal (b)	
RR (IC del 95%)	0,83 (0,6 a 1,13)
RAR, % (IC del 95%)	1,07 (–0,69 a 2,84)
RRR, % (IC del 95%)	17 (–13 a 40)
NNT (IC del 95%)	94 (–144 a 35)

Durante el período de enriquecimiento (EP) se objetivó una reducción media del 51,8% del cociente albúmina/creatinina (A/Cr), una reducción de 6,1 mmHg de la presión arterial sistólica y un aumento del 6,1% del valor del péptido natriurético cerebral (BNP).
Estos cambios remitieron en aquellos pacientes asignados posteriormente al grupo placebo, con un mayor incremento de A/Cr en el grupo placebo (diferencia, 33,6%; IC del 95%, 29,1-38,2; p < 0,0001), y el cambio en la presión arterial media entre grupos fue de –1,6 mmHg (IC del 95%, –2,5 a –0,7; p = 0,00054). El incremento en el BNP fue mayor en el grupo de atrasentán, del 10,5% (IC del 95%, 5,1-15,4; p < 0,0001). No hubo cambios en el peso entre grupos.
NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Atrasentán reduce el riesgo de progresión de enfermedad renal diabética en pacientes con DM2 y ERC con un perfil clínico seleccionado. La finalización prematura del estudio puede haber sesgado los resultados respecto a los efectos cardiovasculares.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Si bien el control glucémico, de la presión arterial y del uso de IECA o ARA II son los pilares para reducir el riesgo renal en pacientes con DM2, otros aspectos pueden contribuir a la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad renal. Entre ellos, la expresión de endotelina 1, estimulada por múltiples factores (acidosis, hipoxia, angiotensina II, dislipemia, etc.), se ha relacionado con la pérdida progresiva de función renal[3]. En este contexto, el desarrollo de fármacos antagonistas del receptor de endotelina puede suponer una nueva herramienta terapéutica nefroprotectora. Uno de estos antagonistas, atrasentán, ha mostrado su capacidad de reducir la albuminuria como variable intermedia para la disminución del riesgo de progresión a ERC[4]. Sin embargo, se han descrito importantes efectos adversos al uso de dicho fármaco que incluso han obligado a interrumpir prematuramente algunos ensayos clínicos[5].

El presente estudio pretende demostrar el papel beneficioso de atrasentán en un grupo de pacientes seleccionado para maximizar los efectos beneficiosos y, a su vez, minimizar los efectos adversos. Para hacerlo, el grupo SONAR ha realizado un riguroso ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico que ha seguido a más de 3.000 pacientes, para evaluar el riesgo de progresión de enfermedad renal en pacientes tratados con dosis bajas de atrasentán (0,75 mg/día). Los resultados parecen confirmar la capacidad de atrasentán para reducir la progresión a ERC, mediante la reducción de A/Cr y de la presión arterial, en esta población seleccionada de pacientes. Sin embargo, los hallazgos del estudio (aunque estadísticamente significativos) tienen una discreta relevancia clínica (reducción de un 2,8 respecto un 3,7% de una variable renal compuesta), probablemente debido a la necesidad de terminación del estudio de forma prematura, por lo que no se pudieron objetivar diferencias estadísticamente significativas en progresión a ERC o eventos cardiovasculares.

Pese a una meticulosa selección y monitorización de los pacientes, el grupo tratado con atrasentán presentó mayor tasa de efectos adversos considerados graves (retención hidrosalina y anemia), si bien no ocasionó mayor tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Metodológicamente, el estudio es consistente, sin sesgos en cuanto a la secuencia de aleatorización, enmascaramiento y presentación de datos, pero con una amenaza potencial a la validez por 2 motivos: la finalización prematura del estudio, que puede haber enmascarado resultados, y la participación activa del promotor de la molécula en el análisis y presentación del estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los resultados de este ensayo clínico confirman el efecto beneficioso de atrasentán en la reducción de A/Cr y, a largo plazo, en la disminución de eventos renales en pacientes con DM2 y ERC. Sin embargo, la escasa magnitud de la diferencia clínica y la relativamente alta frecuencia de efectos adversos sugieren que atrasentán podría ser un fármaco útil solo en el abordaje individualizado de algunos pacientes concretos, y no en el tratamiento estándar de la enfermedad renal asociada a diabetes.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Fármacos en DM2 y enfermedad renal asociada a DM2
Subespecialidad: Nefrología clínica
Tipo de artículo: Ensayo clínico aleatorizado
Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2. Enfermedad renal crónica. Enfermedad renal diabética. Nefropatía diabética. Atrasentán. Antagonistas del receptor de la endotelina
NIVEL DE EVIDENCIA: 1b
GRADO de RECOMENDACIÓN: A
(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

Conflicto de intereses

Los Dres. Sergi Codina, Adriana Sierra-Ochoa, Nuria Montero y Julio Pascual declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heerspink HJL, Andress DL, Bakris G, Brennan JJ, Correa-Rotter R, Dey J, et al. Rationale and protocol of the Study Of diabetic Nephropathy with AtRasentan (SONAR) trial: A clinical trial design novel to diabetic nephropathy. Diabetes Obes Metab. 2018;20:1369-76.
2. Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, De Zeeuw D; Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASSURE) Consortium. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. J Am Soc Nephrol. 2015;26:2055-64.
3. Kohan DE, Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. Kidney Int. 2014;86:896-904.
4. De Zeeuw D, Coll B, Andress D, Brennan JJ, Tang H, Houser M, et al. The endothelin antagonist atrasentan lowers residual albuminuria in patients with type 2 diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2014;25:1083-93.
5. Mann JF, Green D, Jamerson K, Ruilope LM, Kuranoff SJ, Littke T, et al; ASCEND Study Group. Avosentan for overt diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2011;21:527-35.

¿Existe asociación entre la hipertensión arterial esencial en la adolescencia tardía (16-19 años) y la enfermedad renal crónica terminal en el futuro?

Leiba A, Fishman B, Twig G, Gilad D, Derazne E, Shamiss A, et al. Association of Adolescent Hypertension with future End-Stage Renal Disease. JAMA Intern Med. 2019;179:517-23.

Análisis crítico: **María Dolores Martínez Esteban, Teresa Vázquez Sánchez, Juana Alonso Titos, Domingo Hernández Marrero**

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

NefroPlus 2019;11(2):16-18

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

Tipo de diseño y seguimiento

Estudio de cohorte retrospectivo a partir de una base de datos administrativa (registro de las Israel Defense Forces y el registro End-Stage Renal Disease of the Israel Ministry of Healthy). La mediana de seguimiento fue de 19,6 años (10,4-31,2); este comenzaba el día del examen físico en el centro de reclutamiento y finalizaba cuando aparecían datos del sujeto en el registro End-Stage Renal Disease of the Israel, fallecimiento o fecha límite del estudio.

Asignación

No procede por el tipo de estudio.

Enmascaramiento

Ninguno.

Ámbito

Fuerzas de Defensa Israelíes.

Pacientes

Candidatos sanos al servicio militar de las Fuerzas de Defensa de Israel, entre 16-19 años de edad, varones y mujeres, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1967 y el 31 de diciembre de 2013. Debían haberse sometido a un examen médico 1 año antes de su reclutamiento. Se excluyeron los fallecidos o sometidos a tratamiento renal sustitutivo antes del inicio del registro de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) (1 de enero de 1990). También se excluyeron los que presentaban un daño renal establecido o enfermedad que supusiera un riesgo para ello (vasculitis, diabetes mellitus, lupus, etc.). Se analizaron todos los casos de ERCT incluidos en el registro desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2014.

Intervenciones

Todos los individuos fueron sometidos a una anamnesis detallada y un examen físico. Se midieron la altura y el peso para calcular el índice de masa corporal (IMC) y la presión arterial (PA) sistólica y diastólica media (en sedestación). También se les realizó un análisis de orina. En caso de valores de PA > 140/90 mmHg, se derivaba al sujeto a su médico de primaria para que le realizaran 10 medidas consecutivas de la PA en un período de 3 semanas. Si se encontraban resultados anormales en el análisis de orina, se realizaba un análisis de orina de 24 h y se derivaba al nefrólogo. El diagnóstico final de hipertensión esencial era realizado por el equipo médico de las Fuerzas de Defensa Israelíes, cuando la media de PA ambulatoria era > 140/90 mmHg y al menos el 50% de las lecturas superaban este valor. Las siguientes variables se recogieron como potenciales predictores del desarrollo de ERCT: sexo, edad, IMC, nivel socioeconómico, nivel de estudios y país de origen, y la cohorte se dividió en hipertensos y no hipertensos.

Variable de resultado

Se estableció como variable de resultado el desarrollo de ERCT, que se definió como la necesidad de tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante renal. Se incluyeron todos los casos de ERCT recogidos en el registro israelí de ERCT desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2014.

Estadística

Se realizó un análisis de supervivencia sin ajustar para determinar la incidencia acumulada de ERCT. Mediante modelo de Cox crudo de riesgos proporcionales se

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

estimaron la tasa bruta de riesgo y el intervalo de confianza (IC) del 95% para la ERCT. Se incluyeron para el análisis multivariante las variables que en estudios previos se relacionaban con la variable de resultado y las que lo hicieron en el univariante. El modelo final multivariante se ajustó para sexo, edad en el momento del examen médico, año de nacimiento, país de origen y nivel socioeconómico. Se llevó a cabo un subanálisis adicional para varios períodos de reclutamiento, para minimizar el impacto del período sin datos de ERCT (ausencia de registro de ERCT desde el 1 de enero de 1967 hasta el 31 de diciembre de 1989). La tasa de ERCT se estimó en función de diferentes edades de los participantes incluidos desde el 1 de enero de 1967 hasta el 31 de diciembre de 2014, y se hizo un análisis de sensibilidad de los sujetos incluidos desde el 1 de enero de 1977 hasta el 31 de diciembre de 2013. También se llevó a cabo un subanálisis de los sujetos con HTA grave y sin sobrepeso, y un análisis separado de los sujetos con sobrepeso y obesidad.

Promoción y conflicto de intereses

Los autores no especifican conflicto de intereses. Aparentemente, sin financiación.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

La cohorte final incluyó 2.658.238 individuos, de los cuales 7.997 habían sido diagnosticados de HTA esencial. El 60% eran varones, con una media de edad de 17,4 años. El 49% de los pacientes hipertensos tenía sobrepeso y el 28,9%, obesidad, comparado con el 12,9% de sobrepeso y obesidad en el grupo de los no hipertensos. La mayor parte de los sujetos hipertensos (63,7%) eran originarios de Norteamérica, un 42,4%, de Europa y un 21,3%, de la Unión Soviética. El 59,2% del grupo de hipertensos había cursado estudios durante más de 12 años.

Variable principal

Durante una mediana de seguimiento de 19,6 años, con un total de 56.287.945 personas/año, se detectó una tasa cruda de incidencia de ERCT del 3,9 por 100.000 personas/año en el grupo de no hipertensos, frente al 20,2 por 100.000 personas/año en el grupo de hipertensos. En el modelo de regresión de Cox no ajustado, la HTA establecida en la adolescencia suponía un riesgo 5 veces mayor de ERCT (*hazard ratio* [HR]: 5,07; IC del 95%, 3,73-6,88). En el modelo de análisis multivariante ajustado por año de nacimiento, edad en el momento del examen físico y sexo (modelo 2), esta asociación se seguía manteniendo (HR: 3,33; IC del 95%, 2,45-4,52). En el modelo final multivariante (modelo 3), que ajustaba también para el IMC, país de origen, años de estudio y nivel socioeconómico, la HTA suponía casi el doble de riesgo de ERCT (HR: 1,98; IC del 95%, 1,42-2,77).

Los resultados de los análisis de sensibilidad mediante modelos de regresión de Cox ajustado (modelo 3), analizando los sujetos incluidos en la cohorte entre 1977 y 2013 (HR: 1,82; IC del 95%, 1,01-3,26) y en la de 1967-1984 (HR: 1,90; IC del 95%, 1,33-2,68), siguen mostrando la asociación entre HTA esencial en la adolescencia y ERCT.

Se realizó un análisis de sensibilidad con los individuos que no tenían sobrepeso u obesidad (el 81,7% de la cohorte original). La HR no ajustada para ERCT fue 2,59 (IC del 95%, 1,34-4,98). En el modelo multivariante 3 se encontró asociación entre HTA y ERCT (HR, 2,11; IC del 95%, 1,05-4,24). En los individuos con sobrepeso u obesidad también se encontró esta asociación con una HR de 1,90 (IC del 95%, 1,29-2,78).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La HTA esencial bien establecida en la adolescencia parece estar asociada a un futuro desarrollo de ERCT. Se ha observado que esta asociación es independiente del sobrepeso o de la obesidad y de la gravedad de la hipertensión.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los estudios de cohorte pueden aportar conocimientos que generen impacto en la práctica médica. No están exentos de ser vulnerables al efecto de los factores de confusión. No obstante, gracias a los modelos de regresión se pueden controlar diferentes sesgos a los que estos estudios son proclives. El caso que nos ocupa es un estudio de cohorte retrospectivo, publicado en una revista con alto factor de impacto (20,768), que trata de establecer la asociación entre la HTA esencial en la adolescencia tardía y el desarrollo futuro de ERCT. El período de seguimiento fue lo suficientemente largo (19,6 años de mediana) y con una cohorte amplia que in-

cluye a varones y mujeres de diferentes razas, etnias y nivel socioeconómico, lo que hace más factible la extrapolación de los resultados a otras poblaciones. No obstante, la tasa de HTA reportada entre los sujetos adolescentes de la cohorte es más baja que las descritas en otros estudios. Esto pudo deberse a la exclusión de pacientes con comorbilidades asociadas con frecuencia a HTA y a la forma en que se establece el diagnóstico de HTA en los diferentes estudios, a veces basado en una única medida de la PA. La fuente de datos es un registro, pero no se nombra en el estudio la regularidad con la que se actualiza, quién imputa los datos o quién los extrae para el posterior análisis. Tampoco se proporciona información referente a si existió validación interna o externa de los datos del registro. El registro de ERCT israelí no se crea hasta 1990, por lo que no se dispone de datos anteriores a esa fecha. Esto supone una pérdida de potencia estadística, por lo que los autores realizan análisis de sensibilidad en diversos supuestos para compensar esta ausencia de datos no aleatoria.

El modelo analítico se construyó en este caso con un objetivo estimativo, en el que el interés radicó en estimar la asociación de una o más variables independientes con la variable dependiente[1]. Por ello se llevó a cabo un ajuste para los factores pronósticos de confusión y se comprobó la persistencia de la asociación HTA esencial en adolescencia-ERCT. El estudio presenta, tal y como comentan sus autores, ciertas limitaciones: falta información clínica relevante, como valores de PA durante el período de seguimiento o la tasa de filtrado glomerular estimada en el momento del examen médico, y que podría afectar al resultado sobre el riesgo futuro de ERCT. Si bien el resultado del estudio sugiere que los adolescentes con HTA establecida tienen un mayor riesgo para desarrollar ERCT en el futuro, no se puede aseverar que la HTA sea la causa de ERCT.

Los estudios observacionales representan una alternativa válida a los estudios experimentales; no obstante, son más vulnerables a sesgos y necesitan de un amplio conocimiento de la metodología y análisis para no dar lugar a resultados erróneos o mal interpretados.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Estudio epidemiológico realizado en un ámbito muy concreto, pero con una cohorte amplia y un tiempo largo de seguimiento, que demuestra la asociación entre la HTA esencial establecida en la adolescencia y la aparición futura de ERCT, independientemente del sobrepeso o de la gravedad de la HTA. Si bien sus resultados deberían idealmente confirmarse con estudios prospectivos controlados, se trata de un estudio con una cohorte amplia, un largo período de seguimiento, una metodología óptima y consistencia en los resultados.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hipertensión esencial en la adolescencia tardía
Subtema: Evolución a enfermedad renal crónica terminal
Subespecialidad: Nefrología clínica. Hipertensión arterial
Palabras clave: Hipertensión arterial esencial. Adolescencia. Sobrepeso. Obesidad. Enfermedad renal crónica terminal
NIVEL DE EVIDENCIA: Medio
GRADO DE RECOMENDACIÓN: Moderado

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hernández D, Pascual J, Abraira V, Lorenzo V, Quereda C. Estudios observacionales y registros como fuentes de evidencia en el trasplante renal. Nefrología. 2006;26:66-76.

¿El bloqueo de la convertasa C5 y del complejo de ataque de membrana C5b-9 con eculizumab modifica la progresión de la glomerulonefritis membranoproliferativa primaria?

Ruggenenti P, Daina E, Gennarini A, Carrara C, Gamba S, Noris M, et al; EAGLE Study Group. C5 Convertase Blockade in Membranoproliferative Glomerulonephritis: A Single-Arm Clinical Trial. Am J Kidney Dis. 2019;74:224-38.

Análisis crítico: **M. Dolores Sánchez de la Nieta García[1], Mercedes Velo Plaza[1], Antolina Rodríguez Moreno[1], Ana I. Sánchez-Fructuoso[1], José Ramón Muñoz-Rodríguez[2]**

[1]Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

[2]Unidad de Investigación Traslacional. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

NefroPlus 2019;11(2):19-22

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

Tipo de diseño y seguimiento

Estudio exploratorio piloto de fase 2, de cohorte prospectivo, de un solo brazo y abierto.

Asignación

No referida.

Enmascaramiento

No referido.

Ámbito

Registro italiano de glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) en el CRC Malattie Rare Aldo e Cele Dacco Ranicas del Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS (Bérgamo, Italia).

Pacientes

Diez casos de GNMP diagnosticados mediante biopsia renal de GNMP mediada por inmunocomplejos (GNMP-IC) o con depósito predominante de C3 (GNC3), con aclaramiento de creatinina > 20 ml/min/1,73 m^2, proteinuria persistente > 3,5 g/día en adultos o > 40 mg/m^2/h (o 2 mg/mg de cociente proteína-creatinina en muestras aisladas de orina en niños), niveles séricos de C3 < 80 mg/dl y niveles plasmáticos de sC5b-9 > 1.000 ng/ml (correspondiente a la media + 10 veces la desviación estándar o de los valores de controles sanos) en al menos 2 mediciones consecutivas realizadas con una mediana de 10 semanas de diferencia, y que hubieran recibido tratamiento conservador estable durante los últimos 6 meses, incluidos los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los bloqueadores de los receptores de la angiotensina. Se excluyeron los pacientes mayores de 75 años, con evidencia de GNMP secundaria, con cambios histológicos renales crónicos avanzados (> 50% de los glomérulos con esclerosis global y > 50% de la corteza renal con fibrosis intersticial y atrofia tubular), que hubieran recibido esteroides o inmunosupresores durante los últimos 6 meses o cualquier tratamiento clínico que se esperase que pudiera afectar a la finalización o los hallazgos del estudio. También se excluyeron las mujeres embarazadas o lactantes, o fértiles sin métodos anticonceptivos eficaces, los pacientes sin capacidad de entender los riesgos y beneficios potenciales del estudio o la incapacidad legal.

Intervenciones

Tratamiento secuencial con eculizumab durante 2 períodos de 48 semanas separados por 12 semanas de lavado (secuencial *off-on-off-on*).

Dosis y administración

Eculizumab intravenoso 900 mg semanal durante 4 semanas (> 40 kg de peso), posteriormente 1.200 mg cada 14 ± 2 días.

Variables de resultado

- Descenso de la proteinuria de 24 horas a las 24 y 48 semanas del tratamiento.
- Estabilización de la tasa de filtrado glomerular.
- Aumento de los niveles de albúmina.
- Aumento de los niveles de C3, C4 y C5b-9.

Tamaño muestral

Se trata de un estudio exploratorio piloto en una enfermedad muy rara, por lo que el tamaño de la muestra se determinó sobre la base del número esperado de pacientes potencialmente disponibles durante un pe-

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

ríodo de reclutamiento predefinido de aproximadamente 1 año, en lugar de sobre la base de un cálculo de potencia.
Se contó con 10 pacientes inscritos en el estudio EAGLE que recibieron terapia con eculizumab. Nueve de ellos completaron el segundo año de tratamiento.

■ **Promoción**
La farmacéutica Alexion financió y proporcionó eculizumab, sin tener participación en el diseño del estudio, en la interpretación de los resultados y en la realización o sumisión del artículo revisado para su publicación. Los autores declaran que no tienen otros intereses financieros.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos
Se analizó un solo grupo, en el que se incluyeron 4 pacientes con GNC3 y 6 con GNMP-IC. Posteriormente se compararon 2 grupos: los no respondedores con los respondedores parciales.

Resultados
De los 10 pacientes estudiados, 3 presentaron remisión parcial y 7 fueron no respondedores.

Resultados primarios
- Reducción de proteinuria a las 24 y 48 semanas de manera estadísticamente significativa en el grupo global.
- Remisión completa (proteinuria < 0,3 g/día): ningún paciente alcanzó la remisión completa.
- Remisión parcial (proteinuria < 3,5 g/día con descenso del 50% desde proteinuria basal): 3 pacientes alcanzaron la remisión parcial, 2 en el primer período de tratamiento y 1 en el segundo.
- No respuesta: 7 pacientes.

Resultados secundarios
- La tasa de filtrado glomerular (FG) se mantuvo sin cambios significativos en todo el período de estudio, pero transitoriamente y de manera significativa se incrementó en el período de lavado en los no respondedores. Un paciente progresó a insuficiencia renal terminal durante el segundo período de tratamiento.
- Descenso de albúmina sérica de manera significativa en todo el período de tratamiento.
- Los niveles de C3 estaban persistentemente descendidos en el período de estudio, pero transitoriamente y de manera significativa se incrementaron en el período de lavado en los no respondedores.
- Los niveles de C4 estuvieron siempre estables y en rango normal.
- Los niveles plasmáticos de sC5b-9 se normalizaron en el primer período de tratamiento, regresaron a niveles basales en el período de lavado y, de nuevo, se normalizaron en el segundo período de lavado en ambos grupos.
- Los pacientes respondedores parciales alcanzaron una reducción significativa de la proteinuria en el primer período de tratamiento. La proteinuria se incrementó a niveles basales en el período de lavado, revirtiendo en el segundo período de tratamiento.
- Los 3 pacientes respondedores, con remisión parcial, eran C3Nef (factor nefrítico del complemento C3) negativos. De los no respondedores, 2 eran C3Nef negativos y 5, C3Nef positivos.

Variable principal
Proteinuria a las 24 y 48 semanas.

Variables secundarias
- Proteinuria a 1, 12 y 36 semanas.
- Tasa de FG medida por aclaramiento de iohexol y que se calculó según la creatinina sérica por la fórmula CKD-EPI.
- Albúmina sérica.
- Niveles séricos de C3 y C4.
- Niveles plasmáticos de sC5b-9.
- Actividad de C3Nef.

Efectos secundarios
No graves:

- Reacciones agudas a la infusión de eculizumab que revirtieron espontáneamente.
- Dolor torácico y naúseas en la primera infusión en un paciente, resueltos sin hospitalización ni tratamiento.

– Cefalea con visión borrosa y hemianopsia transitoria en un paciente.
– Cefalea en 5 pacientes.

Graves: una neumonía por neumococo: hospitalizado, tratado y resuelto.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con GNMP-IC o GNC3 con síndrome nefrótico persistente, la eficacia del tratamiento con eculizumab, que se evaluó por la respuesta de la proteinuria, es pobre e independiente de los valores séricos del complejo de ataque de membrana C5b-9. Esto sugiere un papel patogénico importante de otras vías dependientes de C3. El tratamiento con eculizumab en la GNMP estabiliza la tasa de pérdida de FG.

Los pacientes con el marcador C3Nef positivo no obtienen beneficio del tratamiento con eculizumab.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este es el primer estudio prospectivo en fase 2 en el que se emplea un anticuerpo anti-C5 (eculizumab) como tratamiento de la GNMP (mediada por anticuerpos o del tipo C3).

El diseño del ensayo incluía 2 períodos de 48 meses de tratamiento separados por un período de lavado de 12 semanas (diseño *on-off*). Se requerían, para recibir el eculizumab, niveles séricos elevados de la fracción de ataque de membrana del complemento (sC5b-9), y se asumió que esto podía ser predictor de respuesta a dicho tratamiento.

Basándose en el posible papel de las alteraciones de la regulación del complemento en la fisiopatología de esta nefropatía, otros autores han publicado casos clínicos aislados tratados con este anticuerpo, con el posible sesgo de publicación preferente de resultados positivos. La serie de Le Quintrec et al[1] es la más amplia que se ha publicado, recoge los datos clínicos solicitados por un cuestionario e incluye 26 pacientes tratados en diferentes hospitales de Francia y un centro de Canadá. Sin embargo, no es una población tan homogénea, ni en el tipo de paciente ni en los tratamientos adicionales recibidos, como en esta serie de Ruggenenti tratados todos en el Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri.

Las 2 publicaciones coinciden en la falta de eficacia de eculizumab en esta nefropatía, en claro contraste con el efecto tan relevante que tiene en otra patología mediada por el complemento como es el síndrome hemolítico-urémico. Los franceses describen una respuesta completa en el 25% de los casos, parcial en otro 25% y ausencia de respuesta en el 50% de los enfermos. En este trabajo se obtienen también unos decepcionantes resultados evaluados por la falta de respuesta de la proteinuria, aunque se estabiliza la pérdida de FG.

El dato más interesante, que ambos autores coinciden en señalar, es que los valores de las concentraciones séricas de sC5b-9 o de los otros componentes de la vía alternativa del complemento no permiten predecir la respuesta al tratamiento. Además, el descenso de los valores de sC5b-9 con eculizumab no se sigue del mismo efecto antiproteinúrico en todos los pacientes. Estos hallazgos podrían indicar que la inhibición del factor C5 se dirige solo a un aspecto de la nefropatía (la inflamación glomerular mediada por el complejo C5b-9), con una acción más limitada sobre el principal agente causal de la enfermedad (el depósito de inmunoglobulinas o activación persistente de la C3 convertasa). Probablemente los nuevos fármacos dirigidos a modular la C3 convertasa transformen radicalmente el tratamiento, al menos de la glomerulopatía C3. Se ha postulado que el depósito histológico en el tejido renal de determinadas fracciones del complemento, como C5b-9, puede dirigir el tratamiento más idóneo, pero, en el momento actual, los resultados son controvertidos[2].

En esta serie italiana, la presencia de C3Nef es un marcador de mala respuesta al tratamiento que se podría explicar por el efecto de este autoanticuerpo, con activación persistente de la C3 convertasa, y el consiguiente depósito de C3b y sus fragmentos en el riñón.

Por último, hay que destacar que el trabajo señala la infraestimación de FG que se calculó por CKD-EPI con respecto al que se midió por aclaramiento de iohexol en pacientes con síndrome nefrótico, y alerta del error de apreciación de la función renal por la citada fórmula.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Pobre eficacia del tratamiento prolongado con eculizumab en la GNMP medida como respuesta de la proteinuria, pero con estabilización de la pérdida de FG.

CLASIFICACIÓN

Tema: Tratamiento de la glomerulonefritis membranoproliferativa
Subtema: Eculizumab
Tipo del artículo: Tratamiento
Palabras clave: Glomerulonefritis membranoproliferativa. Glomerulopatía C3. Eculizumab
NIVEL DE EVIDENCIA: Baja
GRADO de RECOMENDACION: Débil
(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

Conflicto de intereses

Los autores del análisis crítico de este artículo declaran que no presentan conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of clinical response to eculizumab in patients with C3 glomerulopathy. Am J Kidney Dis. 2018;72:84-92.
2. Wilson HR, Medjeral-Thomas NR, Gilmore AC, Trivedi P, Seyb K, Farzaneh-Far R, et al. Membrane attack complex in lupus nephritis. Kidney Int. 2019;95:655-65.

¿Se puede predecir el pronóstico renal en pacientes con nefropatía IgA en el momento de la biopsia renal con criterios clínicos e histológicos?

Barbour SJ, Coppo R, Zhang H, Liu ZH, Suzuki Y, Matsuzaki K, et al; International IgA Nephropathy Network. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. JAMA Intern Med. 2019;179:942-52.

Análisis crítico: **Cristina Rabasco, Mario Espinosa**
Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2019;11(2):23-25

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

Tipo de diseño y seguimiento

El objetivo del estudio es validar un modelo de predicción de riesgo en pacientes con nefropatía IgA (NIgA) mediante factores de riesgo clínicos e histológicos.

Estudio retrospectivo de cohortes, que analizó pacientes adultos con NIgA diagnosticados mediante biopsia renal. En el estudio se incluyen varias cohortes multiétnicas de diferentes estudios previos independientes y de distintos continentes: Europa (estudio VALIGA, n = 1.406), Europa, Asia y Norteamérica (estudio de validación de Oxford, n = 187), China (Beijing, n = 410; Nanjing, n = 1.026) y Japón (Fukuoka, n = 702; Tokyo, n = 635).

Se realizó seguimiento de los pacientes desde la fecha de la biopsia renal hasta la aparición de cualquiera de los siguientes criterios: progresión a enfermedad renal crónica terminal (ERCT) o reducción permanente de la tasa de filtración glomerular (TFG) > 50% con respecto al valor basal en el momento de la biopsia renal. La mediana de seguimiento fue de 5,3 (3,2-8,1) años.

Ámbito

Pacientes de varias cohortes multiétnicas de estudios previos.

Enmascaramiento

Al tratarse de un análisis retrospectivo, no procede.

Pacientes y asignación

Se incluyeron 4.631 pacientes de las diferentes cohortes internacionales. Estos se dividieron en 2 cohortes (derivación y validación) para validar externamente los 2 modelos de predicción; en uno de ellos se incluyó la raza del paciente y en el otro no se incluyó.

En la *cohorte de derivación* se incluyeron las cohortes de VALIGA, Nanjing y Tokyo, y en la *cohorte de validación,* las cohortes de Beijing, Fukuoka y Oxford.

Criterios de inclusión

Diagnóstico de NIgA primaria mediante biopsia renal, disponibilidad del *score* MEST en el momento de la biopsia renal y seguimiento a largo plazo después de la biopsia renal.

Criterios de exclusión

Edad menor de 18 años, ERCT en el momento de la biopsia renal (definida por: TFG < 15 ml/min/1,73 m^2, diálisis o trasplante renal) y no disponer de datos de TFG en el momento de la biopsia renal y durante el seguimiento.

En la *cohorte de derivación* se incluyó un total de 3.067 pacientes que cumplían los criterios de inclusión; tras analizar los criterios de exclusión, se quedaron un total de 2.781 pacientes. En la *cohorte de validación* se incluyó un total de 1.564 pacientes, que finalmente se quedaron en 1.146. En total se analizaron 3.927 pacientes.

Variables de resultado

- El desarrollo de ERCT. Se consideró que un sujeto alcanzaba dicho estadio cuando su TFG estimada descendía por debajo de 15 ml/min/1,73 m^2, llegada a diálisis y trasplante renal.
- Reducción permanente de la TFG > 50% con respecto al valor basal en el momento de la biopsia renal.

Tamaño muestral

No se realizó evaluación del tamaño muestral en el artículo. Sí se tuvo en cuenta que la cohorte de validación requería menos pacientes y eventos para obtener resultados en comparación con la cohorte de derivación (1.146 frente a 2.781 pacientes).

Promoción

La financiación y el apoyo para este proyecto los proporcionaron los fondos de la subvención del Canadian Institutes of Health Research (PCG-155557).

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

RESULTADOS PRINCIPALES

El estudio incluyó a 3.927 pacientes, con una edad media de 35,4 años, el 55,3% eran varones. El riesgo de alcanzar una reducción del 50% en la TFG o progresar a ERCT a los 5 años fue del 14,7% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 13,1-16,3%) en la cohorte de derivación y del 13,3% en la cohorte de validación.

Análisis de derivación

Se crearon varios modelos de predicción en la cohorte de derivación, que incluía un total de 2.781 pacientes.

- *Modelo clínico:* que incluía TFG, presión arterial media (PAM) y proteinuria en el momento de la biopsia renal.
- *Modelo limitado:* que incluía TFG, PAM y proteinuria en el momento de la biopsia renal, además del *score* MEST.
- *Modelo completo con raza:* TFG, PAM, proteinuria en el momento de la biopsia, edad en la biopsia renal, sexo, raza (la raza se categorizó como chino, japonés, blanco u otros), presencia de semilunas en la biopsia, índice de masa corporal (IMC), uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA II) en el momento de la biopsia, tratamiento inmunosupresor, interacciones entre la edad y la TFG y entre la proteinuria y la PAM, y *score* MEST.
- *Modelo completo sin raza:* se utilizaron los mismos predictores que en el modelo anterior, pero con una interacción entre el uso de IECA/ARA II y la proteinuria en lugar de la raza.

En comparación con el modelo clínico, el resto de los modelos tuvieron un mejor ajuste del modelo, mejor discriminación y una mejora significativa en la reclasificación. Comparado con el modelo limitado, el modelo completo con raza tenia mejor ajuste del modelo que el anterior. El modelo completo sin raza tenía un patrón similar. Ambos modelos completos tenían un riesgo previsto y observado muy similar con respecto al objetivo primario 5 años después de la biopsia renal y durante la duración del seguimiento. Cuando ambos modelos completos se compararon entre sí, no hubo ninguna tendencia estadística que favoreciese un modelo respecto al otro. Sobre la base de estos resultados, ambos modelos completos se evaluaron en el análisis de validación externa.

Análisis de validación

La validación externa se realizó en una cohorte de 1.146 pacientes. Para ambos modelos completos, el índice C (0,82; IC del 95%, 0,81-0,83 con raza; 0,81; IC del 95%, 0,80-0,82 sin raza) y R^2_D (ambos 35,3%) fueron similares o mejores que en la cohorte de validación con una excelente calibración.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los 2 modelos completos de predicción demostraron ser precisos y ser métodos validados para ayudar a los clínicos a mejorar el seguimiento y el tratamiento de la nefropatía por IgA en cohortes multiétnicas.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La NIgA es la glomerulopatía primaria más frecuente en el mundo, y la evolución renal a largo plazo de los enfermos que la padecen puede ser mala, por eso es muy importante conocer las herramientas para predecir el pronóstico renal en estos pacientes y valorar la necesidad de tratamiento inmunosupresor.

Los trabajos realizados a partir de grandes bases de datos administrativas aportan información muy interesante desde el punto de vista epidemiológico. Este estudio aborda las limitaciones de otros modelos predictivos previos en NIgA. El gran tamaño de la cohorte del presente estudio de diferentes centros de internaciones con pocos criterios de exclusión asegura que se abarque el espectro completo de la enfermedad, desde pacientes con alto riesgo de progresión a ERCT hasta pacientes con bajo riesgo de progresión. Esto hace que estos modelos de predicción se puedan extrapolar a todos los pacientes con NIgA. Ocurre de la misma manera con la raza; hasta ahora los modelos de predicción descritos se centraban en una única raza o en una zona geográfica determinada. Como se sabe, la incidencia y pronóstico de la NIgA son diferentes según la raza; este trabajo reúne cohortes internacionales para reflejar esta diversidad étnica e incluye la raza como una variable predictiva.

Por otro lado, son modelos de predicción fáciles de implementar en la práctica clínica diaria. Utilizan el sistema de puntuación histológica MEST, que recientemente se ha validado en múltiples grupos étnicos y que en el momento actual es un *score* recomendado para analizar en la biopsia renal por el patólogo. Las otras variables predictoras que analizan se usan habitualmente en la práctica clínica y suelen estar disponibles en el momento de la biopsia renal.

Como limitaciones, es un estudio en el que los modelos de predicción solo se podrían aplicar a pacientes con NIgA y no son aplicables a otros tipos de enfermedad renal. En el análisis solo se incluye a adultos; por tanto, tampoco se pueden aplicar en niños.

Estos modelos de predicción se han diseñado para aplicarse en el momento de la biopsia renal, sin tener en cuenta que la NIgA es una enfermedad lentamente progresiva, por lo que sería interesante que se pudiesen usar en otros puntos de tiempo en la trayectoria de la enfermedad.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Trabajo epidemiológico realizado y validado, que aporta nueva información sobre el pronóstico de los pacientes con NIgA. Sus resultados se deberían contrastar en otros contextos e incluso en otros tipos de enfermedad renal, y mediante estudios prospectivos.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Pronóstico de la nefropatía IgA
Subespecialidad: Nefrología clínica y glomerulopatías
Palabras clave: Nefropatía IgA. Pronóstico. Puntuación de MEST. Tasa de filtración glomerular. Enfermedad renal crónica terminal. Modelos predictivos
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)

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Medidas de la capacidad predictiva de los modelos de regresión logística[1]

Una medida de ajuste para los resultados binarios en un modelo de regresión logística es el índice C. En estudios clínicos, el índice C da la probabilidad de que un paciente seleccionado al azar que experimentó un evento tuviera una puntuación de riesgo más alta que un paciente que no había experimentado el evento. Se puede demostrar que coincide con el área bajo la curva ROC utilizada como medida de exactitud de una prueba diagnóstica. Un valor por debajo de 0,5 indica un modelo muy pobre. Un valor de 0,5 significa que el modelo no es mejor para predecir un resultado que la probabilidad aleatoria. Un valor de 1 indica predicción perfecta, esto es, el modelo discrimina perfectamente entre pacientes que desarrollan evento y los que no.

El ajuste general del modelo se evaluó mediante R^2_D y el criterio de información de Akaike (AIC); un aumento en R^2_D y una reducción en AIC sugieren un mejor ajuste del modelo.

La reclasificación se evaluó utilizando la mejora continua de reclasificación neta (NRI), que evalúa la capacidad de un modelo para aumentar o disminuir el riesgo previsto en los pacientes que experimentan o no el evento, y con la mejora de la discriminación integrada (IDI), que es la mejora promedio en sensibilidad, penalizada por la pérdida de especificidad en todos los posibles cortes.

La calibración es la concordancia entre el riesgo predicho y el riesgo observado. Se produce una mejor calibración cuando el riesgo previsto está más cerca del riesgo observado.

Conflicto de intereses

Los Dres. Mario Espinosa y Cristina Rabasco declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. J Clin Epidemiol. 2001;54:774-81.

¿Cuál es la pauta más eficaz y segura de hierro intravenoso en el tratamiento de la ferropenia en pacientes en hemodiálisis?

Macdougall IC, White C, Anker SD, Bhandari S, Farrington K, Kalra PA, et al; PIVOTAL Investigators and Committees. Intravenous Iron in Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. N Engl J Med. 2019;380:447-58.

Análisis crítico: **José Portolés Pérez, Leyre Martín Rodríguez**

Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. REDInREN RETIC 016/009/009 ISCIII RETYC. Madrid. Grupo de Anemia de la SEN

NefroPlus 2019;11(2):26-30

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

Tipo de diseño y seguimiento

Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, ciego para eventos finales. Realizado entre noviembre de 2013 y junio de 2018. EudraCT 2013-002267-25.

Asignación

Aleatoria, no enmascarada. Estratificación según acceso vascular (fístula arteriovenosa [FAV] nativa/protésica/catéter), diabetes (sí/no) y tiempo en diálisis (mayor/menor de 5 meses).

Enmascaramiento

Abierto para investigadores y pacientes, ciego para asignación de eventos, realizado por un comité independiente.

Ámbito

Multicéntrico (50 centros) en un único país (Reino Unido), con período de reclutamiento entre noviembre de 2013 y junio de 2018.

Pacientes

Pacientes mayores de 18 años, que hubieran iniciado hemodiálisis periódica dentro de los 12 meses antes de la visita de inclusión, con índice de saturación de transferrina (IST) ≤ 30%, con niveles de ferritina ≤ 400 µg/l, que estuvieran recibiendo algún tipo de agente estimulador de la eritropoyetina (AEE). Cualquier terapia de hierro que se hubiera prescrito previamente debía estar discontinuada en la visita de inclusión.

Se excluyeron los pacientes con esperanza de vida menor a 12 meses, pacientes con un trasplante de donante vivo programado en los siguientes 12 meses, pacientes con proteína C reactiva > 50 mg/l, con infección activa, neoplasia maligna activa, hepatopatía crónica, insuficiencia cardíaca avanzada (NYHA IV), embarazo o lactancia, antecedentes de sobrecarga férrica adquirida o hipersensibilidad grave a compuestos de hierro.

Intervenciones

Aleatoria, no enmascarada. Estratificación según acceso vascular (FAV nativa, FAV protésica o catéter), diagnóstico de diabetes (sí/no) y tiempo en diálisis (mayor o menor de 5 meses).

Régimen proactivo o de dosis alta

Recibían 400 mg de hierro sacarosa mensual, siempre que no superasen los límites de seguridad: ferritina, 700 µg/l o IST del 40%. En ese caso, el tratamiento con hierro intravenoso (i.v.) se suspendía hasta la analítica mensual siguiente.

Régimen reactivo o de dosis baja

Recibieron una dosis de entre 0 y 400 mg de hierro sacarosa con el objetivo de mantener un nivel de ferritina mínimo de 200 µg/l y un IST del 20%.

Variables de resultado

Variable de resultado principal

Muerte por todas las causas o un agregado de eventos cardiovasculares (CV) no fatales (infarto agudo de miocardio [IAM], accidente cerebrovascular [ACV] y hospitalización por insuficiencia cardíaca [ICC]).

Analizado como tiempo hasta el primer evento.

Variables de resultado secundario de eficacia

- Muerte por cualquier causa.
- Incidencia de infarto de miocardio no fatal, incidencia de ACV no fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Como eventos recurrentes añadidos al primer evento que era evento principal.
- Necesidad de uso y dosis de AEE.
- Requerimientos de transfusión.
- Calidad de vida percibida, según resultados en los cuestionarios EQ-ED QOL y KDQOL.

Variables de resultado secundario de seguridad

- Trombosis de acceso vascular.
- Hospitalización por cualquier causa.
- Hospitalización por causa infecciosa.
- Eventos de infección.

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

Tamaño muestral



El estudio se diseñó como de no inferioridad, con una *hazard ratio* (HR) con límite de no inferioridad de 1,25, para una potencia estadística del 80%.
Los autores asumieron una tasa de aparición de eventos a 3 años de un 40% en el grupo de dosis baja y un 10% de pérdidas de seguimiento, incluyendo las pérdidas por trasplante renal. El estudio requería un tamaño muestral de 2.080 pacientes con estimación de 631 eventos (variable de resultado principal) para demostrar no inferioridad de la terapia de dosis alta frente a dosis baja. En caso de demostrar no inferioridad, se realizaría un test de superioridad de 2 colas (estadístico de Wald), sin penalización en lo que respecta al valor de p.

Promoción

El diseño del ensayo fue impulsado por investigadores académicos. Se auspició desde Kidney Research UK, con financiación sin restricción de Vifor-FMC-Renal-Pharma. El producto en investigación, hierro sacarosa, lo proporcionó sin coste la compañía. La compañía fue notificada del desarrollo del ensayo a través de informes y cartas de actualización. No se establecieron acuerdos de confidencialidad.
La vigilancia en seguridad y análisis de datos la realizó un comité independiente.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se aleatorizaron un total de 2.141 pacientes a los grupos de dosis alta (n = 1.093) y dosis baja (n = 1.048). Esta constituye la población por intención de tratar. Los subgrupos fueron homogéneos, excepto respecto a la hemoglobina (Hb) basal, algo más alta en el grupo de dosis alta (10,6 ± 1,4 frente a 10,5 ± 1,4 g/dl; p = 0,04) y al hábito tabáquico (fumadores activos más numerosos en el grupo de dosis alta: el 13,3 frente al 9,9%; p = 0,03).

Los pacientes del grupo de dosis alta recibieron, como era de esperar, mayor dosis mensual (mediana, 264 frente a 145 mg), que representa 2.000 mg de hierro sacarosa más que el grupo control a 12 meses.

El ascenso de los niveles de ferritina y de IST fue notablemente mayor y más rápido en el grupo de dosis alta.

En cuanto a las dosis acumuladas de AEE, estas fueron menores en el grupo de dosis alta en todo momento tras la aleatorización (mediana, 29.757 UI de eritropoyetina humana recombinante (rHuEPO), rango intercuartílico (RIQ), 18.673-48.833 frente a 38.805 UI, RIQ, 24.377-60.620; mediana de diferencia de –7.539 UI mensual, IC del 95%, –9.485-5.582]). Si bien el objetivo de Hb se alcanzó antes en el grupo de dosis alta, el grupo de dosis baja lo alcanzó igualmente más tarde.

Variable principal

Grupo I, dosis alta: n = 1.093, y grupo II, dosis baja: n = 1.048.

Al final del seguimiento, en el grupo de dosis alta se detectó un evento de resultado primario en 320 pacientes (29,3%), frente a 338 (32,3%) en el grupo de dosis baja.

Esto supuso una HR de 0,85 (IC del 95%, 0,73-1,0; p < 0,001 para no inferioridad y p= 0,04 para superioridad).

Este efecto se mantuvo en todos los subgrupos predefinidos en proyecto y tras censurar por los pacientes que discontinuaron la terapia de hierro i.v.

Reducción absoluta del riesgo (RAR), 3,0% (IC del 95%, 0,9-6,9); reducción relativa del riesgo (RRR), 9% (IC del 95%, 3-20); número de pacientes que es necesario tratar (NNT), 34 (IC del 95%, 15-107).

Variables secundarias

- Muerte: similar incidencia en ambos grupos: 246 frente a 269 (HR: 0,84; IC del 95%, 0,71-1,0).
- Evento agregado de IAM no fatal, ACV no fatal, hospitalización por ICC: fue menor en el grupo de dosis alta (HR: 0,80; IC del 95%, 0,64-1,0).
- Transfusiones de sangre: menor en el grupo de dosis alta (HR: 0,79; IC del 95%, 0,65-0,95).
- Calidad de vida EQ-5D o KDQL *score:* no se observaron diferencias significativas.

Variables de seguridad

- Trombosis de acceso vascular: hubo una tendencia no significativa hacia mayor incidencia en el grupo de dosis alta, el 24,0 frente al 20,8% (razón de tasas: 1,15; IC del 95%, 0,96-1,38; p = 0,12).
- Hospitalización por cualquier causa: no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Tasa de eventos de infecciones

La incidencia fue menor en el grupo de dosis alta, aunque sin alcanzar significación (63,3 frente a 69,4 eventos por cada 100 pacientes-año; razón de tasas: 0,91; IC del 95, 0,79-1,05).

Es de resaltar que los resultados aquí analizados no son los que se publicaron inicialmente como artículo de NEJM (original disponible en la *web* de la revista como anexo). En ese primer artículo, se concluía que la estrategia proactiva de dosis alta no era inferior respecto a la dosis baja, pero sin alcanzar superioridad para la variable principal de evento compuesto (p = 0,11).

Posteriormente se publicó una fe de errores (DOI:10.1056/NEJMx180044), en el que señalaban que habían analizado erróneamente los eventos (IAM no fatal, ACV no fatal y hospitalización por ICC) por adjudicación a juicio del investigador (abierto) y no según el comité de asignación, que era ciego y estaba así predefinido en protocolo. Tras este reanálisis, los resultados pasaron a ser de superioridad.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores del Grupo de Estudio PIVOTAL concluyen que la pauta de hierro i.v. proactiva a dosis altas demostró superioridad frente a la pauta reactiva a dosis bajas para reducir la tasa de evento combinado CV y muerte por cualquier causa en pacientes anémicos con tratamiento AEE en HD. Se alcanzaron antes los objetivos de Hb, se redujo la dosis de AEE y no se asoció a un aumento de riesgo de trombosis de acceso, infecciones ni otros eventos de seguridad.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La anemia es una complicación frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica, y prácticamente constante en los pacientes en hemodiálisis, y se asocia a morbimortalidad importante[1].

Actualmente, el tratamiento disponible incluye AEE y suplementos de hierro. En estudios previos se mostró evidencia sobre la eficacia de AEE, y en ellos también se observó la importancia de no corregir por completo los niveles de anemia, por asociarse con morbimortalidad fundamentalmente CV (TREAT, CHOIR)[2,3]. A partir de estos estudios se comenzó a vislumbrar la importancia de los suplementos de hierro sobre el efecto en la reducción de necesidades de AEE y, posteriormente, se demostró una asociación entre la corrección de los parámetros de ferrocinética y la disminución de insuficiencia cardíaca y mejoría en calidad de vida[4].

Sin embargo, hasta la fecha no existe evidencia científica sólida que permita generar un consenso sobre la posología, ni sobre los objetivos para los parámetros de ferrocinética de dichos suplementos en pacientes en hemodiálisis[1,5].

El objetivo de este estudio es el de evaluar la eficacia y la seguridad de 2 pautas diferentes de hierro i.v. (hierro sacarosa) en pacientes en hemodiálisis. Se compara una prescripción proactiva de 400 mg mensuales, limitada por los márgenes superiores de seguridad en los rangos objetivos (ferritina < 700 µg/l e IST < 40%) en comparación de una prescripción reactiva, en que se pretende minimizar los aportes de hierro i.v., con la administración de entre nada y 400 mg mensuales, para superar el límite inferior que define el déficit de hierro con ferritina < 200 µg/l e IST < 20%. El objetivo de Hb fue el mismo en ambos grupos (10-12 g/dl).

Los pacientes reclutados fueron seguidos durante una mediana de 2,1 años y se analizaron eventos duros como muerte y eventos CV, así como resultados de seguridad como las infecciones y las trombosis de acceso vascular.

Se trata de un planteamiento novedoso enfocado a una estrategia global de ferroterapia que incluye dosificaciones y límites de ferrocinética y que no se había explorado previamente en ningún ensayo clínico aleatorizado.

Así, según los resultados de este estudio, el grupo proactivo alcanzó una mejoría inicial de Hb más rápida; habiendo partido ambos grupos de cifras similares, la media de Hb a los 3 meses fue de 11,2 g/dl en el grupo proactivo, respecto a 10,6 g/dl en el grupo reactivo. Durante el primer año, las cifras de Hb se mantuvieron estables y similares en ambos grupos, pero se hizo a costa de una

dosis mayor de AEE en el grupo reactivo, que además requirió más transfusiones. La dosis media de AEE fue de aproximadamente 7.400 UI/semana en el grupo proactivo frente a 9.700 UI/semana en el grupo reactivo.

Se demuestra que una pauta de dosis alta proactiva de hierro i.v. es eficaz para prevenir eventos CV no fatales y muerte por cualquier causa, permite usar dosis menores de AEE y, por otra parte, no aumenta los riesgos de eventos adversos, incluyendo los infecciosos.

Quedaría la duda de si el efecto beneficioso es directamente por el hierro o si lo es por la reducción de dosis de AEE, en la línea que sugieren los análisis post-hoc de otros estudios, como el TREAT o el CHOIR, que asocian dosis elevadas de AEE con eventos fatales. Las guías nefrológicas siempre han considerado el hierro i.v. como un coadyuvante en el abordaje de la anemia, pero las recientes guías de la sociedad europea de cardiología establecen la ferrocinética como un objetivo en sí mismo, que debe corregirse independiente de la existencia de anemia o no. No olvidemos que el hierro es un cofactor importante en el metabolismo muscular que mejora el funcionamiento muscular y miocárdico[4].

En cuanto a las *limitaciones* del estudio, algunos podrían desear un seguimiento más prolongado (mediana de 2,1 años), para descartar totalmente efectos a largo plazo de una potencial sobrecarga de hierro o para demostrar beneficios aún mayores en mortalidad. Sin embargo, dada la incidencia de eventos recogida, sería difícil justificar un estudio con un período de observación mayor. Además, las situaciones de hemocromatosis están asociadas a niveles ostensiblemente más altos de ferritina y de IST.

Por otra parte, el estudio no es ciego para el investigador, pero sí lo es para el comité de asignación de eventos, que en realidad es lo más relevante.

Existen también ciertas limitaciones para la extrapolación de resultados a pacientes en hemodiálisis que no cumplan los criterios de selección del estudio o en diálisis peritoneal. En el caso de los pacientes con enfermedad renal crónica no en diálisis, ya hay estudios que demuestran resultados similares[6]. Por otra parte, el estudio incluyó pacientes de un único país, por lo que habría que ser cautelosos con respecto a este aspecto, dado que, además, no se detallan las características de la terapia de hemodiálisis (pauta y técnica utilizada, incidencias con la técnica, etc.).

En cuanto a la enmienda al artículo publicado inicialmente, los autores explican que se debió a un problema informático con el análisis estadístico. Se tomó en cuenta para la asignación de los eventos CV lo imputado por el investigador (no cegado), y no la adscripción del comité independiente de imputación de eventos, que sí era ciego. Al repetir el análisis de acuerdo a las condiciones predefinidas en el protocolo y de forma más correcta desde el punto de vista metodológico, se evidenciaron diferencias mayores entre los 2 grupos, demostrando la superioridad de la estrategia proactiva.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio puede hacer cambiar los patrones de tratamiento de la anemia y de suplementación de hierro en hemodiálisis.

Parece beneficioso adoptar una pauta proactiva de suplementación de hierro i.v., evitando descender por debajo de los límites inferiores de los parámetros de ferrocinética (ferritina e IST), con el fin de mejorar morbilidad CV y mortalidad global, sin que esto aumente riesgos para el paciente anémico en tratamiento con eritropoyetina (EPO) y en hemodiálisis.

Si este beneficio se debe a un efecto protector del hierro o a la reducción de las dosis de AEE no está aún claro.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Anemia en ERC en diálisis
Tipo de artículo: Tratamiento
Subespecialidad: Anemia
Palabras clave: Anemia enfermedad renal crónica. Hemodiálisis. Hierro intravenoso. Hierro sacarosa
NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada según GRADE; nivel 2 según CEBM
GRADO DE RECOMENDACIÓN: A.

Conflicto de intereses

Los Dres. José Portolés Pérez y Leyre Martín Rodríguez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, Obrador GT, Pollock CA, Stenvinkel P, et al; Conference Participants. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2016;89:28-39.
2. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al; Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy (TREAT) Investigators. Erythropoietic Response and Outcomes in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2010;363:1146-55.
3. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int. 2008;74:791-8.
4. Cases A, Ojeda R, Portolés J. Insuficiencia cardíaca en la enfermedad renal y déficit de hierro: importancia de la ferroterapia. Nefrologia. 2017;37:587-91.
5. Hougen I, Collister D, Bourrier M, Ferguson T, Hochheim L, Komenda P, et al. Safety of intravenous iron in dialysis: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13:457-67.
6. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D, et al; FIND-CKD Study Investigators. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:2075-84.

¿Existe asociación entre los cambios en el volumen relativo de sangre intradiálisis y la mortalidad?

Preciado P, Zhang H, Thijssen S, Kooman JP, Van der Sande FM, Kotanko P. All-cause mortality in relation to changes in relative blood volume during hemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:1401-8.

Análisis crítico: **Rocío Zamora González-Mariño[1], Rosa Sánchez Hernández[1], Ignacio Mahíllo Fernández[2]**

[1]Servicio de Nefrología. Hospital General de Villalba. Madrid

[2]Unidad de Epidemiología y Bioestadística. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

NefroPlus 2019;11(2):31-33

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

Objetivo

Estudiar la asociación entre los niveles del volumen relativo de sangre (VRS) durante la hemodiálisis (HD) y la mortalidad por todas las causas.

Tipo de diseño y seguimiento

Estudio multicéntrico observacional retrospectivo en pacientes en HD. Incluye una evaluación basal y un seguimiento entre 6 y 54 meses. Se calcula el VRS intradiálisis con el monitor de volumen por hemocontrol Crit-Line (CLM) a la 1, 2 y 3 h, y la medida de la presión arterial (PA) cada 30 min, y se registra la mortalidad por cualquier causa.

Pacientes

Se incluyeron pacientes sometidos a HD crónica en 17 centros de Estados Unidos, con al menos 10 registros de CLM y un tiempo de tratamiento superior a 200 min.

Variable de resultado

Variable de resultado

Mortalidad por cualquier causa.

Variable predictiva principal

VRS.

Variables de ajuste para los modelos de regresión

Edad, sexo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, albúmina, hemoglobina, diabetes, ratio neutrófilos/linfocitos, raza, PA y ultrafiltración.

Tamaño muestral

No se hace mención a ningún cálculo formal del tamaño de la muestra. Se estudia un total de 842 pacientes, que proporcionan una potencia estadística adecuada sobre la base de las *hazard ratio* (HR) obtenidas por los modelos de regresión de Cox.

Promoción

Estudio financiado por el Renal Research Institute propiedad de Fresenius Medical Care.

Dos de los autores poseen acciones en atención médica de Fresenius. El resto de autores declara que no existe conflicto de intereses.

RESULTADOS PRINCIPALES

Se obtienen los siguientes rangos dentro de los cuales el riesgo de mortalidad es significativamente más bajo: 93-96%, 89-94% y 86-92% para las medidas de VRS en la primera, segunda y tercera horas, respectivamente.

Un tercio de los pacientes alcanzó el rango favorable de VRS a las 3 h, y llamó la atención en estos el hecho de que no aumentaron los episodios de hipotensión a pesar de una mayor ultrafiltración.

Los que obtuvieron un VRS superior al rango presentaban signos clínicos de sobrecarga de volumen, con una PA más elevada al final de la diálisis y mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva.

Solo un 3% se encontró por debajo del rango favorable, y eran pacientes con mayor edad y comorbilidades asociadas.

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

Se estudiaron 842 pacientes. La mortalidad fue del 29,6% en un tiempo medio de seguimiento de 30,8 meses.

Tanto en los modelos sin ajustar como en los ajustados, los pacientes que tienen VRS dentro de los rangos delimitados presentan entre un 43 y un 58% menos de riesgo de mortalidad. No se realiza una validación del supuesto de riesgos proporcionales en los modelos ajustados.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El estudio indica que rangos específicos de VRS intradialíticos se asocian con todas las causas de mortalidad en pacientes en HD.

El control del volumen con perfiles específicos de VRS intradialíticos podría mejorar los resultados de los pacientes.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se define el VRS como la disminución porcentual del volumen plasmático.

Para el cálculo del VRS se usa la fórmula:

$$\text{VRS (\%) en el tiempo t} = 100\ \text{Hto0/Htot}$$

Hto0 es el valor de hematocrito al inicio de la diálisis y Htot es el hematocrito en la primera, segunda y tercera horas de la sesión.

Este estudio es el primero en evaluar la asociación entre los niveles de VRS y la supervivencia del paciente.

Para ello utilizan modelos de regresión de Cox con términos *spline,* con el fin de modelar el efecto no lineal de un predictor cuantitativo sobre el riesgo de mortalidad, que permite identificar rangos de VRS en los que el riesgo sea especialmente más elevado o más bajo.

Desde el inicio de la diálisis, el control adecuado del volumen ha sido una preocupación central. Tanto la sobrecarga como la depleción grave se han relacionado con eventos cardiovasculares y aumento de la mortalidad[1]. En pacientes sin función renal residual, la ultrafiltración es el único medio para eliminar el líquido acumulado y evitar la sobrecarga entre tratamientos de diálisis. Por otro lado, la eliminación excesiva puede provocar inestabilidad hemodinámica en el paciente.

Con la ultrafiltración, los fluidos se desplazan desde el espacio intersticial al vascular, y el grado de relleno vascular depende del tamaño del espacio intersticial. En los casos de excesiva ganancia de peso entre las sesiones, la tasa de ultrafiltración necesaria puede exceder la capacidad del relleno plasmático desde el espacio intersticial[2], lo que provoca una disminución de volumen sanguíneo, que puede dar lugar a hipotensión intradiálisis y disminución de la perfusión de órganos vitales. Hay una amplia población entre nuestros pacientes con dificultad para compensar la ultrafiltración (ancianos, diabéticos, pacientes con patología neurológica), así como un gran grupo de cardiópatas (enfermedad isquémica, hipertrofia ventricular izquierda).

Teniendo en cuenta los márgenes tan pequeños entre los que nos movemos, es concebible que los cambios en el VRS intradiálisis se asocien con una mayor o menor mortalidad.

Monitorizar la composición corporal de los pacientes y evaluarla mediante valores de referencia adecuados puede ser de gran utilidad para identificar situaciones de riesgo que se puedan prevenir o tratar. A pesar de los grandes avances experimentados en la tecnología aplicada a la diálisis, no existe un procedimiento preciso para su determinación. Además, no hay estudios con diseño estadístico potente y concluyentes que hayan podido demostrar la relación entre los cambios de VRS y la PA intradiálisis; tampoco se han identificado niveles críticos de VRS.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Las limitaciones de este estudio se deben principalmente a su naturaleza observacional, lo que lo hace inadecuado para elaborar protocolos o determinar niveles específicos de VRS para la práctica clínica, si bien puede servir de base para futuros estudios que puedan recomendar con más evidencia diferentes perfiles de VRS para mejorar los resultados en los pacientes en HD.

CLASIFICACIÓN

Tema: Mortalidad
Subespecialidad: Hemodiálisis
Tipo de artículo: Tratamiento y mortalidad
Palabras clave: Hemodiálisis. Mortalidad. Volumen relativo de sangre. Hipotensión. Riesgo
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

Los Dres. Rocío Zamora González-Mariño, Rosa Sánchez Hernández e Ignacio Mahíllo Fernández declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dekker MJE, Marcelli D, Canaud BJ, Carioni P, Wang Y, Grassmann A, et al; MONDO Initiative. Impact of fluid status and inflammation and their interaction on survival: a study in an international hemodialysis patient cohort. Kidney Int. 2017;91:1214-23.
2. Furaz Czerpak KR, Puente García A, Corchete Prats E, Moreno de la Higuera MA, Gruss Vergara E, Martín-Hernández R. Estrategias para el control de la hipotensión en hemodiálisis. NefroPlus. 2014;6:1-14.

¿Son todos los agentes estimulantes de la eritropoyesis igual de seguros en términos de mortalidad en pacientes en hemodiálisis?

Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of Erythropoietin-Stimulating Agents and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. J Am Soc Nephrol. 2019;30:1037-48.

Análisis crítico: **Victoria Eugenia García-Montemayor, Raquel Ojeda López, Sagrario Soriano Cabrera**
Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2019;11(2):34-37

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

Tipo de diseño y seguimiento

Estudio prospectivo, observacional y multicéntrico de los datos recogidos en el registro de la Japanese Society for Dialysis Therapy (JSDT). Se analizó si la mortalidad es diferente entre los pacientes que reciben agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) de larga o corta vida media.

Ámbito

El estudio se desarrolló exclusivamente en Japón, con los datos del registro nacional de pacientes en diálisis. Participaron en el estudio el 99% de los centros de diálisis del país.

Pacientes

El análisis incluyó datos de 297.934 pacientes; todos estaban recibiendo hemodiálisis (HD) en centros de Japón en el año 2012. Tras la revisión de los criterios de inclusión y exclusión, el análisis se realizó con los datos de 194.698 pacientes. De estos, 124.067 recibieron AEE de larga vida media y 70.631 estaban tratados con AEE de vida media corta.

Criterios de inclusión

Se incluyeron en el análisis todos los pacientes mayores de 18 años que estaban en HD en un centro, bien con técnicas de HD o de hemodiafiltración (HDF). Todos ellos estaban recibiendo tratamiento con AEE para la corrección de la anemia.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los que recibieron varios tipos de AEE y los que no recibían este tipo de tratamiento.

Intervención

Los datos de los pacientes incluidos en el estudio se analizaron según 2 grupos: uno, el de los que recibían AEE de corta vida media (grupo en el que estaban incluidas las eritropoyetinas (EPO) α/β/κ) y otro, los que recibían AEE de larga vida media (darbepoetina-α-DPO o *continuous erithropoyesis receptor activator* [CERA]).

Al tratarse de un estudio observacional, no hubo ninguna intervención por parte de los autores en ninguno de los grupos.

Variables de resultados

Variable principal

Mortalidad según vida media de AEE. Se analizó la mortalidad en función del tipo de AEE (vida media larga o vida media corta) que recibieron los pacientes durante los 2 años de seguimiento. En el período de estudio hubo un total de 31.557 muertes, 9.513 por causas cardiovasculares (CV) y 22.044 por causas no CV. Posteriormente, se realizó un subanálisis en función del tipo concreto de AEE: EPO-α/β, EPO-κ, DPO y CERA.

Variable secundaria

Mortalidad según cifras de hemoglobina (Hb). Se analizó la tasa de mortalidad de los pacientes agrupándolos en función de las cifras de Hb, y se valoró si influía el tipo de AEE según el rango en el que se encontraban. En los pacientes con cifras de Hb entre 9 y 10,9 g/dl, se encontró una mortalidad mayor entre los pacientes que recibían AEE de larga vida media.

Análisis estadístico

Se comparó la mortalidad según el tipo de tratamiento recibido, y para ello se analizaron los datos siguiendo un modelo de regresión de Cox sin ajustar inicialmente, para posteriormente ajustar en función de 5 modelos:

- Modelo 1: se ajustó en función de datos demográficos y clínicos, como edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica (PAS) prediálisis, duración y frecuencia de las sesiones de diálisis, tipo de diálisis, Kt/V *single pool* (spKt/V), presencia o no de diabetes y antecedentes de enfermedad CV; en función de parámetros de laboratorio (albúmina, urea, proteína C reactiva [PCR], Hb, ferritina, calcio, fósforo y niveles de PTH), y por el índice de resistencia a la eritropoyetina (IRE) (dosis/peso [kg] × Hb [g/dl]).

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

- Modelo 2: incluyó los datos del modelo 1 más una serie de indicadores según el centro en el que se dializaban, que fueron:
  - Proporción de pacientes con calcio, fósforo y PTHi (hormona paratiroidea intacta) en rango según recomiendan de guías japonesas.
  - Proporción de pacientes con spKt/V ≥ 1,2
  - Niveles de endotoxinas en el líquido de diálisis < 0,1 EU/ml (medidos al menos una vez al año en el 96,2% de centros y, al menos, una vez al mes en el 76,3% de los centros).
- Modelo 3: se ajustó según los indicadores de centro del modelo 2 junto con un *propensity score,* que representa la probabilidad de recibir AEE de larga vida media. Este *propensity score* se creó a partir de un modelo de regresión logística en el que se incluyeron todas las variables del modelo 1.
- Modelo *inverse probability of treatment weighting* (IPTW): el IPTW se calculó como la probabilidad inversa de recibir un tipo de AEE mediante un modelo de regresión logística en el que se incluyeron todas las variables independientes del modelo 1.
- Modelo PS-pareado: *propensity score* pareado 1:1 en función del tipo de AEE que recibieron. Los datos se analizaron mediante modelo de COX multivariable incluyendo los parámetros del modelo 2.

Ética y registro

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité ético de la JSDT.

Promoción y conflicto de intereses

Algunos de los autores del trabajo declararon haber recibido honorarios y haber participado como asesores para algunas de las industrias farmacéuticas implicadas en la fabricación de los diferentes AEE analizados en el estudio, y afirmaron que esto no había influido en los resultados publicados en el artículo.

RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se trata de una cohorte de 194.698 pacientes en tratamiento con HD en Japón y que cumplen los criterios de inclusión.

La proporción de pacientes en cada grupo dependió del tipo de AEE que se utilizó y fue la siguiente: AEE de vida media larga en 124.067 pacientes (epoetina-α/β en 50.809 [26,1%], epoetina-κ en 19.822 [10,2%]) y AEE de vida media corta en 70.631 pacientes (darbepoetina-α en 97.391 [50%] y epoetina-β pegol [CERA] en 26.676 [13,7%]). No había diferencias en las características basales entre los grupos.

Variable principal

La variable principal del estudio fue la mortalidad de los pacientes en HD en función del uso de AEE de vida media corta frente a vida media larga durante los 2 años de seguimiento. Se analizó el riesgo de muerte por todas las causas, la muerte de origen CV global, la muerte de origen CV por enfermedad cardíaca, la muerte de origen CV por ictus y la muerte de origen no CV por infecciones o por malignidad.

Se estudió el riesgo de mortalidad en función del uso de AEE de vida media corta (grupo de EPO-α/β/κ: 70.631 pacientes) o AEE de larga acción (grupo de DPO y CERA: 124.067 pacientes). El riesgo de muerte a los 2 años fue del 17,2% en el grupo de AEE de vida media larga frente al 14,6% en el grupo de AEE de vida media corta.

Durante los 2 años de seguimiento se produjeron un total de 31.557 muertes (9.513 de origen CV y 22.044 de origen no CV).

En el modelo de Cox sin ajustar se encontró que, en el grupo de pacientes en tratamiento con AEE de vida media larga, hubo un 20% más de muertes por todas las causas que en el grupo que recibió AEE de vida media corta. Esta asociación persistió significativa, aunque ligeramente atenuada, tras el ajuste por datos demográficos, indicadores de centro, *propensity score* y modelo ponderado IPTW (modelos 1, 2, 3 y modelo IPTW).

En la cohorte pareada por *propensity score*, modelo PS-pareado, se encontró que las características basales fueron casi idénticas entre los 2 grupos. Con este modelo se objetivó que los pacientes que recibían AEE de vida media larga tenían una mortalidad un 12% mayor que los tratados con AEE de vida media corta.

Al analizar la mortalidad según la dosis total recibida y el IRE, se comprobó que el uso de AEE de vida media larga se asoció con mayor riesgo de muerte.

Igualmente, el uso de AEE de vida media larga se asoció con mayor riesgo de muerte por todas las causas, tanto de origen CV (incluida enfermedad cardíaca e ictus) como de origen no CV (causas tumorales e infecciosas).

Por último, se comparó si la mortalidad era diferente según subgrupos de AEE. Para ello se compararon los pacientes en tratamiento con eritropoyetina-α/β, eritropoyetina-κ, DPO y CERA. Las características basales de los 4 grupos analizados eran comparables, con excepción de los niveles de ferritina, ligeramente superiores en usuarios de EPO-κ e inferiores en usuarios de DPO.

En el modelo de Cox no ajustado, la mortalidad fue mayor en usuarios de DPO (*hazard ratio* [HR]: 1,25), seguido de CERA (HR: 1,15) y EPO-κ (HR: 1,09), frente a la de los pacientes en tratamiento con eritropoyetina-α o β (HR: 1). Las diferencias se mantuvieron significativas en el modelo multivariante de Cox y en el modelo IPTW.

Al analizar las causas de muerte entre estos 4 subgrupos, se vio que los pacientes que recibían DPO presentaron mayor riesgo de muerte por enfermedad cardíaca (HR: 1,21) o malignidad (HR: 1,33) y los que recibían CERA, un mayor riesgo de muerte por ictus (HR: 1,24).

Resultados en la variable secundaria

Se analizó la mortalidad según las cifras de Hb y se encontró que, tras comparar a los pacientes tratados con AEE de vida media corta con anemia (Hb, 9-9,9 g/dl) con los tratados con AEE de vida media larga que alcanzan cifras de Hb óptimas (10-10,9 g/dl), la mortalidad fue mayor en este último grupo, y el riesgo de muerte por todas las causas fue un 9% superior.

Efectos secundarios

Los autores comentan en la discusión la existencia de un riesgo aumentado de malignidad y enfermedades infecciosas relacionado con el uso de AEE, aunque el trabajo se centra en su objetivo principal, que es analizar la mortalidad, y no describen la prevalencia de estos eventos adversos en los pacientes estudiados.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores del trabajo concluyen que, tras el análisis de un importante número de pacientes en HD, el uso de AEE de vida media larga, especialmente a dosis altas, se asocia con una mayor mortalidad. Los resultados son más favorables con el uso de AEE de vida media corta, incluso cuando los niveles de Hb son menores.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La corrección de la anemia juega un papel de vital importancia en la calidad de vida y el pronóstico a medio y largo plazo de los pacientes en HD. Desde que se dispone de eritropoyetina para el tratamiento de la anemia en este grupo de pacientes, su calidad de vida y pronóstico han mejorado sustancialmente. Las diferentes sociedades científicas han elaborado guías de práctica clínica en las que se recogen las recomendaciones sobre cómo llevar a cabo este tratamiento, y las más recientes son las KDIGO[1,2].

Pero se sabe que el tratamiento con AEE no está exento de riesgos, y varios trabajos han asociado esta terapia con aumento de riesgo de eventos CV[3]; por este motivo es importante realizar una correcta prescripción y llevar un estrecho seguimiento.

Previamente se había analizado esta misma premisa, si existían diferencias en términos de mortalidad entre DPO y eritropoyetina-α[4], sin que los resultaros fueran concluyentes.

El trabajo que se analiza aquí se trata de un estudio prospectivo, observacional, descriptivo de los datos obtenidos de la base de datos de la JSDT, en el que se analiza la mortalidad según el tipo de AEE que reciben los pacientes para la corrección de la anemia. Aunque el trabajo se ha realizado con una metodología exhaustiva, con un análisis estadístico en el que se han empleado el modelo proporcional de Cox, con varios modelos en los que ajustan por varias covariables que se sabe que influyen en la supervivencia de los pacientes en HD, en un intento de salvar los *bias* de los datos obtenidos de los grandes registros, como lo es este de la JSDT, hay que ser cautos a la hora de trasladar a la práctica clínica los resultados del trabajo.

Los autores encuentran un aumento de mortalidad del 13% en pacientes tratados con AEE de vida media larga.

Entre las variables estudiadas, una que podría influir negativamente en los resultados es que entre los pacientes en tratamiento con AEE de vida media larga hay un mayor número con un IRE elevado, factor que puede confundir los resultados, ya que este aumento de IRE puede ser una de las causas que influyen en una mayor mortalidad. En el estudio, el factor de conversión de DPO

a eritropoyetina en el cálculo de IRE no alcanza el 1:200, sino que es considerablemente inferior y podría ser un importante factor de confusión a la hora de exponer las conclusiones del trabajo.

A pesar de las múltiples covariables que se analizan, hay otras que no se han tenido en cuenta en este trabajo y que se sabe influyen en la supervivencia. Estas son: el índice de comorbilidad de Charlson (que incluye ítems como edad, diabetes y enfermedad CV), el tipo de acceso vascular (fístula nativa frente a catéter), la técnica de diálisis con la que se dializan (refieren que están con HD o HDF, pero no se analiza en los resultados con qué técnica lo hacen, dato que juega un importante papel en la mortalidad tanto en la HDF en posdilución[5] como en predilución[6]) o el tipo de membrana con el que se dializan. Otro factor no estudiado en este trabajo, y que es de gran relevancia respecto al mensaje final sobre mortalidad, es si los pacientes recibían o no tratamiento con hierro.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque se trata de un estudio con un análisis estadístico exhaustivo, su carácter observacional puede conllevar diferentes *bias* que pueden influir en los resultados, por lo que consideramos que, antes de concluir que los AEE de vida media larga son más nocivos que los de vida media corta, se deberían analizar todos los factores que podrían haber influido en la tasa de mortalidad.

Por tanto, el análisis detallado de todos los posibles factores confusores es imprescindible antes de considerar que los AEE de larga acción son deletéreos en pacientes en HD.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Mortalidad relacionada con el tratamiento de la anemia
Subespecialidad: Hemodiálisis
Tipo de artículo: Pronóstico
Palabras clave: Mortalidad. Agentes estimulantes de la eritropoyesis. Hemodiálisis
NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada
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 autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2012;2:279-335.
2. Locatelli F, Barany P, Covic A, De Francisco A, Del Vecchio L, Goldsmith D, et al; on behalf of the ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Kidney disease: Improving global outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: A European renal best practice position statement. Nephrol Dial Transplant. 2013;28:1346-59.
3. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt KU, et al; TREAT Investigators. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009:361:2019-32.
4. Wilhelm-Leen ER, Winkelmayer WC. Mortality risk of darbepoetin alfa versus epoetin alfa in patients with CKD: Systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2015;66:69-74.
5. Maduell F, Moreso F, Pons M, Ramos R, Mora-Macià J, Carreras J, et al. High-efficiency postdilution online hemodiafiltration reduces all-cause mortality in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2013;24::487-97.
6. Kikuchi K, Hamano T, Wada A, Nakai S, Masakane I. Predilution online hemodiafiltration is associated with improved survival compared with hemodialysis. Kidney Int. 2019;95:929-93.

¿Se asocia la percepción de los pacientes sobre la técnica de diálisis peritoneal con su supervivencia en la técnica, con su calidad de vida o con depresión?

Sukul N, Zhao J, Fuller DS, Karaboyas A, Bieber B, Sloand JA, et al; clinical application of PD therapy working group. Patient-reported advantages and disadvantages of peritoneal dialysis: results from the PDOPPS. BMC Nephrol. 2019;20:116.

Análisis crítico: **Juan Pérez Martínez, Agustín Ortega Cerrato**
Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

NefroPlus 2019;11(2):38-40

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

Tipo de diseño y seguimiento

Estudio de cohortes, multicéntrico, internacional, prospectivo sobre pacientes incluidos en el PDOPPS (Peritoneal Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study). Los datos se extrajeron de la base de datos del PDOPPS entre 2014 y 2017.

Asignación

No hay asignación.

Enmascaramiento

No hay enmascaramiento.

Ámbito

Internacional; 7 países (Australia, Nueva Zelanda, Canadá, Japón, Tailandia, Reino Unido y Estados Unidos).

Pacientes

Todos los pacientes del PDOPPS se incluyeron en el estudio (todos mayores de edad, en programas de diálisis peritoneal en diferentes centros de diferentes países).

Se incluyeron 5.274 pacientes, a los que se les envió un cuestionario para cumplimentar; se recibieron 2.899 (55%) cumplimentados. De estos, fueron válidos 2.760, un 52% del total de enviados. Dichos pacientes se siguieron en el tiempo. Cuarenta y cuatro pacientes se excluyeron del análisis de mortalidad y paso a hemodiálisis, dado que cumplimentaron el cuestionario tras finalizar el período de seguimiento.

Intervenciones

A los pacientes se les envió un cuestionario con 17 ítems relacionados con su experiencia y percepción de la diálisis peritoneal. Cada uno de los ítems se podía valorar en 5 categorías desde –2 (muy negativo) a +2 (muy positivo). Se estableció un *score* de ventajas/desventajas sobre la base de las puntuaciones de los 17 ítems y se agruparon en 4 categorías (gran desventaja, leve desventaja, moderada ventaja, gran ventaja).

A su vez, el cuestionario incluyó aspectos relacionados con el estado físico y mental, en los que menores puntuaciones se relacionaban con peor calidad de vida y síntomas depresivos, y en los que mayores puntuaciones se asociaban con mayor probabilidad de síndrome depresivo.

Del registro de datos del PDOPPS se extrajeron resultados de mortalidad y transferencia a hemodiálisis.

Variables de resultado

Variable principal

Se estudió para analizar el objetivo principal (si existía relación entre la percepción de los pacientes sobre la diálisis peritoneal y los resultados clínicos), que se definió por el índice ventajas/desventajas (*advantages/disadvantages score,* ADS), resultado de la puntuación de los 17 ítems del cuestionario. Dicho índice se categorizó en 4 grupos:

- Gran desventaja (–2 a < 0).
- Leve desventaja (0 a < 0,5).
- Moderada ventaja (0,5 a < 1).
- Gran ventaja (1 a 2).

Variables secundarias

- Estado físico y mental (índices PCS y MCS —cuestionario SF-12, KDQOL—).
- Síntomas depresivos (índice CES-D).
- Mortalidad.
- Transferencia a hemodiálisis.

Tamaño muestral

No se ha realizado evaluación sobre el tamaño muestral.

Promoción

No existe patrocinio.

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

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Pacientes con edad media de 60,9 y predominio de varones (59%), con un 62% en diálisis peritoneal automática (DPA). El 31% de los pacientes había requerido ayuda en la realización de la técnica en algún momento, la mayoría (83%) vivía acompañado en su domicilio, un 14% vivía solo y un 1%, en centros asistidos.

Variable principal

- ADS (n = 2.760).
  - Gran desventaja (–2 a < 0): 181 (6,56%).
  - Leve desventaja (0 a < 0,5): 667 (24,17%).
  - Moderada ventaja (0,5 a < 1): 959 (34,74%).
  - Gran ventaja (1 a 2): 953 (34,53%).

Ítems

- Los principales factores percibidos como ventajas fueron:
  - Realizar la técnica en casa (94%).
  - No requerir acceso vascular (84%).
- Las principales desventajas notificadas fueron:
  - Sensación de hinchazón abdominal (39%).
  - Requerimiento de espacio para material (32%).

Variables secundarias

- Mortalidad y transferencia a hemodiálisis:
  - La mediana de tiempo de seguimiento fue de 15,2 meses (RIQ [rango intercuartílico], 8,0-24,5).
  - Durante este período, 339 pacientes fallecieron (12%) y 553 se transfirieron de manera definitiva a hemodiálisis (20%).
  - Los pacientes con una percepción negativa (ADS < 0) presentaron mayor transferencia a hemodiálisis (*hazard ratio* [HR]: 1,67; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,21-2,30; p < 0,01) comparados con los de percepción positiva (ADS ≥ 1).
- Estado físico y mental, y síntomas depresivos. Comparado con los pacientes con percepción positiva (ADS ≥ 1), las *odds ratio* ajustadas (IC del 95%) para pacientes con percepción negativa (ADS < 0) fueron:
  - PCS < 32 (estado físico): 4,18 (2,75-6,34); p < 0,01.
  - MCS < 40 (estado mental): 5,74 (4,09-8,04); p < 0,01.
  - Índice CES-D (síntomas depresivos): 8,68 (5,64-13,4); p < 0,01.

Ítems y asociación con variables secundarias

Ocho de los 17 ítems se puntuaron como desventaja por más del 10% de los pacientes. Todos ellos se asociaron de manera significativa con bajos índices de estado físico y mental, y con síntomas depresivos. El único ítem que se asoció de manera significativa a la transferencia a hemodiálisis fue el relativo al espacio requerido para material de diálisis (HR: 1,28; IC del 95%, 1,07-1,53).

Efectos secundarios

No procede.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la percepción negativa de la técnica de diálisis peritoneal por parte de los pacientes se asocia con mayor transferencia a hemodiálisis, peores índices de calidad de vida y más síntomas depresivos.

Además, los pacientes que refirieron como desventaja el espacio que requiere el material de diálisis tuvieron mayor tasa de transferencia a hemodiálisis, por lo que abogan por la investigación en el tratamiento, como la creación del líquido de diálisis en el propio domicilio.

Por otro lado, consideran que este estudio puede ayudar a los profesionales a mejorar la información midiendo ventajas y desventajas, lo que podría ayudar a dirigir los esfuerzos hacia el apoyo físico, mental o de los síntomas depresivos.

Comentan que se necesitan más estudios sobre las expectativas de la diálisis peritoneal también en pacientes con enfermedad renal avanzada, lo que podría ayudar a personalizar la elección de la diálisis peritoneal como técnica de tratamiento renal sustitutivo.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un trabajo que, por un lado, extrae información de una base de datos administrativa, que aporta variables de un gran número de pacientes y con carácter multicéntrico, aunque presenta las limitaciones correspondientes a este tipo de estudios, y, por otro, se basa en cuestionarios realizados a los pacientes en un momento puntual de su tratamiento y sin referir en ningún momento que se trate de cuestionarios validados, por lo que los resultados puede que no sean extrapolables. De hecho, existen diferencias entre los distintos países en los que se ha realizado el estudio, ninguno de ellos europeo.

El estudio analiza los resultados de una encuesta en la que se valoran de manera subjetiva por parte de los pacientes diferentes ítems relacionados con la técnica de diálisis peritoneal y con algunos aspectos de la calidad de vida.

La gran mayoría de los ítems y la gran mayoría de los pacientes valoran bien o muy bien la diálisis peritoneal. Hay que destacar que las principales ventajas son que el tratamiento se realiza en casa y que no requiere acceso vascular, y las principales desventajas son la sensación de hinchazón abdominal y el espacio para el material de diálisis.

Los autores clasifican a los pacientes en 4 grupos dependiendo de la puntuación de los ítems; la mayoría de pacientes se sitúa entre los que valoran la diálisis peritoneal como moderada ventaja y gran ventaja. Llama la atención que no se haga un análisis estadístico sobre estos grupos para ver si hay diferencias en sus características basales (edad, sexo, comorbilidad, complicaciones como las peritonitis, situación social, etc.), variables que se midieron en porcentaje, pero sin comparación, pues podría ser que los pacientes más dependientes, con más complicaciones, puntuaran la diálisis peritoneal con menor puntuación dada su situación o su evolución en la técnica.

Se observa asociación entre los pacientes que peor valoran la diálisis peritoneal con mayor transferencia a hemodiálisis que los pacientes que mejor la valoran. Además, se observa asociación entre la valoración de la técnica y el estado físico y mental, y los síntomas depresivos: a menor puntuación, menores índices de calidad de vida.

Es por todo esto que los autores abogan por el uso de este cuestionario para detectar a los pacientes con mayor riesgo de transferencia a hemodiálisis y también a aquellos con peores indicadores de calidad de vida, y poder actuar de manera precoz para evitar complicaciones y mejorar su estado tanto físico como mental.

También hablan de la utilidad de las encuestas en pacientes con enfermedad renal avanzada de cara a poder explicar mejor la técnica en los aspectos que peor valoren y, por supuesto, asesorar en el tipo de tratamiento renal sustitutivo que elegir con suficiente antelación.

Por último, y de cara a la aplicabilidad de este trabajo en nuestro contexto, hay que destacar que el estudio se realizó en países de Asia, Australia y Norteamérica, por lo que no abarcó países de nuestro entorno.

CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con la de los autores. Podría profundizarse más el análisis estadístico de cara a valorar diferencias entre grupos.

Contar con herramientas que ayuden a valorar la percepción del tratamiento renal sustitutivo, en este caso diálisis peritoneal, siempre es positivo de cara a poder mejorar la calidad de vida de los pacientes y su supervivencia en la técnica.

CLASIFICACIÓN

Tema: Calidad de vida y supervivencia en diálisis peritoneal
Subespecialidad: Diálisis peritoneal
Tipo de artículo: Calidad de vida y selección de pacientes.
Palabras clave: Diálisis peritoneal. Calidad de vida. Supervivencia. Cuestionario
NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo
GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil
(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp)

Conflicto de intereses

Los Dres. Juan Pérez Martínez y Agustín Ortega Cerrato declaran que no tienen conflictos de interés.

¿Cómo evoluciona el estado de hidratación de los pacientes incidentes en diálisis peritoneal en el tiempo y según la prescripción de diálisis?

Van Biesen W, Verger C, Heaf J, Vrtovsnik F, Britto ZML, Do JY, et al; IPOD-PD Study Group. Evolution Over Time of Volume Status and PD-Related Practice Patterns in an Incident Peritoneal Dialysis Cohort. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:882-93.

Análisis crítico: **Mercè Borràs Sans, Aniurys Calvo Espinola, Mercedes Prats Valencia**
Servicio de Nefrología. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Tarragona

NefroPlus 2019;11(2):41-43

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

Objetivos

General del estudio

Evaluación del estado de hidratación por bioimpedancia espectroscópica (BIE) en pacientes incidentes en diálisis peritoneal (DP) y su evolución en el tiempo.

Específico del artículo comentado

Descripción de la población y pautas de prescripción de DP según el área geográfica, y se focalizó en el estado de hidratación y el tiempo hasta la muerte.

Tipo de diseño y seguimiento

Estudio observacional con cohorte prospectiva, internacional y multicéntrica (IPOD-PD Study).

Período de inclusión de enero de 2011 a diciembre de 2012; finalización del estudio en diciembre de 2015. Tiempo de seguimiento: mínimo 3 años y máximo 5 años. Recogida de datos basal (antes de iniciar DP) y al mes, a los 3 meses y con periodicidad trimestral hasta finalizar el estudio.

Ámbito

Pacientes reclutados en 135 centros de 28 países. Se analizan según las siguientes áreas geográficas: Europa Occidental, Europa del Este y Oriente Medio, América Latina y Región Asia y Pacífico.

Pacientes

Pacientes incidentes consecutivos en DP de los centros participantes. Se incluyen los que inician tratamiento renal sustitutivo con DP, mayores de 18 años, en los que es posible realizar la BIE y firman el consentimiento informado. Se excluyen los pacientes con cualquier contraindicación de BIE, con amputaciones mayores y las mujeres embarazadas. No se solicitó ningún procedimiento específico de reclutamiento.

Determinaciones

Estado de hidratación por BIE: se consideró el paciente deshidratado, normohidratado o hiperhidratado si el volumen relativo, comparado con el de una población sana de referencia, estaba por debajo del percentil 10, entre el percentil 10 y el 90 o por encima del percentil 90.

Se recogieron las siguientes variables potencialmente asociadas al estado de hidratación o a la supervivencia: edad, sexo, índice de masa corporal, área geográfica, presión arterial, nefropatía primaria, comorbilidades, prescripción de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y diuréticos, tipo de transporte peritoneal y tipo de soluciones de diálisis.

Variables de resultado

Modificaciones del estado de hidratación durante el seguimiento, factores asociados a la sobrecarga de volumen y su efecto en la evolución de esta, y asociación de las variables al tiempo hasta la muerte.

Tamaño muestral

No se calculó porque este estudio observacional tenía un carácter exploratorio.

Estadística

El modelo mixto lineal analizó la asociación entre los factores y la sobrecarga de volumen en el mes 1, así como el efecto de estos factores en la evolución del estado de hidratación en los siguientes 5 meses.

Se utilizó un modelo de riesgos competitivos (regresión de Fine & Gray) para el análisis de la asociación entre variables y el tiempo hasta la muerte. Se consideraron riesgos competitivos la transferencia a hemodiálisis (HD) y el trasplante renal, mientras que el resto de las causas de salida de DP se censuraron. Se intro-

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

dujeron en los modelos las variables área geográfica, edad, hepatopatía, enfermedad cardiovascular, diabetes, modalidad de DP, transporte peritoneal, ultrafiltración y presencia o no de sobrecarga de volumen al mes de DP.

■ **Promoción**

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH y Fresenius Medical Care Asia Pacific Ltd. Los conflictos de intereses concretos de cada autor están detallados en la publicación.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se incluyeron 1.054 pacientes incidentes en DP.

La sobrecarga de volumen y el porcentaje de pacientes euvolémicos mejoraron al año de iniciar la DP y se mantuvieron a lo largo de los 2 y 3 años. A los 3 años, la sobrecarga de volumen relativo fue inferior a la basal en todas las áreas excepto en América Latina, donde aumentó. El volumen de sobrecarga fue mayor en varones y pacientes diabéticos, tanto en los datos basales como a lo largo del seguimiento.

Los factores que se asociaron a un volumen de sobrecarga elevado al mes de inicio de la DP fueron la edad, el sexo masculino, las regiones de Asia y Pacífico y Europa del Este y Oriente Medio, el uso de diuréticos y la presencia de diabetes. No se detectó ningún efecto de estos factores en la evolución del estado de hidratación en los meses siguientes.

Prescripción de diálisis peritoneal

El 77% de los pacientes iniciaron DP en la modalidad de DP continua ambulatoria (DPCA); en el seguimiento aumentó la proporción de pacientes tratados con DP automática (DPA). El 73% de los pacientes se trataron con soluciones biocompatibles, con algunas diferencias entre las diferentes regiones. Desde el inicio, el 31% de la población en DP recibió soluciones hipertónicas, con gran variabilidad según la región geográfica; este porcentaje aumentó durante el seguimiento. El uso de soluciones de poliglucosa también se incrementó con el tiempo. En este caso, la prescripción fue muy heterogénea incluso dentro de una misma región, lo que sugiere diferencias de disponibilidad.

Salida de diálisis peritoneal

La salida de DP (transferencia a HD o trasplante renal) fue del 74% a los 3 años. Destaca que en la región de Asia y Pacífico el porcentaje fue solo del 40% de los pacientes.

Tiempo hasta la muerte

Por último, en el tiempo hasta la muerte las variables del modelo fueron la sobrecarga de volumen al mes de DP, la edad, la enfermedad cardiovascular, la hepatopatía y la diabetes. Los pacientes con sobrecarga de volumen presentaron un cociente de riesgo de 1,59 respecto a los pacientes sin sobrecarga de volumen.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La sobrecarga de volumen tiende a mejorar con el tiempo en los pacientes en DP, y siempre es más frecuente en los varones y pacientes diabéticos. La sobrecarga de volumen en el primer mes de DP está asociada a la mortalidad. Las pautas de DP difieren según las áreas geográficas con influencia en el estado de hidratación y la salida de DP.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La sobrecarga de volumen es una de las complicaciones más frecuentes en los pacientes prevalentes en DP y su presencia tiene un efecto negativo en la supervivencia de la técnica y del paciente. Se dispone de pocos datos del estado de hidratación en los pacientes incidentes en DP. El estudio Euro-BCM[1] mostró que más del 50% de estos pacientes tienen sobrecarga de volumen. Los datos basales del estudio IPOD-PD[2] corroboran estos datos.

Dos de los puntos fuertes de este estudio son el número de pacientes de la cohorte y el tiempo de seguimiento. Se puede pues afirmar que los pacientes incidentes en DP presentan sobrecarga de volumen antes del inicio del tratamiento renal sustitutivo y que la sobrecarga se reduce en el primer año y se mantiene a lo largo del seguimiento. Este resultado es muy positivo a pesar de que la reducción es parcial. Sin embargo, al igual que argumentan los autores, no se puede descartar el efecto de selección con una mayor salida de DP de los pacientes hiperhidratados.

Otro de los resultados importantes es que la sobrecarga de volumen está asociada a la mortalidad. Este análisis se ha realizado con el modelo de riesgos competitivos, que se considera el de elección en los análisis de tiempo hasta el evento cuando existen eventos que dificultan o modifican la posibilidad de observar el evento de interés. En nuestro caso, el evento de interés es el tiempo hasta la muerte; la transferencia a HD o el trasplante renal "impiden" que el paciente muera en DP, por ello se consideran riesgos competitivos. Este modelo evita los resultados sesgados o no interpretables por el elevado número de salidas de DP. Con este análisis, la sobrecarga de volumen en el primer mes de DP está asociada a menor supervivencia. Este resultado reafirma la importancia de un abordaje adecuado del paciente en DP para conseguir la euvolemia desde el inicio de la técnica.

Uno de los retos en DP es cómo conseguir la euvolemia sin efectos adversos como la exposición de glucosa en la membrana peritoneal o la reducción de la función renal residual. Este estudio intenta relacionar la pauta de prescripción de DP con el estado de hidratación según las diferentes áreas geográficas. Aunque la cohorte general cuenta con un número elevado de pacientes, al hacer el análisis según las áreas, el número resulta limitado. Además, la representatividad de cada área se ve dificultada cuando en algunas, como en Asia y Pacífico, interviene mayoritariamente un único país con centros que tienen mucha experiencia en DP, hecho que se ha demostrado que influye en la supervivencia de la técnica. Otra limitación es no considerar la adherencia a la restricción de sal y líquidos, pilar fundamental en el abordaje del estado de hidratación del paciente en DP. Por todo ello, este análisis por áreas geográficas, más que para obtener conclusiones, es útil para generar hipótesis. En este caso se destaca la necesidad de un estudio detallado del área Asia y Pacífico previo al diseño de un estudio de intervención, para comprobar si un abordaje eficaz y seguro de la hiperhidratación se asocia a una mayor supervivencia de la técnica y del paciente.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La sobrecarga de volumen tiende a mejorar con el tiempo en los pacientes en DP y siempre es más frecuente en los varones y pacientes diabéticos. La sobrecarga de volumen en el primer mes de DP está asociada a la mortalidad. Se precisan más estudios para determinar el efecto de la prescripción de DP sobre el estado de hidratación y la supervivencia de la técnica y el paciente.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Estado de hidratación en diálisis peritoneal
Subespecialidad: Diálisis peritoneal
Tipo de artículo: Descriptivo
Palabras clave: Sobrecarga de volumen. Estado de hidratación. Bioimpedancia espectroscópica. Diálisis peritoneal. Pacientes incidentes. Prescripción de diálisis. Área geográfica. Mortalidad. Supervivencia de la técnica
NIVEL DE EVIDENCIA: Moderada
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. Mercè Borràs Sans, Aniurys Calvo Espinola y Mercedes Prats Valencia declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, et al. Fluid status in peritoneal dialysis patients: The European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. PLoS One 2011;6:e17148.
2. Ronco C, Verger C, Crepaldi C, Pham J, De los Ríos T, Gauly A. Baseline hydratation status in incident peritoneal dialysis patients: The initiative of patient outcomes in dialysis (IPOD-PD study). Nephrol Dial Transplant. 2015;30:849-58.

Síndrome nefrítico recidivante

Ana Isabel Ávila Bernabeu[1], María Luisa Pérez-Ebri[2], Mercedes González-Moya[1], Belén Vizcaíno Castillo[1], Eva Gavela Martínez[1], Asunción Sancho Calabuig[1], Luis Manuel Pallardó Mateu[1]

[1]Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

[2]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

NefroPlus 2019;11(2):44-49

© 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-8.

INTRODUCCIÓN

La glomerulopatía C3 (GC3) es un grupo heterogéneo de glomerulonefritis proliferativas que se caracterizan por lesiones glomerulares con depósito predominante de C3 y sin depósitos significativos de inmunoglobulinas (Ig)[1,2]. La causa fundamental es una disregulación de la vía alterna del complemento (VAC)[1-7]. Se presenta habitualmente en forma de proteinuria de cuantía variable y hematuria, asociada a enfermedad renal crónica (ERC) progresiva y de distinto grado, aunque se han descrito formas rápidamente progresivas. El patrón histológico más frecuente es el de una lesión membranoproliferativa con microscopia óptica, aunque también se observa patrón proliferativo mesangial o esclerosante[3,4]. Con microscopia electrónica, se subdivide en glomerulonefritis C3 (C3GN) y enfermedad de depósitos densos (DDD)[1,5,6]. GNC3 y DDD se distinguen por su apariencia ultraestructural: depósitos mal definidos, moderados, electrondensos mesangiales, subepiteliales y subendoteliales en GC3, y depósitos intramembranosos en forma de salchicha y depósitos nodulares mesangiales en DDD. Ocasionalmente pueden observarse semilunas.

La respuesta al tratamiento de la GC3 es mala, lo que condiciona un pobre pronóstico (el 40% de los pacientes alcanza enfermedad renal terminal [ERT] a 8-10 años)[7]. Ocasionalmente se ha descrito respuesta favorable a eculizumab[8] y a micofenolato de mofetilo (MMF)[9].

En los últimos años se ha descrito la asociación de GC3 con proliferación clonal de células de estirpe B, fundamentalmente asociada a gammapatía monoclonal (GM) con masa tumoral reducida.

Correspondencia: Ana Isabel Ávila Bernabeu
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Doctor Peset.
Avda. Gaspar Aguilar, 90.
46017 Valencia.
aaaavilab@gmail.com

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

CASO CLÍNICO

Varón de 61 años, exfumador, hipertenso y con déficit de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (favismo). Diagnosticado de leucemia linfática crónica B (LLC-B) 6 años antes, sin tratamiento activo por estabilidad de la enfermedad, y dermatitis eosinofílica, tratada con corticoides orales. Sin antecedentes nefrológicos.

Acudió a urgencias por empeoramiento de lesiones cutáneas habituales y emisión de orina oscura. A la exploración presentó: presión arterial de 157/89 mmHg y lesiones purpúricas en miembros inferiores, sin otras alteraciones. En la analítica destacó: creatinina (Cr), 2,3 mg/dl; cociente albúmina/Cr en orina (CAC), 271 mg/g; hematuria, 300 h/µl, y PCR (proteína C reactiva), 186 mg/dl; resto, incluido hemograma y lactato deshidrogenasa (LDH), sin alteraciones. En analítica ampliada: C3, 88 mg/dl; C4, 12 mg/dl; ANCA (anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos), ANA (anticuerpo antinuclear), anticuerpos anti-ADN y anticuerpos anti-MBG (membrana basal glomerular), negativos; proteinograma, cadenas ligeras y ratio, sin alteraciones, ASLO (anticuerpos antiestreptolisina) y serologías virales (VHC [virus de la hepatitis C], VHB [virus de la hepatitis B] y VIH [virus de la inmunodeficiencia humana]), negativos, y ligera elevación de IgA, 515 mg/dl. Una biopsia de piel mostró vasculitis leucocitoclástica con inmunofluorescencia focal para fibrinógeno y C3 en capilares. Con ascenso rápido de Cr a 6,45 mg/dl (fig. 1), se realizó biopsia renal (fig. 2). Se administraron 3 pulsos de 6-metilprednisolona (6-MP) intravenosa (i.v.) (1 g) y 2 bolos de ciclofosfamida (CFM) i.v. (750 mg), seguidos de prednisona oral y MMF, 500 mg/12 h, con mejoría progresiva de la función renal, y se alcanzó una Cr sérica de 1,3 mg/dl.

Diez meses más tarde, tras interrupción del MMF por incumplimiento, acudió por púrpura en miembros inferiores, Cr de 3,9 mg/dl y hematuria. Se realizó una segunda biopsia renal (fig. 3) y se repitió el tratamiento con 3 pulsos de 1 g de 6-M

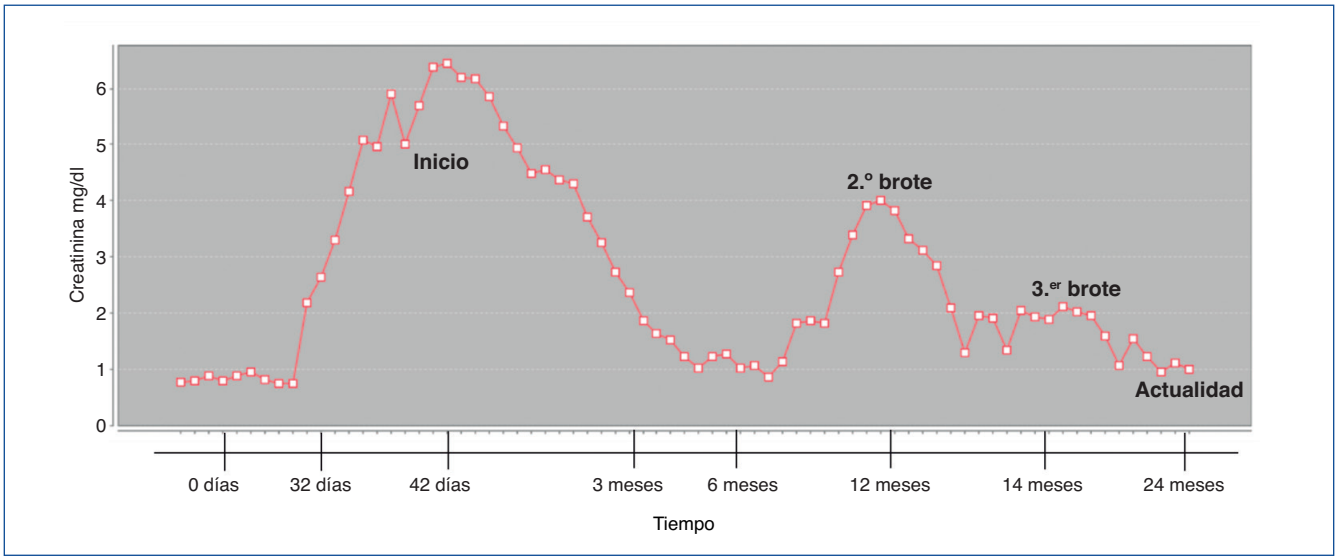


Figura 1. **Evolución de la creatinina sérica (mg/dl).**

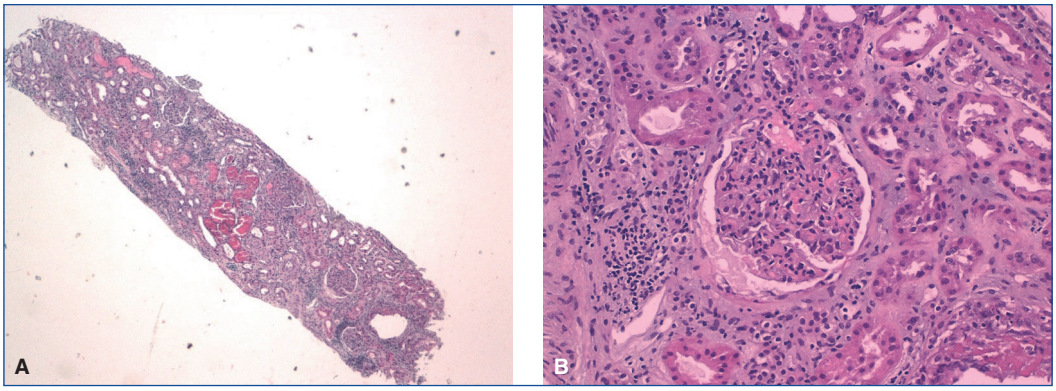


Figura 2. **Se muestran 8 glomérulos, 4 de ellos esclerosados, de estos, 1 con una semiluna fibrosa. En los glomérulos viables hay acentuación de los lóbulos del ovillo glomerular, hipercelularidad mesangial, colapso de las luces capilares por proliferación endocapilar y necrosis fibrinoide en 2 glomérulos. También se observan dobles contornos de forma focal e infiltrado linfocitario de linfocitos T. En la inmunofluorescencia directa se perciben depósitos glomerulares mesangiales y de pared capilar de C3 (+++), IgA (++) y C1q (+).**

i.v. y 2 dosis de CFM i.v., con mejoría inicial de la función renal (Cr de 1,5 mg/dl). Al mes del segundo bolo de CFM i.v. y con prednisona oral, presentó nuevo brote de púrpura en extremidades inferiores, hematuria macroscópica y ascenso de la Cr sérica a 2 mg/dl. Se decidió la administración de rituximab, 1 g i.v., que se repitió a los 6 meses, y de nuevo se normalizó la función renal (Cr de 1 mg/dl) y regresaron las lesiones cutáneas. El paciente quedó en tratamiento con prednisona oral a dosis de mantenimiento de 5 mg diarios y MMF de 500 mg/12 h. Un año más tarde, el paciente sigue asintomático y la analítica muestra Cr de 1 mg/dl y en orina 50-100 hematíes/µl, en ausencia de proteinuria (tabla 1). Fue valorado por el Servicio de Hematología del Hospital Universitario Doctor Peset (Valencia), que confirma la ausencia de actividad de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Relación entre gammapatía monoclonal y glomerulopatía C3

Las alteraciones clonales de las células B (CB), tanto en forma de mieloma múltiple (MM) como de clones indolentes de CB, que dan lugar a una GM, pueden desencadenar una amplia variedad de afectaciones renales, glomerulares y tubulares. La mayoría de estas alteraciones se relacionan con depósito de una Ig monoclonal (IgMo). Pero recientemente se ha introducido la GC3 como parte del espectro de GM de significado renal (GMSR). En él se observa IgMo en suero sin depósito renal significativo de IgMo (si lo hubiese, descartaría GC3)[10]. La combinación GC3-GM se ha descrito en algunas ocasiones[11-15], y se

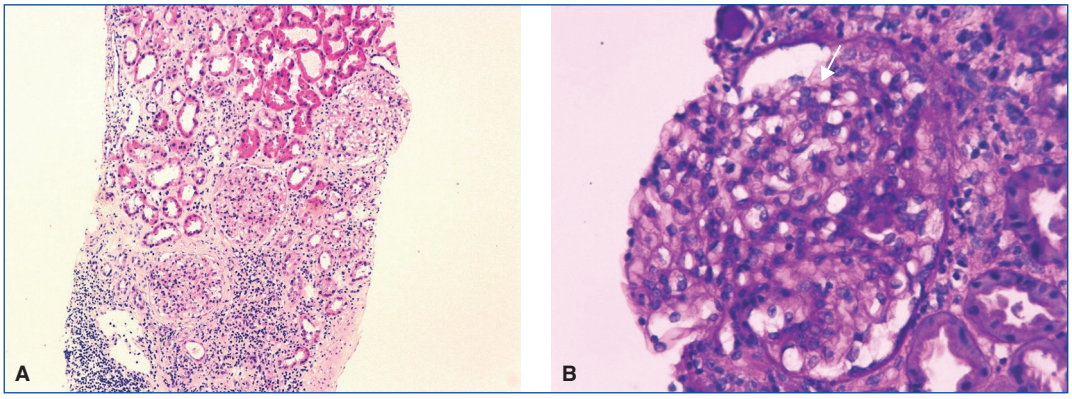


Figura 3. Se obtienen 17 glomérulos, 2 de ellos con esclerosis global, el resto con acentuación de la lobularidad, hipercelularidad mesangial y aumento difuso de la matriz mesangial. También se observan una semiluna celular y atrofia y fibrosis en el 50% de la cortical con un infiltrado linfocitario de linfocitos T. En la inmunofluorescencia directa se percibe depósito mesangial de C3 (+++) y C1q (+), negativo para IgA, IgM e IgG.

ha observado que la prevalencia de GM es más elevada en pacientes con GC3 que en población general (el 25-30 frente al 2%)[16,17]. La mayoría de los pacientes de las series descritas (el 90% en la serie de Chauvet) presentan una alteración clonal indolente consistente con GMSR (en esta serie, el 34% presentó mieloma quiescente, 2 pacientes presentaban MM sintomáticos y 3, leucemia linfoide crónica). El hecho de que sean alteraciones clonales con masa tumoral reducida apoya la hipótesis de que son las particularidades fisicoquímicas de las Ig o de las cadenas ligeras, más que la masa tumoral, las responsables de la afectación renal. El diagnóstico de GM suele ser previo a la nefropatía, habitualmente varios años[10].

La asociación GM-GC3 aumenta con la edad. En pacientes > 50 años con GC3 se asocia una GM subyacente en el momento del diagnóstico hasta en el 60-80% de los pacientes[13,18,19], y aumenta con cada década (36, 59 y 94% en < 50, 59-65 y 70-79 años, respectivamente)[10]. Esta elevada prevalencia de GM en > 50 años con GC3 sugiere un fuerte nexo patogénico entre ambas.

La GC3-GM se presenta con proteinuria nefrótica en el 43-90%[10,19,20] e insuficiencia renal de grado variable en el 86%, hasta un 55% ERT, Cr media de 1,79 mg/dl y filtrado glomerular de 37 ml/min. El tiempo medio entre el diagnóstico y el tratamiento es de 3 meses. Las manifestaciones renales en pacientes con GC3-GM no difieren de las de la GC3 aislada. Las manifestaciones extrarrenales (mucinosis, isquemia digital [descrita solo en GM-GC3], lesiones purpúricas [1 paciente] y síndrome de fuga capilar) solo se han descrito en un 10% de los pacientes. La mayoría presentaba inmunofijación+ en suero, mayoritariamente para cadenas ligeras k. Hasta un 40% presentaba C3 bajo y aumento de C5b-9 hasta en el 85%. En las series publicadas, solo el 14-38% tenía anticuerpos anti-factor H (anti-FH) y el 3-14%, C3 nef. Un 96% presentaba patrón de GNC3[10,19].

En las series en las que se ha realizado estudio genético no se observaron anomalías significativas[20]. Ocasionalmente (16%) se ha descrito microangiopatía trombótica (MAT) en la biopsia renal, por lo que se ha planteado el posible beneficio del eculizumab[10].

Existen varias hipótesis que explican el nexo entre el daño renal de la GC3 y la GM. Una de ellas es la de las IgMo que pueden activar la VAC, comportándose como un miniautoanticuerpo anti-FH o como un C3 nef. Esta hipótesis aún se cuestiona, pero diversas observaciones han mostrado el papel de la IgMo en la activación de la VAC[21,22]. En los casos reportados previos, los depósitos aislados de C3 se asociaban con gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), más que con MM con alta masa tumoral[13,23]. Esto sugiere que es necesaria una activación prolongada de la VAC por la IgMo para desarrollar las lesiones renales. No parece necesaria una predisposición genética, o la presencia de anticuerpos anti-FH o C3 nef, que favorezca la activación de la VAC para que aparezcan las lesiones renales.

La GNC3 es la forma más común de GC3 asociada a GM (96%)[10], y se presenta con distintos patrones morfológicos (el 54%, GN proliferativa mesangial; el 46%, GN membranoproliferativa; el 22%, semilunas; el 16%, MAT, y 1 paciente con nefropatía por cilindros). Hasta en el 45% de los pacientes se pueden observar depósitos subepiteliales en forma de joroba[24].

Entre el 5-10% de los pacientes con GM y hallazgos en inmunofluorescencia estándar (en tejido congelado), consistente con GNC3, tendrá una GNMP con depósitos monoclonales enmascarados, y requerirá estudios adicionales de digestión con proteasas en tejido parafinado para identificar los depósitos de IgMo[18,25].

En este caso se describe un paciente con GNC3 que debuta con síndrome nefrítico y deterioro rápido de la función renal. Hasta un 20% de pacientes con GC3 puede presentarse con fracaso renal agudo[1,6]. Un pequeño subgrupo de pacientes se presenta con una glomerulonefritis necrosante grave con semilunas en > 50% de los glomérulos[26,27], en casos con presen-

Tabla 1. Evolución de los principales valores analíticos

	Inicio	Segundo brote	Tercer brote	Actualidad
Cr (mg/dl)	6,45	4,01	2,02	1
eFG (ml/min)	8	15	34	80
CAC (mg/g)	265	278	14	16
CPC (g/g)	0,69	0,86		0,09
Proteinuria de 24 h (g/24 h)	0,43		0,13	
C3 (mg/dl)	81 ↓	134 n		130
IgA (mg/dl)	490 ↑	780 ↑		
IgG (mg/dl)	1.050 n	2902 ↑		
ANCA/ANA	Negativos			Negativos
Anti-ADN	Negativo			
Anti-MBG	Negativo			
ASLO	Negativo			
VHC, VIH, VHB	Negativos			
PCR (mg/dl)	6	9	7	
CD19 (células/µl)			712	764
	Vasculitis con depósitos de fibrinógeno y C3 pericapilar			
Biopsia cutánea	Dermatitis eosinofílica			
Tratamiento	3 × 500 mg 6-MP 2 × CFM i.v. Prednisona v.o. MMF 500 mg/12 h	3 × 500 mg 6-MP 2 × CFM i.v. Prednisona v.o.	Rituximab Prednisona v.o.	MMF 500 mg/12 h Prednisona v.o.

6-MP: 6-metilprednisolona; ANA: anticuerpo antinuclear; ANCA: anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; ASLO: anticuerpos antiestreptolisina; CAC: cociente albúmina/creatinina en la orina; CFM: ciclofosfamida; CPC: cociente proteína/creatinina; Cr: creatinina; eFG: filtrado glomerular estimado; Ig: inmunoglobulinas; i.v.: intravenoso; MBG: membrana basal glomerular; MMF: micofenolato de mofetilo; PCR: proteína C reactiva; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; v.o.: vía oral; n: normal; ↑: elevado; ↓: bajo.

tación clínica similar a la de este paciente. En este caso no se observaron semilunas, por lo que el deterioro rápido de la función renal puede relacionarse con la presencia de otros cambios inflamatorios distintos (proliferación endocapilar). Las formas rápidamente progresivas suelen responder mal al tratamiento inmunosupresor convencional, aunque en algún caso se ha descrito buena respuesta a eculizumab[28,29]. En este se optó inicialmente por tratamiento con CFM i.v. ante la sospecha clínica de una púrpura de Schönlein-Henoch (antes de disponer del resultado de la biopsia), y se observó mejoría rápida de la función renal hasta la normalización. Tras 2 pulsos se modificó a mantenimiento con MMF, que mantuvo la remisión hasta su suspensión por incumplimiento. Tras un nuevo brote nefrítico, se optó por repetir el esquema terapéutico,

dada la buena respuesta inicial. Se realizó una segunda biopsia, que en este momento diagnóstico GC3, sin depósito de IgA. Pese al mantenimiento con MMF, a los 4 meses presentó un brote cutáneo predominante, por lo que, dado el antecedente de LLC-B, aunque no se observó depósito de Ig o cadenas ligeras en la biopsia, se administró tratamiento con rituximab (octubre de 2018). En la biopsia renal no se realizó digestión con pronasa, por lo que no se puede descartar con seguridad la presencia de estos depósitos.

Abordaje de la gammapatía monoclonal y glomerulopatía C3

Dada la relación patogénica entre GC3 y GM, se ha propuesto tratamiento dirigido frente al clon causal. En los casos reportados en la bibliografía se ha empleado quimioterapia (QT) con alquilantes/bortezomib, o rituximab en pacientes con LLC[30,31]. En una serie del registro francés de 50 pacientes se comparó respuesta a QT frente a inmunosupresión convencional e inhibidores del sistema renina-angiotensina (iRAAS)[10]. La mitad de los pacientes presentó respuesta hematológica. En el análisis univariante, los factores predictores de respuesta renal fueron la proteinuria al inicio del tratamiento, el uso de QT, el uso de bortezomib y el tiempo hasta el tratamiento, pero, en el análisis multivariante, solo la respuesta hematológica se asoció a respuesta renal (el 83% de los que presentaron respuesta hematológica frente al 28% de los que no presentaron respuesta hematológica). Tras la remisión hematológica se observó normalización de C3, lo que apoya la presencia de una alteración adquirida, como la activación excesiva de VAC por la IgMo, aunque no se realizaron test genéticos para comprobar este aspecto[13].

Pronóstico

La supervivencia global de GC3-GM es similar a GC3 sin GM, pero la supervivencia renal es peor que en pacientes con GC3 mayores de 50 años sin GM. A los 2 años, el 50% de los pacientes con GM-GC3 tenía ERT. El tratamiento dirigido frente al clon de CB mejora la supervivencia renal en pacientes que presentan una rápida respuesta hematológica con QT (frente a inmunosupresión convencional). Ello apoya el papel patogénico de IgMo en el depósito glomerular de C3[11]. En pacientes con ERT no tratados, la recurrencia postrasplante es prácticamente universal con el tiempo, y alcanzar la remisión antes del trasplante reduciría la recurrencia[10]. La mayoría de casos publicados presenta mal pronóstico, con progresión frecuente a ERT[1,6,16].

CONCLUSIONES

En pacientes con GC3 mayores de 50 años se debe descartar la presencia de GM. Esta glomerulopatía puede deberse a una activación excesiva de la VAC por la IgMo. Alcanzar una respuesta hematológica influye favorablemente en los resultados renales, por lo que se debería considerar una QT precoz y adaptada a la patología subyacente de CB. Son necesarios más estudios que analicen el nexo GC3-GM.

Conflicto de intereses

Los Dres. Ana Isabel Ávila Bernabeu, María Luisa Pérez-Ebri, Mercedes González-Moya, Belén Vizcaíno Castillo, Eva Gavela Martínez, Asunción Sancho Calabuig y Luis Manuel Pallardó Mateu declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pickering MC, D'Agati VD, Nester CM, Smith RJ, Haas M, Appel GB, et al. C3 glomerulopathy: consensus report. Kidney Int. 2013;84:1079-89.
2. Hou J, Markowitz GS, Bomback AS, Appel GB, Herlitz LC, Barry Stokes M, et al. Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. Kidney Int. 2014;85:450-6.
3. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: a new look at an old entity. N Engl J Med. 2012;366:1119-31.
4. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. Nat Rev Nephrol. 2015;11:14-22.
5. Sethi S, Nester CM, Smith RJH. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy: resolving the confusion. Kidney Int. 2012;81:434-41.
6. Fakhouri F, Fremeaux-Bacchi V, Noel LH, Cook HT, Pickering MC. C3 glomerulopathy: a new classification. Nat Rev Nephrol. 2010;6:494-9.
7. Servais A, Fremeaux-Bacchi V, Lequintrec M, Salomon R, Blouin J, Knebelmann B, et al. Primary glomerulonephritis with isolated C3 deposits: a new entity which shares common genetic risk factors with haemolytic uraemic syndrome. J Med Genet. 2007;44:193-9.
8. Le Quintrec M, Lapeyraque AL, Lionet A, Sellier-Leclerc AL, Delmas Y, Baudouin V, et al. Patterns of clinical response to Eculizumab in patients with C3 glomerulopathy. Am J Kidney Dis. 2018;72:84-92.
9. Rabasco C, Cavero T, Román E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al; Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. Kidney Int. 2015;88:1153-60.
10. Chauvet S, Roumenina LT, Aucouturier P, Marinozzi MC, Dragon-Durey MA, Karras A, et al. Both Monoclonal and Polyclonal Immunoglobulin Contingents Mediate Complement Activation in Monoclonal Gammopathy Associated-C3 Glomerulopathy. Front Immunol. 2018;9:2260.
11. Hamzi MA, Zniber A, Badaoui GE, Mahtat E, Alhamany Z, Bayahia R, et al. C3 glomerulopathy associated to multiple myeloma successfully treated by autologous stem cell transplant. Indian J Nephrol. 2017;27:141-4.
12. Sepandj F, Trillo A. Dense deposit disease in association with monoclonal gammopathy of unknown significance. Nephrol Dial Transplant. 1996;11:2309-12.

13. Sethi S, Sukov WR, Zhang Y, Fervenza FC, Lager DJ, Miller DV, et al. Dense Deposit Disease Associated With Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance. Am J Kidney Dis. 2010;56:977-82.
14. Appel GB, Zipfel P. Membranoproliferative glomerulonephritis type II (dense deposit disease): an update. J Am Soc Nephrol. 2005;16:1392-403.
15. Nasr SH, Satoskar A, Markowitz GS, Valeri AM, Appel GB, Stokes MB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits. J Am Soc Nephrol. 2009;20:2055-64.
16. Saleun JP, Vicariot M, Deroff P, Morin JF. Monoclonal gammopathies in the adult population of Finistère, France. J Clin Pathol. 1982;35:63-8.
17. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med. 2006;354:1362-9.
18. Lloyd IE, Gallan A, Huston HK, Raphael KL, Miller DV, Revelo MP, et al. C3 glomerulopathy in adults: a distinct patient subset showing frequent association with monoclonal gammopathy and poor renal outcome. Clin Kidney J. 2016;9:794-9.
19. Zand L, Kattah A, Fervenza FC, Smith RJH, Nasr SH, Zhang Y, et al. C3 glomerulonephritis associated with monoclonal gammopathy: a case series. Am J Kidney Dis. 2013;62:506-14.
20. Bridoux F, Desport E, Frémeaux-Bacchi V, Chong CF, Gombert J-M, Lacombe C, et al. Glomerulonephritis with isolated C3 deposits and monoclonal gammopathy: a fortuitous association? Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:2165-74.
21. Meri S, Koistinen V, Miettinen A, Törnroth T, Seppälä IJ. Activation of the alternative pathway of complement by monoclonal lambda light chains in membranoprolipherative glomerulonephritis. J Exp Med. 1992;175:939-50.
22. Jokiranta TS, Solomon A, Pangburn MK, Zipfel PF, Meri S. Nephritogenic lambda light chain dimer: a unique human miniautoantibody against complement factor H. J Immunol. 1999;163:4590-6.
23. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Seshan SV, Valderrama E, Appel GB, et al. Proliferative glomerulonephritis with monoclonal IgG deposits: a distinct entity mimicking immune- complex glomerulonephritis. Kidney Int. 2004;65:85-96.
24. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Nat Rev Nephrol. 2019;15:45-59.
25. Larsen CP, Messias NC, Walker PD, Fidler ME, Cornell LD, Hernandez LH, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis with masked monotypic immunoglobulin deposits. Kidney Int. 2015;88:867-73.
26. Ravindran A, Fervenza FC, Smith RJH, Sethi S. C3 glomerulopathy associated with monoclonal Ig is a distinct subtype. Kidney Int. 2018;94:178-86.
27. Singh L, Singh G, Bhardwaj S, Sinha A, Bagga A, Dinda A. Dense Deposit Disease Mimicking a Renal Small Vessel Vasculitis. J Am Soc Nephrol. 2016;27:59-62.
28. Inman M, Prater G, Fatima H, Wallace E. Eculizumab-induced reversal of dialysis-dependent kidney failure from C3 glomerulonephritis. Clin Kidney J. 2015;8:445-8.
29. Le Quintrec, M, Lionet A, Kandel C, Bourdon F, Gnemmi V, Colombat M, et al. Eculizumab for Treatment of Rapidly Progressive C3 Glomerulopathy. Am J Kidney Dis. 2015;65:484-9.
30. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtey S, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. Blood. 2017;129:1437-47.
31. Hirashio S, Satoh A, Arima T, Mandai K, Awaya T, Oshima K, et al. Favorable effect of bortezomib in dense deposit disease associated with monoclonal gammopathy: a case report. BMC Nephrol. 2018;19:108.

Fracaso renal agudo secundario a linfoma renal primario, con transformación a síndrome de Richter. Diagnóstico, evolución y tratamiento

Igor Romaniouk Jakovler[1], Beatriz Castañón Fernández[2], Carmen Pérez Nieto[1], Fernando Simal Blanco[1], Marco Romero Antonio[1], Francisco León Alonso[3]

[1]Servicio de Nefrología. Hospital del Bierzo. Ponferrada. León
[2]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Bierzo. Ponferrada. León
[3]Servicio de Radiología. Hospital del Bierzo. Ponferrada. León

NefroPlus 2019;11(2):50-52

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

RESUMEN

El linfoma renal primario es un patología sumamente rara y cuestionada por muchos autores, puesto que el parénquima renal carece de tejido linfático; además representa menos del 1% de los linfomas extraganglionares. La presentación de forma bilateral es excepcional. El diagnóstico se realiza mediante la biopsia por punción aspiración con aguja fina. La estadificación de los linfomas se realiza mediante el sistema de Ann Harbor, que, junto con el inmunofenotipo, marcará el tipo de tratamiento que se utilizará en este. El tratamiento puede variar desde la observación expectante sin tratamiento activo, pasando por quimioterapia, radioterapia y terapias biológicas con anticuerpos monoclonales, hasta la radioinmunoterapia. La transformación a un linfoma de alto grado se conoce como síndrome de Richter, y su incidencia varía entre un 2 y un 5%. Son escasos los casos en la bibliografía de un linfoma renal primario bilateral que se transforma en un síndrome de Richter.

Palabras clave: Linfoma renal primario. Síndrome de Richter. Fracaso renal.

INTRODUCCIÓN

La afectación renal en las autopsias de los pacientes con linfoma se estima en el 30-60%; sin embargo, en los estudios de extensión no llega al 6-8% de los casos. El linfoma renal primario es infrecuente o inexistente, y representa menos del 1% de los linfomas extraganglionares[1]. El síndrome de Richter (SR) se refiere a la transformación de la leucemia linfática crónica en linfoma difuso de célula grande[2]. Se presenta la evolución y el tratamiento de un paciente de 62 años, exminero, con hallazgo de linfoma renal primario, fracaso renal agudo con necesidad de hemodiálisis y evolución a síndrome de Richter.

Correspondencia: Igor Romaniouk Jakovler
Servicio de Nefrología.
Hospital del Bierzo.
Médicos sin Fronteras, 7. 24404 Ponferrada, León.
Igor9843@gmail.com

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

CASO CLÍNICO

Paciente de 62 años, natural de El Bierzo, exminero de profesión, con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) leve y hamartoma en lóbulo inferior derecho en seguimiento y sin cambios desde 1995, exfumador. Presentaba poliglobulia, dislipemia mixta, enfermedad artrósica en manos y rodillas, y cardiopatía isquémica, con enfermedad de 3 vasos revascularizada en 2002. Ingresó en cardiología en enero de 2011 por anemia sin causa clara, ángor hemodinámico y dolor cólico en fosa renal izquierda. No había pérdida de peso. Analítica al ingreso: glucosa, 111 mg/dl; urea, 40 mg/dl; creatinina, 1,2 mg/dl; filtrado glomerular (MDRD) > 60 ml/min/1,73 m^2; calcio corregido, 9,7 mg/dl; fósforo, potasio, cloro y sodio dentro de los valores de la normalidad; marcadores cardíacos normales; hemoglobina, 7,5 mg/dl; leucocitos, 7.500 (neutrófilos, 85%; linfocitos, 7,4%; eosinófilos, 2,5%; monocitos, 4,5%); LDH (lactatodeshidrogenasa), 200 mg/dl. Coagulación no alterada. Radiología de tórax: cardiomegalia. Ecografía abdominal: hígado de tamaño normal, esteatosis hepática, vía biliar no alterada. Riñón derecho aumentado de tamaño de 17,6 cm, disminución del grosor corticomedular, vía no dilatada. El riñón izquierdo de 16 cm, con

disminución del grosor corticomedular y discreta ectasia pielocalicial. Estos hallazgos sugieren nefropatía difusa. El ecocardiograma mostró hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia mitral y tricúspide leve. Fracción de eyección del 35-40%.

El estudio de autoinmunidad fue negativo; la orina de 24 h, sin hallazgos destacados. El paciente presentaba deterioro rápido de la función renal, así como cuadro de insuficiencia cardíaca congestiva, y necesitaba hemodiálisis. Ante la sospecha de enfermedad sistémica, se solicitó una tomografía computarizada (fig. 1): hamartoma en pulmón derecho, adenopatías supraclaviculares inespecíficas, adenopatía en espacio pretraqueal de 10 mm, adenopatía subcarinal y adenopatía mediastínica de 8,5 mm. Esplenomegalia de 16 mm. Nefromegalia bilateral y áreas hipodensas corticales visibles en ambos riñones asociadas a una colección laminar. Posteriormente se realizó biopsia renal (fig. 2): infiltración intersticial por un linfoma de célula B (CD20+) de patrón inmunohistoquímico CD23–, CD3, bcl2+, MUM1–, CD79+, CD10–, bcl6–, clicina d1–, CD21–, P53–. Tasa de proliferación (ki 67%), aproximadamente del 3%.

Los resultados de anatomía patológica fueron: inmunofenotipo sugerente de un linfoma no hodgkiniano B de bajo grado, del tipo extranodal de la zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas (linfoma MALT).

Se realizaron además endoscopia y gastroscopia, biopsia de médula ósea, serie ósea y marcadores tumorales, y los hallazgos fueron negativos o no concluyentes. Con el diagnóstico de linfoma B primario de riñón fue visto por hematología y se inició tratamiento según el esquema R-CHOP y rituximab. Se administraron 6 ciclos con buena respuesta inicial. La tomografía posterior mostró progresión bajo tratamiento. Se cambió a segunda línea, R-GEMOX, en septiembre de 2011. Durante el ingreso fue necesario transfundir 23 concentrados de hematíes. Ante la no mejoría del paciente se realizó nuevamente biopsia renal, con el siguiente inmunofenotipo: CD20+, CD2–, CD23–, ciclina D1–, Cmyc–, MUM1+, bcl2+, CD10–, bcl2+, CD10–, bcl6+, Ki67

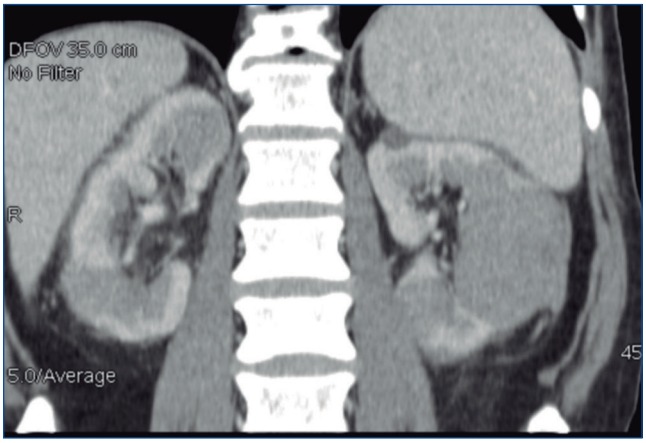


Figura 1. Tomografía toracoabdominal de enfermo con linfoma renal primario en progresión. Se aprecia una nefromegalia bilateral.

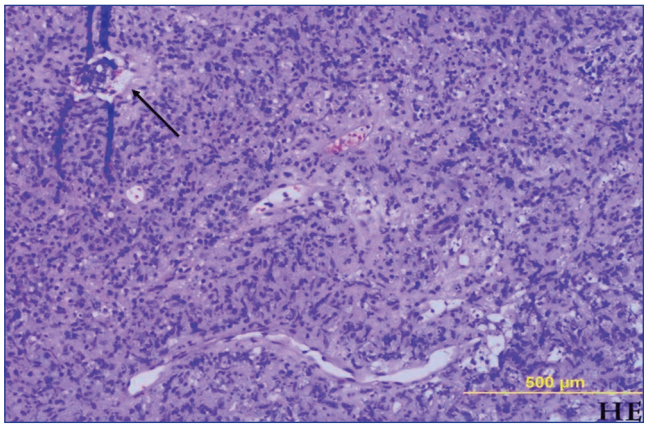


Figura 2. Para estudio anatomopatológico se recibieron 2 cilindros tisulares blanquecinos, el de mayor tamaño de 1,2 cm. Se incluyeron en formaldehído para posterior estudio histológico convencional.

Se aprecia sustitución del parénquima renal normal por fibrosis y un abundante infiltrado intersticial linfoide, que amplía espacios y separa estructuras tubulares, con destrucción de estas. A mayor aumento se ve el intersticio fibroso ocupado prácticamente en su totalidad por una célula linfoide mayoritariamente grande, de aspecto blástico. Inmunofenotípicamente, resultaron positivos: CD20, bcl2, bcl6 y MUM1, y negativos: CD3, CD5, CD23 y CD10.
Índice de proliferación estimada con Ki67 del 80%.
p53 positivo en torno al 5% de las células.

80%, p53+ 5% de la células. Se confirmó la sospecha de la transformación a linfoma B de alto grado (SR). El paciente falleció a las 24 h.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El linfoma renal primario es una entidad rara y cuestionada, ya que el parénquima renal carece de tejido linfático, y representa menos del 1% de los linfomas extraganglionares. Tiende a ser unilateral y los bilaterales son muy raros, suele afectar a adultos de 60 años y predomina en varones[3,4]. La afectación renal se sospecha clínicamente solo en el 14% de los pacientes con linfoma y, por lo general, se trata de un hallazgo casual. La etiología es desconocida, aunque se ha relacionado con diversos factores como procesos inflamatorios crónicos, síndrome de Sjogren, lupus eritematoso sistémico o virus de Epstein-Barr[5]. Tiene una alta agresividad con una rápida diseminación sistémica. El tratamiento de elección es la quimioterapia sistémica, y, aunque para algunos autores la pauta CHOP es la de elección, como ocurre en el linfoma no hodgkiniano de células B, no existe una terapia estándar dado el bajo número de casos[6,7]. El pronóstico es muy pobre con una mortalidad del 75% al año[8,9].

Conflicto de intereses

El Dr. Igor Romaniouk Jakovler y el resto de los coautores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barreto F, Dall'Oglio MF, Srougi M. Renal lymphoma. Atypical presentation of a renal tumor. Int Braz J Urol. 2006;32:190-2.
2. Vázquez Alonso F, Sánchez Ramos C, Vicente Prados FJ, Pascual Geler M, Ruiz Carazo E, Becerra Massare P, et al. Primary renal lymphoma: report of three new cases and literature review. Arch Esp Urol. 2009;62:461-5.
3. Sheth S, Ali S, Fishman E. Imaging of renal lymphoma: patterns of disease with pathologic correlation. Radiographics. 2006;26: 1151-68.
4. Qiu L, Unger PD, Dillon RW, Strauchen JA. Low-grade mucosa associated lymphoid tissue lymphoma involving the kidney. Report of 3 cases and review of the literature. Arch Pathol Lab Med. 2006;130:86-9.
5. Mhawech P, Ahearn J, Medeiros J. Pathologic quiz case. A unilateral renal mass in an elderly woman. Arch Pathol Lab Med. 2000;124:919-20.
6. Lin TY, Zhang HY, Huang H, Guan ZZ, Shen T, Shi YK, et al. Comparison between R-CHOP regimen and CHOP regimen in treating naive diffuse large B-cell lymphoma in China: a multi-center randomized trail. Zheng. 2005;24:1421-6.
7. Tokar M, Rogachev B, Levi I, Yerushalmi R, Ariad S, Geffen DB. Rituximab in a patient with acute renal failure due to B-cell lymphomatous infiltration of the kidneys. Leuk Lymphoma. 2004;45:819-20.
8. Torrecilla García-Ripoll R, Pascual Samaniego M, Martín Blanco S, Rivera Ferro J, Peral Martínez JI, Fernández del Busto E. Primary renal lymphoma. Actas Urol Esp. 2003;27:555-8.
9. Oliva MR, Glickman JN, Zou KH, Teo SY, Mortelé KJ, Rocha MS, et al. Original Research: Renal Cell Carcinoma: T1 and T2 signal intensity characteristics of papillary and clear cell types correlated with pathology. AJR Am J Roentgenol. 2009;192:1524-30.

Nefrectomía bilateral pretrasplante. Experiencia de 5 años en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Néstor Alonso Lechuga García, Héctor Benjamín García Aguilar, Roberto Enrique Faasch Perdomo, Eduardo Mancilla Urrea

Servicio de Nefrología. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México

NefroPlus 2019;11(2):53-57

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

RESUMEN

Introducción: La nefrectomía bilateral pretrasplante renal era una práctica rutinaria en las etapas iniciales del trasplante renal. En la década de 1970 se observó que este procedimiento no beneficiaba a todos los pacientes que recibirían un injerto renal y por eso se dejó solo para ciertas indicaciones. El objetivo de realizar este trabajo es revisar y dar a conocer nuestra experiencia en nefrectomía bilateral pretrasplante.

Casos clínicos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de los expedientes de pacientes sometidos a nefrectomía bilateral antes de realizar trasplante renal en el período de 2014 a 2018, y se analizaron múltiples variables. Se encontraron 5 pacientes con las siguientes características: promedio de edad de 37,6 años, causas de enfermedad renal crónica diversas, y se realizaron 4 nefrectomías bilaterales manoasistidas y 1 nefrectomía bilateral abierta. El tiempo quirúrgico en promedio fue de 350 min. Ningún paciente presentó complicaciones médicas ni quirúrgicas posteriores a la nefrectomía, el tiempo entre los 2 procedimientos en promedio fue de 11,2 meses. Se realizaron 3 trasplantes renales de donante fallecido y 2 trasplantes renales de donante vivo. El tiempo quirúrgico promedio del trasplante fue de 301,8 min, los días de estancia intrahospitalaria en promedio fueron 15,8 y las cifras de creatinina disminuyeron en todos los pacientes con respecto a las cifras mostradas pretrasplante, y se mantuvieron en rangos cercanos a los normales durante un seguimiento de 3 meses.

Conclusiones: La nefrectomía bilateral pretrasplante renal es un procedimiento seguro, se debe realizar en pacientes que cumplan con alguna indicación y se debe valorar correctamente a los pacientes, teniendo en cuenta la morbilidad y mortalidad del procedimiento.

Palabras clave: Nefrectomía bilateral. Trasplante renal.

INTRODUCCIÓN

La nefrectomía bilateral pretrasplante renal era una práctica rutinaria en las etapas iniciales del trasplante renal (TR). En la década de 1970 se observó que este procedimiento no beneficiaba a todos los pacientes que recibirían un injerto renal y por eso se dejó solo para ciertas indicaciones, además de ser un procedimiento con alta morbimortalidad en el transoperatorio y posoperatorio, tanto inmediato como a largo plazo[1]. El tiempo en el que se realiza la nefrectomía es importante; en la actualidad, con el uso de eritropoyetina, se puede realizar de 6 a 8 semanas antes del trasplante sin la desventaja de la anemia[2]. Las indicaciones para realizar nefrectomía pre-TR son eliminar un foco infeccioso, como en el caso de enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a reflujo vesicoureteral (RVU), litiasis renal o pielonefritis crónica. En caso de que la ERC se deba a enfermedad renal poliquística autosómica (ERPA), la nefrectomía pretrasplante está indicada por el tamaño de los riñones, infección de los quistes o hemorragia intrarrenal. Otras indicaciones para realizar nefrectomía pretrasplante son facilitar el control de la hipertensión arterial sistémica, en caso de proteinuria importante y en caso de malignidad[3,4]. Actualmente existen grupos que realizan la nefrectomía bilateral en el mismo acto quirúrgico que el TR, en pacientes seleccionados y a los

Correspondencia: Néstor Alonso Lechuga García
Servicio de Nefrología.
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
Juan Badiano, 1. Col. Belisario Domínguez - Sección XVI.
Tlalpan, Ciudad de México. C.P. 14080.
nestor_lechuga@hotmail.com

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

que, por lo general, se les coloca un injerto renal de donante vivo con buenos resultados[5]. El objetivo de realizar este trabajo es revisar y dar a conocer nuestra experiencia en nefrectomía bilateral pretrasplante.

CASOS CLÍNICOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de los expedientes de pacientes sometidos a nefrectomía bilateral antes de realizar TR en el período de 2014 a 2018, y se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, causa de la ERC, indicación de la nefrectomía, tipo de TR, tiempo entre los 2 procedimientos, transfusiones de hemoderivados en el transoperatorio, tiempo quirúrgico, número de actos quirúrgicos, tipo de nefrectomía, panel reactivo de anticuerpos (PRA) pre- y posnefrectomía, terapia de inducción y mantenimiento, complicaciones médicas y quirúrgicas, creatinina pretrasplante, al alta, al mes y a los 3 meses, y función retardada del injerto.

En el período de 2014 a 2018 se encontraron los expedientes de 5 pacientes con las siguientes características: 3 de sexo masculino, 2 de sexo femenino; con promedio de edad de 37,6 años (rango, 20 a 45 años); las causas de ERC fueron 1 paciente con RVU (fig. 1), 2 pacientes con uropatía obstructiva (fig. 2), 1 paciente con enfermedad de Takayasu y 1 paciente con ERPA (figs. 3 y 4). El tipo de nefrectomía que se realizó fue laparoscópica manoasistida en 4 pacientes y abierta por vía transabdominal por línea media en 1 paciente; el tiempo quirúrgico en promedio fue de 350 min (rango, 160 a 540 min), la indicación de nefrectomía fue hipertensión arterial descontrolada en 1 caso, tumor renal derecho en 1 caso, infecciones de vías urinarias de repetición en 2 casos y el tamaño excesivo en otro. Durante la nefrectomía se transfundieron hemoderivados en 2 pacientes; en uno de ellos se vio reflejado en el PRA pretrasplante. Ningún paciente presentó complicaciones médicas ni quirúrgicas posteriores a la nefrectomía. El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 10 días (rango de 8 a 14 días), el tiempo entre los 2 procedi-

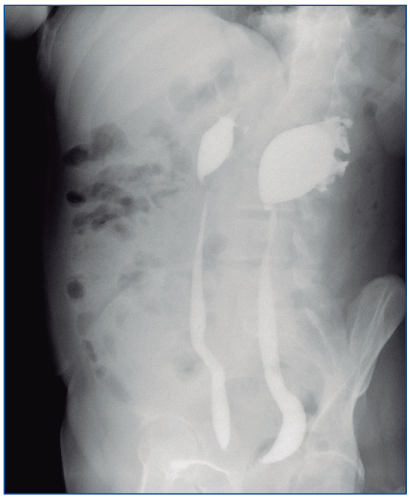


Figura 1. Urografía excretora de paciente con reflujo vesicoureteral.

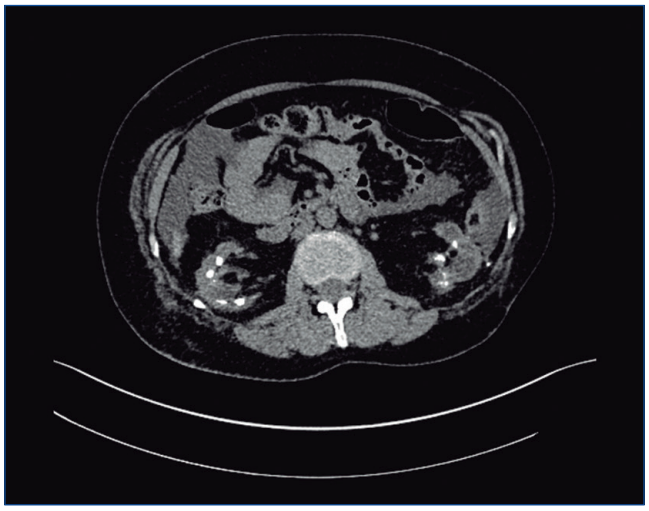


Figura 2. Tomografía computarizada simple de paciente con litiasis renal bilateral.



Figura 3. Tomografía computarizada simple de paciente con enfermedad renal poliquística autosómica.

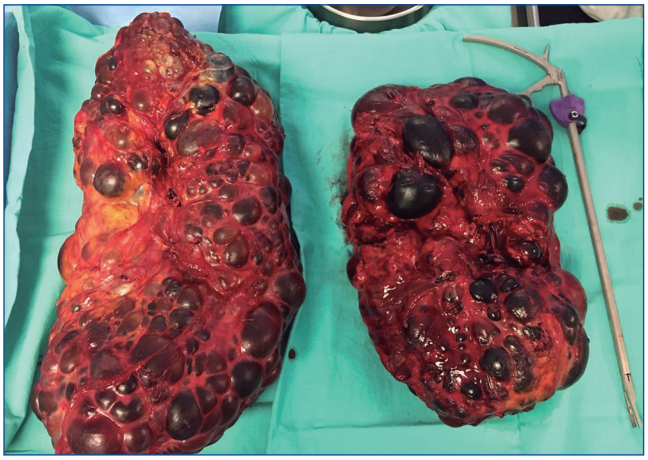


Figura 4. Piezas quirúrgicas de nefrectomía bilateral por enfermedad renal poliquística autosómica.

Tabla 1. Resultados

Variable	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Valores promedio
Edad (años)	43	20	44	36	45	37,6
Sexo	F	F	M	M	M	
Causa de la ERC	Takayasu	Uropatía obstructiva	Uropatía obstructiva	RVU	ERPA	
Indicación de la nefrectomía bilateral	HTA	Tumor renal derecho e IVU de repetición	Litiasis renal bilateral e IVU de repetición	IVU de repetición	Tamaño	
Tipo de nefrectomía	NBLM	NBLM	NBLM	NBLM	NBA	
Número de actos quirúrgicos	1	1	1	1	1	
Tiempo quirúrgico (min)	160	219	540	461	370	350
DEIH posnefrectomía bilateral	8	8	14	8	12	10
PRA prenefrectomía bilateral	I 4%, II 6%	I 1%, II 0%	I 3%, II 11%	–	–	
PRA pretrasplante renal	I 4%, II 6%	I 15%, II 0%	I 3%, II 11%	I 2%, II 6%	I 2%, II 0%	
Transfusiones	No	Sí	No	No	Sí	
Tiempo entre los 2 procedimientos (meses)	2	36	11	2	5	11,2
Tipo de trasplante renal	TRDVER	TRDC	TRDC	TRDVR	TRDC	
Terapia de inducción	Timoglobulina	Basiliximab	Basiliximab	Basiliximab	Basiliximab	
Isquemia caliente (min)	5	–	–	10	–	
Isquemia fría	45 min	17 h	16 h 20 min	140 min	14 h 32 min	
Tiempo quirúrgico (min)	180	219	390	390	330	301,8
Complicaciones	No	No	No	No	No	
DEIH postrasplante renal	20	20	15	10	14	15,8
Función retardada del injerto	No	No	No	No	Sí	
Creatinina pretrasplante renal	9,9	3,89	9,8	14	6,1	
Creatinina al alta	2,2	1,04	1,4	1,1	2,69	

Tabla 1. Resultados

Variable	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
Creatinina al mes	1,9	0,97	1,44	1,26	1,41
Creatinina a los 3 meses	1,6	0,82	1,44	1,49	

DEIH: días de estancia intrahospitalaria; ERC: enfermedad renal crónica; ERPA: enfermedad renal poliquística autosómica; F: femenino; HTA: hipertensión arterial; IVU: infección de vías urinarias; M: masculino; NBA: nefrectomía bilateral abierta; NBLM: nefrectomía bilateral laparoscópica manoasistida; PRA: panel reactivo de anticuerpos; RVU: reflujo vesicoureteral; TRDC: trasplante renal de donante cadáver; TRDVER: trasplante renal de donante vivo emocionalmente relacionado; TRVR: trasplante renal de donante vivo relacionado.

mientos en promedio fue de 11,2 meses (rango, 2 a 36 meses). El tipo de TR que se realizó fue de donante cadáver en 3 pacientes, de donante vivo relacionado en 1 paciente y de donante vivo emocionalmente relacionado en 1 paciente. Cuatro pacientes se indujeron con basiliximab y 1 paciente con timoglobulina. El tiempo de isquemia caliente en el caso de los pacientes que recibieron un injerto de donante vivo fue de 5 y 10 min, el tiempo de isquemia fría fue de 45 y 140 min, el tiempo de isquemia fría para pacientes que recibieron un injerto de donante cadáver fue de 17 h, 16 h 20 min y 14 h 32 min. El tiempo quirúrgico promedio del trasplante fue de 301,8 min, los días de estancia intrahospitalaria en promedio fueron 15,8 días (rango, 14 a 20 días), y las cifras de creatinina disminuyeron en todos los pacientes con respecto a las cifras mostradas pretrasplante y se mantuvieron en rangos cercanos a los normales durante un seguimiento de 3 meses (tabla 1).

DISCUSIÓN

La nefrectomía bilateral pretrasplante es un procedimiento que se ha reservado para pacientes con indicaciones precisas debido a la alta morbimortalidad que pueden presentar los pacientes que se someten a este procedimiento. El tiempo para realizar la nefrectomía bilateral en pacientes con indicación es discutido. En el caso de ERC secundaria a ERPA, Kaplan et al[3], en su serie de 2009, reportan a 9 pacientes sometidos a nefrectomía bilateral, 5 antes del TR y 4 después del TR, y observaron que los pacientes sometidos a nefrectomía pretrasplante presentaron más complicaciones asociadas a una mayor estancia intrahospitalaria[3]. Glassman et al, en el año 2000, dan a conocer su serie de 23 pacientes con ERPA sometidos a TR, de los cuales a 10 se les realizó nefrectomía durante el trasplante, a 9 no se les realizó nefrectomía bilateral y a 4 se les realizo nefrectomía bilateral pre-TR, y observaron mejores resultados en pacientes sometidos a nefrectomía bilateral de nativos y TR en el mismo acto quirúrgico[6]. Chebib et al[7] en 2015 reportan que la nefrectomía bilateral o unilateral en caso de ERPA realizada pretrasplante no influye en la sobrevida a largo plazo de los receptores o del injerto renal, que es ligeramente mejor en este grupo que en la nefrectomía realizada postrasplante, sin ser estadísticamente significativa[7]. Sin embargo, no existe un consenso en cuanto al tiempo en que se debe realizar la nefrectomía bilateral pretrasplante en casos de ERPA[8].

En caso de infecciones del tracto urinario recurrentes por RVU, Casale et al[9] reportan que se debe realizar nefrectomía bilateral pretrasplante y, en caso de presentar infecciones de vías urinarias después de este procedimiento, se debe valorar realizar ureterectomía bilateral[9].

Los pacientes con ERC tienen una mayor incidencia de tumores renales, en especial los pacientes con terapia de reemplazo renal con diálisis[10]. Es por esto que Zorbas et al[11] recomiendan, sobre la base de los resultados de su estudio que se realizó en 2017, tomografía computarizada de abdomen sin medio de contraste como método de *screening* en pacientes con ERC y en protocolo de TR, ya que la presencia de un tumor renal es indicación para realizar nefrectomía y, de acuerdo a la patología de base (que llevó a la ERC), se debe valorar realizar uni- o bilateral[11].

La nefrectomía bilateral pretrasplante es un procedimiento con una alta morbilidad y mortalidad, que puede ser significativa. En nuestra revisión se encuentran 5 casos de pacientes sometidos a este procedimiento por diversas condiciones. A todos se les individualizó en cuanto al abordaje quirúrgico, a sabiendas de que el abordaje laparoscópico es menos invasivo y se traduce en una recuperación más rápida. En cuanto al tiempo entre la nefrectomía bilateral y el trasplante, el grupo de pacientes que recibió un injerto de donante vivo se benefició, ya que tuvo menor tiempo de espera para realizar el trasplante. En general, en nuestra serie de casos, que se ha presentado anteriormente, se han obtenido buenos resultados a corto y mediano plazo. Es de gran importancia continuar con el seguimiento y determinar a largo plazo las ventajas o bondades de este procedimiento en pacientes seleccionados.

CONCLUSIONES

La nefrectomía bilateral pre-TR es un procedimiento seguro, pero no deja de ser muy mórbido y podría aumentar el riesgo

inmunológico en pacientes candidatos a TR, con todas las posibles complicaciones que conlleva. Se debe realizar en pacientes que cumplan con alguna indicación y se debe valorar correctamente a los pacientes, y hay que tener en cuenta la morbilidad y mortalidad del procedimiento.

Conflicto de intereses

Los Dres. Néstor Alonso Lechuga García, Héctor Benjamín García Aguilar, Roberto Enrique Faasch Perdomo y Eduardo Mancilla Urrea declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gómez Campderá FJ. Nefrectomía bilateral en diálisis. Nefrología. 1996;16:481-6.
2. Darby CR, Cranston D, Raine AEG, Morris PJ. Bilateral nephrectomy before transplantation: indications, surgical approach, morbidity and mortality. Br J Surg. 1991;78:305-7.
3. Kaplan JR, Sung RS, Wolf JS. Bilateral Native Nephrectomy: Before or After Renal Transplantation? UIJ. 2009;2.
4. Konnak JW, Hyndman CW, Cerny JS. Bilateral nephrectomy prior to renal transplantation. J Urol. 1972;107:9-11.
5. Lopez Vite JO, Navarro del Valle CI, Hernandez Ortega JL, Hernandez Aguilar S, Cardona Perez MA. Trasplante renal simultáneo con nefrectomía bilateral: experiencia en el Centro Hospitalario Nuevo Sanatorio Durango. Acta Médica Grupo Ángeles. 2014;12:71-5.
6. Glassman DT, Nipkow L, Bartlett ST, Jacobs SC. Bilateral nephrectomy with concomitant renal graft transplantation for autosomal dominant polycystic kidney disease. J Urol. 2000;164:661-4.
7. Chebib FT, Prieto M, Jung Y, Irazabal MV, Kremers WK, Dean PG, et al. Native nephrectomy in renal transplant recipients with autosomal-dominant polycystic kidney disease. Transplant Direct. 2015; 1:e43.
8. Argyrou C, Moris D, Vernadakis S. Tailoring the "perfect fit" for renal transplant recipients with end-stage policystyc kidney disease: indications and timing of native nephrectomy. In Vivo. 2017;31:307-12.
9. Casale P, Grady RW, Mitchell ME, Healey P. Recurrent urinary tract infection in the post-transplant reflux nephropathy patient: is reflux in the native ureter the culprit? Pediatr Transplant. 2005;9:324-7.
10. Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, Mauiyyedi S, Pascual M, Colvin RB, et al. Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: A patologic analysis. Kidney Int. 2002;61: 2201-9.
11. Zorbas KA, Karhadkar SS, Lau KN, Di Carlo A. Renal cell carcinoma in kidney transplant candidates. Transplant Proc. 2017;49:1312-7.

Rechazo agudo de células plasmáticas de injerto renal

Elena Hernández García[1], María del Carmen Ruiz Fuentes[2], Mercedes Caba Molina[3], María del Carmen de Gracia Guindo[2], Pilar Galindo Sacristán[2], Antonio Osuna Ortega[2]

[1]Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Cecilio. Granada
[2]Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada
[3]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

NefroPlus 2019;11(2):58-62

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

RESUMEN

El rechazo agudo por células plasmáticas es un tipo de rechazo infrecuente. Se considera un subtipo de rechazo mediado por células T debido a sus patrones histológicos, aunque puede presentarse con características histológicas de rechazo mediado por anticuerpos y anticuerpos específicos contra el donante. Su patogenia es desconocida, aparece de forma tardía y se ha relacionado fundamentalmente con inmunosupresión insuficiente o infecciones. El tratamiento no está claramente definido y la supervivencia del injerto es pobre. A continuación, se presenta un caso de rechazo agudo por células plasmáticas acompañado de anticuerpos específicos frente al donante en trasplante renal. Tras 8 años del trasplante, la paciente comenzó con deterioro brusco de la función renal y desarrollo de anticuerpos específicos frente al donante. Se realizó una primera biopsia del injerto renal con hallazgo de rechazo mediado por células T con componente importante de células plasmáticas, arteriolopatía hialina e incipiente glomerulopatía del trasplante. Se inició tratamiento con timoglobulina, corticosteroides, plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas. Después del tratamiento, la función del injerto se mantuvo estable hasta 4 meses después, cuando presentó nuevo deterioro de la función renal. Se realizó una segunda biopsia del injerto, que mostró desaparición de las células plasmáticas y aparición de rechazo mediado por anticuerpos. Este caso clínico ilustra la dificultad del abordaje y tratamiento del rechazo agudo por células plasmáticas acompañado de un rechazo mediado por anticuerpos en trasplante renal; además se incluye una revisión de la literatura relacionada.

Palabras clave: Rechazo mediado por anticuerpos. Anticuerpos específicos del donante. Trasplante renal. Rechazo agudo por células plasmáticas.

INTRODUCCIÓN

El rechazo agudo por células plasmáticas (PCAR) se caracteriza por presencia de células plasmáticas maduras, que comprenden más del 10% de la infiltración celular en un injerto renal[1]. Se trata de un tipo de rechazo infrecuente que se observa en aproximadamente el 5-14%, según las series, de los pacientes con rechazo agudo demostrado por biopsia, ya que la definición varía según el estudio[2,3]. Su patogenia aún es desconocida, suele aparecer a partir de los 6 meses postrasplante[4] y como factores de riesgo destacan: sexo femenino, trasplante de cadáver o trasplante combinado páncreas-riñón[4]. Además, se definen como posibles desencadenantes una terapia de inmunosupresión insuficiente o infecciones virales. Suele ser refractario a tratamiento y con una supervivencia del injerto en torno al 50%[5,6].

Según la clasificación Banff 2017[7], el PCAR resulta morfológicamente similar al rechazo por células T (TCMR) y se ha descrito como Banff IA o IB, que se considera un subtipo de rechazo agudo mediado por células T, y es necesario descartar la monoclonalidad y su relación con el virus de Epstein-Barr (VEB)[2]. Recientemente se han publicado casos de PCAR con características histológicas de rechazo mediado por anticuerpos (AMR) o TCMR/AMR mixto y evidencia serológica de anticuerpos específicos del donante (ADE), sin poder establecer claramente una relación[8].

Correspondencia: Elena Hernández García
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario San Cecilio.
Avenida de la Investigación, s/n, 18016 Granada.
elena_46hg@hotmail.com

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

A continuación, se presenta un caso clínico de PCAR acompañado de ADE *de novo* tras 8 años del trasplante renal (TR).

CASO CLÍNICO

Mujer de 27 años de edad, con antecedentes personales de enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 secundaria a nefropatía intersticial por litiasis con hipomagenesemia e hipercalciuria sin nefrocalcinosis, portadora de la mutación P G20D (paracelina). Como otros antecedentes personales destacan hipertensión arterial, hiperuricemia, nefrolitotomía de litiasis coraliforme en riñón izquierdo, hiperhomocisteinemia con homocigosis para el gen *MTHFR* e hiperparatiroidismo secundario a ERC.

Recibió TR de donante cadáver en 2009, y con el donante compartía grupo sanguíneo B– y 2 identidades del sistema del antígeno leucocitario humano (HLA), A24 y B35. El tiempo de isquemia fría fue de 11 h. El tratamiento inmunosupresor de inducción se realizó con basiliximab, tacrolimus, metilprednisolona y micofenolato de mofetilo (MMF).

El injerto renal presentó una evolución inicial adecuada, con diuresis efectiva desde el postrasplante inmediato. Como complicaciones postrasplante destacaban: desarrollo de infección por el virus BK 2 años postrasplante (como medida terapéutica se disminuyó el tratamiento inmunosupresor con reducción de MMF hasta 500 mg/24 h), e infecciones de repetición del tracto urinario por *Escherichia coli* y enterococo, tratadas con antibioterapia.

Estabilidad clínica posterior

Ocho años después del trasplante, la paciente comenzó con deterioro brusco de la función renal, creatinina (Cr), 2,64 mg/dl (la previa era de 0,9 mg/dl), estaba asintomática y con exploración física normal. Como datos de laboratorio destacables, presentó proteinuria de 0,226 g/24 h y albuminuria de 39 mg/24 h, niveles de anticalcineurínico en rango adecuado (tacrolimus de 4-8 ng/ml, salvo alguna determinación de < 4 ng/ml, que se corrigió con aumento de dosis), así como controles microbiológico y serológico ampliados negativos, y virus BK negativo. La ecografía Doppler reveló índices de resistencia de 0,55-0,6, sin otros datos específicos. Los ADE fueron positivos, con presencia de anticuerpos frente a HLA clase II: DQ4-8-9, DQA105, DQA106, y las determinaciones previas fueron negativas. La inmunosupresión en dicho momento consistía en tacrolimus *retard,* MMF 250 mg/12 h y prednisona 5 mg/24 h.

La biopsia del injerto renal (figs. 1 y 2) reveló importante infiltrado inflamatorio y células plasmáticas en el 25% de la cortical, arteriolopatía hialina moderada-grave e incipiente glomerulopatía del trasplante con tubulitis leve. Las tinciones inmunohistoquímicas para el virus BK (SV40) y citomegalovirus (CMV) resultaron negativas, C4d heterogéneo difuso y global. Se emitió el diagnóstico de sospecha de TCMR con componente importante de células plasmáticas.

Ante tal diagnóstico anatomopatológico, se inició tratamiento con bolos de metilprednisolona durante 3 días y, posteriormente, 5 dosis de timoglobulina (dosis acumulada, 3,63 mg/kg), así

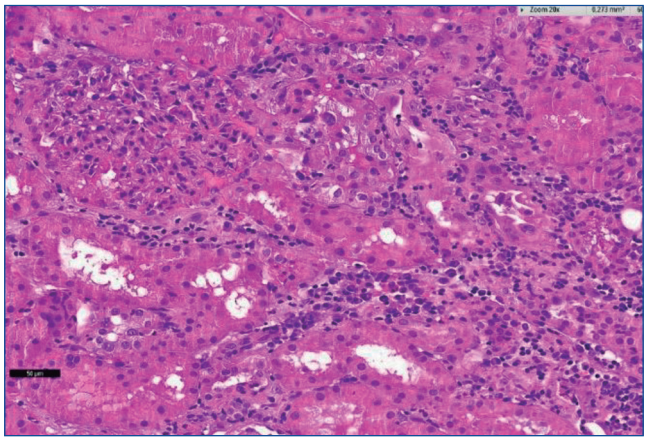


Figura 1. Importante infiltrado inflamatorio y numerosas células plasmáticas. Datos de arteriolopatía hialina moderada-grave.

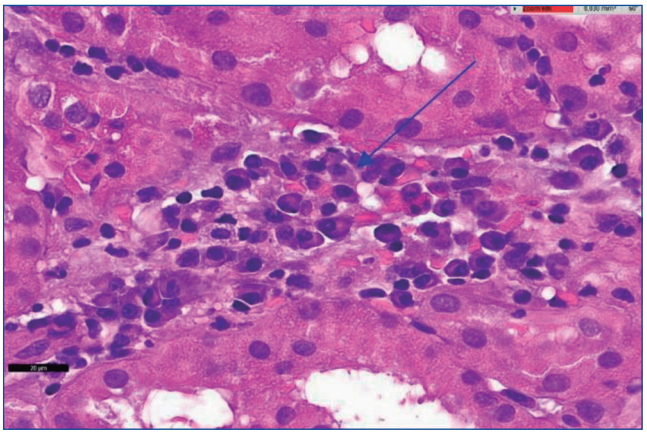


Figura 2. Células plasmáticas presentes en la primera biopsia del injerto renal.

como 5 sesiones de plasmaféresis y 5 dosis de inmunoglobulinas (Ig) (500 mg/kg), con mejoría de la función renal, que se mantuvo estable (Cr, 1,8 mg/dl).

Cuatro meses después, la paciente comenzó de nuevo con deterioro de la función renal (Cr, 2,6 mg/dl). Se solicitó estudio, que descartó otros factores descompensantes, y se realizó nueva biopsia del injerto renal (figs. 3 y 4), con hallazgo de glomerulitis en más del 50% de los glomérulos, fibrosis y atrofia tubular moderadas, arteriolopatía hialina moderada, tinciones para virus BK y CMV negativas, C4d++ difuso y global glomerular, y se emitió el diagnóstico de AMR con ausencia de células plasmáticas (fig. 5).

Frente al deterioro de la función renal y los resultados del estudio anatomopatológico, en los que se describían fundamentalmente lesiones de cronicidad, se decidió de forma consensuada con la paciente una actitud conservadora.

Dieciocho meses después, la paciente presentó Cr sérica en torno a 3 mg/dl, con última determinación CKD-EPI de 18,2 ml/min.

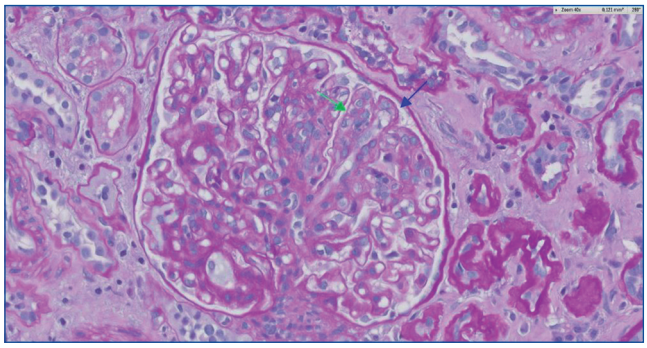


Figura 3. Tinción con ácido peryódico de Schiff (PAS). Marcada proliferación endocapilar con doble contorno del capilar glomerular.

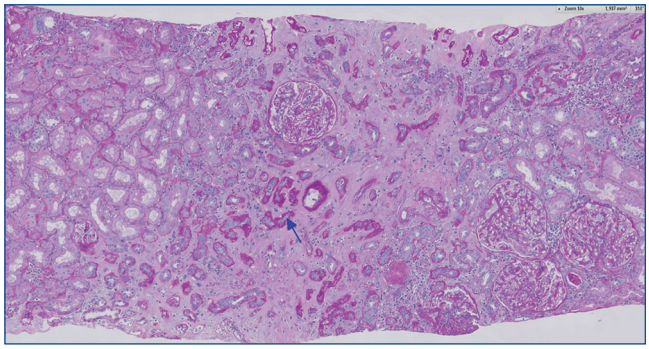


Figura 4. Fibrosis y atrofia tubular observadas en la segunda biopsia.

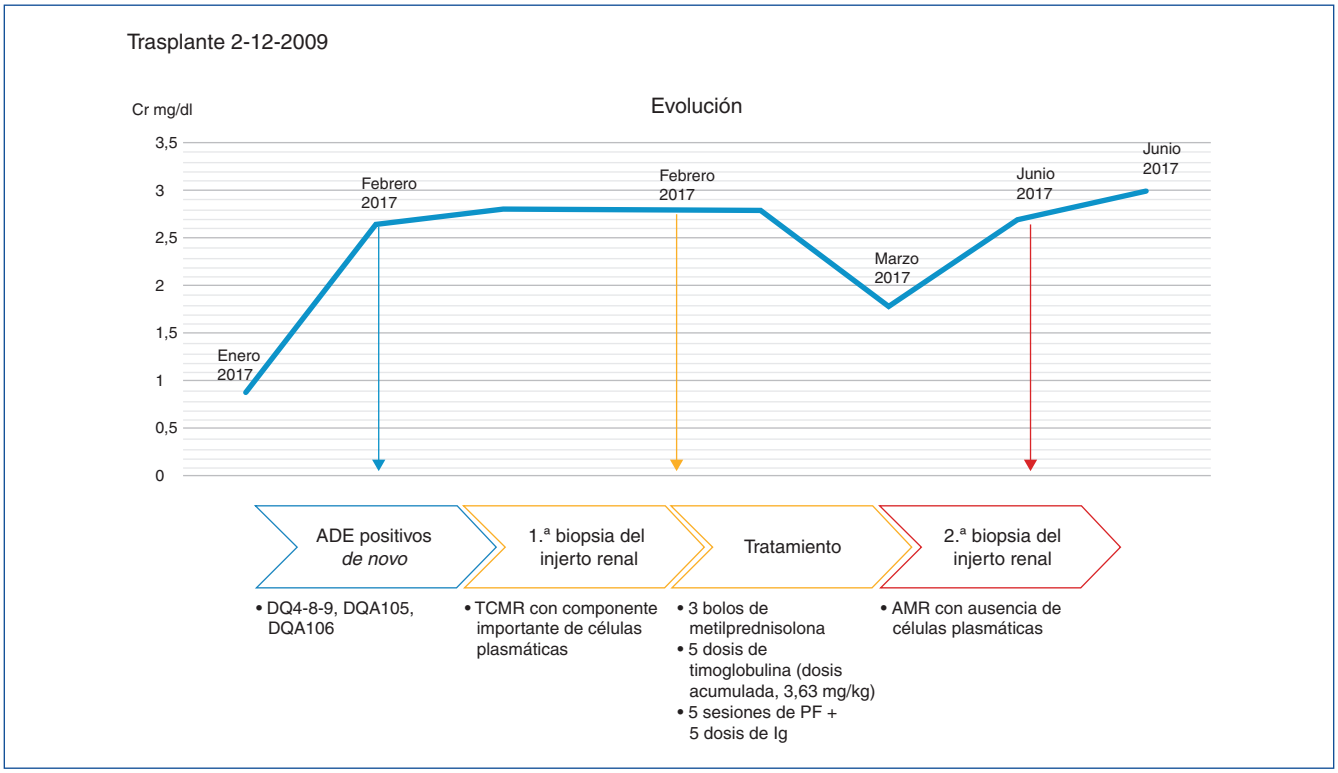


Figura 5. Cronología de la función renal en relación con la evolución de la paciente.

ADE: anticuerpos específicos contra el donante; AMR: rechazo mediado por anticuerpos; Cr: creatinina; Ig: inmunoglobulinas; PF: plasmaféresis; TCMR: rechazo mediado por células T.

DISCUSIÓN

El PCAR es un tipo de rechazo infrecuente y se considera un subtipo de TCMR debido a sus patrones histológicos; se caracteriza por la presencia de células plasmáticas maduras en más del 10% de la infiltración celular en un injerto renal[1]. Las series de casos de PCAR publicadas en los últimos años presentan datos histológicos de AMR o mixto de TCMR/AMR, con presencia de ADE. Queda aún por establecer la relación entre estos y la presencia de células plasmáticas[8].

Su patogenia aún se desconoce, aunque se ha postulado una teoría de migración celular por la cual, en el escenario de un trasplante de órgano sólido, las células B reciben señales de activación y se unen a antígenos, y se activan al interactuar con células T CD4+ en el centro germinal. Finalmente, se diferencian en células plasmáticas o células B de memoria. Algunas células plasmáticas migran a la médula ósea, donde permanecen un tiempo indeterminado; asimismo, pueden infiltrar el injerto[9].

Varios estudios observacionales clínicos han indicado que la infiltración de células plasmáticas en injertos renales se puede asociar a diferentes factores como el sexo femenino, la hipersensibilidad a medicamentos, infecciones[10] o enfermedad linfoproliferativa asociada al trasplante (PTLD)[5]. Es importante descartar la monoclonalidad y la existencia de PTLD que causa

el VEB, ya que el tratamiento para la PTLD es contrario al del PCAR[11]. En nuestro caso, se descartó positividad para el VEB y se confirmó que no había monoclonalidad para kappa y lambda por inmunohistoquímica.

Otros factores relacionados con infiltración de células plasmáticas han sido la nefropatía por reflujo y la nefropatía por virus BK[10], y resulta relevante descartar esta última entidad de forma concluyente en el caso que se presenta, dado que la paciente con anterioridad sufrió una infección por virus BK y su presencia podría haber repercutido en el diagnóstico histológico o tratamiento del PCAR. El trasplante de donante cadáver, el trasplante páncreas-riñón, el tiempo de isquemia total más largo y el trasplante no compatible con ABO fueron más frecuentes en los pacientes con PCAR. También parecen influir la disminución progresiva o la retirada de la inmunosupresión[10] y la falta de adherencia a la inmunosupresión[1,12].

En el caso que se presenta, como factores de riesgo y posibles desencadenantes se encuentran: el sexo femenino, el trasplante de donante cadáver y la infección por virus BK con disminución de la inmunosupresión en dicho episodio, así como infecciones repetidas del tracto urinario.

La biopsia informó PCAR según los criterios de Banff 2015[7]. Los hallazgos de la primera biopsia orientaron el diagnóstico hacia un TCMR con componente importante de células plasmáticas, aunque, dados la presencia de signos incipientes de glomerulopatía del trasplante en aquel momento y el hecho de que la paciente había desarrollado ADE, podían ser indicativos del inicio de un proceso de base humoral. Esta orientación diagnóstica se reveló en la segunda biopsia, en la que, además, destacaba la desaparición del componente de células plasmáticas.

Un estudio reciente observacional y retrospectivo comparó la supervivencia de injertos entre los receptores de TR que desarrollaron PCAR y los que no lo desarrollaron[10], con el análisis de los factores de riesgo clínicos y patológicos para el fallo del injerto en pacientes con PCAR. Los resultados indicaron que el PCAR es un factor de riesgo independiente para la pérdida del injerto renal[10]. Si, además, se acompaña de AMR, se asocia a una pobre supervivencia del injerto (40-56%)[5,6].

El tipo de AMR se ha asociado con una mayor duración desde el trasplante hasta el inicio del rechazo, un mayor historial previo de rechazo agudo, una mayor prevalencia de ADE y puntuaciones más altas de fibrosis y atrofia tubular[8,10].

En nuestro caso, habían transcurrido 8 años desde el trasplante, en la segunda biopsia presentaba fibrosis y atrofia tubular moderadas y hubo desarrollo de ADE *de novo* frente a DQ.

Los ADE frente a DQ son los ADE HLA clase II más predominantes después del trasplante, ya que de los pacientes con ADE positivos, el 54,3-77,8%, desarrollaron ADE frente a DQ[3]. Esto tiene un significado pronóstico, dado que la supervivencia del injerto empeora y el AMR se produce con una mayor incidencia en los casos positivos de ADE frente a DQ *de novo,* en comparación con todos los demás casos[3].

Teniendo en cuenta estos estudios, el desarrollo de ADE frente a DQ pudo resultar determinante en la aparición de AMR y peor evolución en el caso de nuestra paciente.

En cuanto al tratamiento, la terapia para esta entidad no se ha definido con claridad[5,6,10]. El PCAR positivo para C4d responde adecuadamente al tratamiento dirigido contra el AMR con corticoides, plasmaféresis e Ig[1], pero presenta escasa respuesta cuando se acompaña de ADE[2].

En un amplio estudio sobre PCAR[4], el tratamiento para el infiltrado rico en células plasmáticas incluyó bolos de esteroides y timoglobulina. Además, se usaron plasmaféresis y rituximab para casos con positividad para ADE.

Otras estrategias de tratamiento para AMR basadas en bortezomib y/o rituximab no han demostrado eficacia claramente definida[13,14].

CONCLUSIONES

En conclusión, se informa de un caso de PCAR de aparición tardía, en el que se pone de manifiesto que se trata de un tipo de rechazo "a caballo" entre un TCMR con mal pronóstico y un AMR, con aparición de ADE frente a DQ *de novo.* Las causas del PCAR aún no se conocen bien, aunque en este caso están presentes varios factores de riesgo y posibles desencadenantes. Asimismo, se revela la escasa respuesta al tratamiento y el pobre pronóstico existente. En este contexto, establecer una estrategia terapéutica para el PCAR adquiere una especial relevancia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adrogue HE, Soltero L, Land GA, Ramanathan V, Truong LD, Suki WN. Immunoglobulin therapy for plasma cell-rich rejection in the renal allograft. Transplantation. 2006;82:567.
2. Charney DA, Nadasdy T, Lo AW, Racusen LC. Plasma cell-rich acute renal allograft rejection. Transplantation. 1999;68:791-7.
3. Willicombe M, Brookes P, Sergeant R, Santos-Nuñez E, Steggar C, Galliford J, et al. De novo DQ donor-specific antibodies are associated with a significant risk of antibody-mediated rejection and transplant glomerulopathy. Transplantation. 2012;94: 172-7.
4. Abbas K, Mubarak M, Zafar MN, Aziz T, Abbas H, Muzaffar R, et al. Plasma cell-rich acute rejections in living-related kidney transplantation: a clinicopathological study of 50 cases. Clin Transplant. 2015:29:835-41.

5. Meehan SM, Domer P, Josephson M, Donoghue M, Sadhu A, Ho LT, et al. The clinical and pathologic implications of plasmacytic infiltrates in percutaneous renal allograft biopsies. Hum Pathol. 2001;32:205-15.
6. Desvaux D, Le Gouvello S, Pastural M, Abtahi M, Suberbielle C, Boeri N, et al. Acute renal allograft rejections with major interstitial edema and plasma cell-rich infiltrates: high gammainterferon expression and poor clinical outcome. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19:933-9.
7. Loupy A, Haas M, Solez K, Racusen L, Glotz D, Seron D, et al. The Banff 2015 Kidney Meeting Report: current challenges in rejection classification and prospects for adopting molecular pathology. Am J Transplant. 2017;17:28-41.
8. Furuya M, Yamamoto I, Kobayashi A, Nakada Y, Sugano N, Tanno Y, et al. Plasma cell-rich rejection accompanied by acute antibody-mediated rejection in a patient with ABO-incompatible kidney transplantation. Nephrology. 2014;19 Suppl 3:31-4.
9. Koenig A, Mariat C, Mousson C, Wood KJ, Rifle G, Thaunat O. B cells and antibodies in transplantation. Transplantation. 2016;100:1460-4.
10. Hasegawa J, Honda K, Omoto K, Wakai S, Shirakawa H, Okumi M, et al. Clinical and Pathological Features of Plasma Cell-Rich Acute Rejection After Kidney Transplantation. Transplantation. 2018;102: 853-9.
11. Rokshana S, Lesley R. The post-transplant lymphoproliferative disorder – A literature review. Pediatr Nephrol. 2004;19:369-77.
12. Hamilton MS, Singh V, Warady BA. Plasma cell-rich acute cellular rejection of a transplanted kidney associated with antibody to the red cell Kidd antigen. Pediatr Transplant. 2006;10:974-7.
13. Chandrasekar P, Ljungman PT. Antifungal therapy strategies in hematopoietic stem-cell transplant recipients: Early treatment options for improving outcomes. Transplantation. 2008;86:183-91.
14. Ejaz NS, Alloway RR, Halleck F, Dürr M, Budde K, Woodle ES. Review of bortezomib treatment of antibody-mediated rejection in renal transplantation. Antioxid Redox Signal. 2014;21:2401-18.

Fracaso renal agudo en trasplante renal secundario a hematoma subcapsular posbiopsia. Presentación de 2 casos y revisión de la literatura

Javier Naranjo Muñoz[1], Florentino Villanego Fernández[1], Julie Wu[1], Juan Manuel Cazorla López[1], Cristina León Delgado[2], María José Ledo Cepero[2], Ana García García-Doncel[1], Teresa García Álvarez[1], Manuel Ceballos Guerrero[1], María Auxiliadora Mazuecos Blanca[1]

[1]Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz
[2]Servicio de Urología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

NefroPlus 2019;11(2):63-70

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

RESUMEN

La compresión del parénquima renal por un hematoma subcapsular, el llamado "riñón de Page", es una complicación potencialmente grave pero tratable de la biopsia renal. La hipertensión arterial suele estar presente y, en algunos casos, puede afectar a la función renal. En el trasplante renal es un cuadro poco descrito. Una intervención rápida es de gran importancia para evitar un daño irreversible y preservar la función del injerto renal. Se presentan 2 casos de riñón de Page con fracaso renal agudo en trasplante renal después de una biopsia percutánea, con recuperación exitosa tras tratamiento quirúrgico. Además, se realiza una revisión de la literatura del riñón de Page en el trasplante renal, con el objetivo de acercar a los nefrólogos esta entidad.

Palabras clave: Riñón de Page. Trasplante renal. Biopsia renal. Hematoma subcapsular. Hipertensión. Insuficiencia renal.

INTRODUCCIÓN

El riñón de Page se produce como consecuencia de una compresión extrínseca del parénquima renal secundaria a un hematoma subcapsular. Esta compresión conduce a una hipoperfusión renal e isquemia, que provocan deterioro de la función renal e hipertensión arterial (HTA)[1]. Se han documentado pocos casos de riñón de Page en el trasplante renal (TR). Tiene un interés particular dado que el paciente trasplantado, al tener un solo riñón funcionante, puede sufrir con más frecuencia fracaso renal. Por ello, el pronóstico puede ser peor que en los riñones nativos si no se reconoce e interviene de forma temprana[2]. Aunque la capsulotomía es la técnica más utilizada, no hay consenso sobre su abordaje[3].

Correspondencia: Javier Naranjo Muñoz
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Puerta del Mar.
Avda. Ana de Viya, 21. 11009 Cádiz.
javiernaranjo08@gmail.com

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

Se presentan 2 casos de hematoma subcapsular tras biopsia de injerto renal con fracaso renal agudo y recuperación completa tras la evacuación quirúrgica. También se revisan todos los pacientes receptores de TR comunicados en la literatura con esta complicación.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Varón de 36 años, con enfermedad renal crónica (ERC) secundaria a nefropatía diabética, que recibe TR de cadáver en diciembre de 2011. Siete años más tarde, el paciente desarrolla proteinuria acompañada de un leve deterioro de la función renal, con un incremento de creatinina plasmática (Crp) de 1,1 a 1,4 mg/dl. Se realizó biopsia ecodirigida del injerto renal, con aguja de 16G y extracción de 2 cilindros, según protocolo habitual. No se observaron complicaciones en la ecografía inmediata realizada tras el procedimiento ni en la realizada a las 24 h, por lo que el paciente fue dado de alta y recibió los consejos de autocuidados que se indican de forma sistemática tras esta técnica, como reposo relativo sin realizar esfuerzos ni cargar peso y evitar, en la medida de lo posible, la toma de antiagregantes y anticoagulantes en los primeros días tras la biopsia.

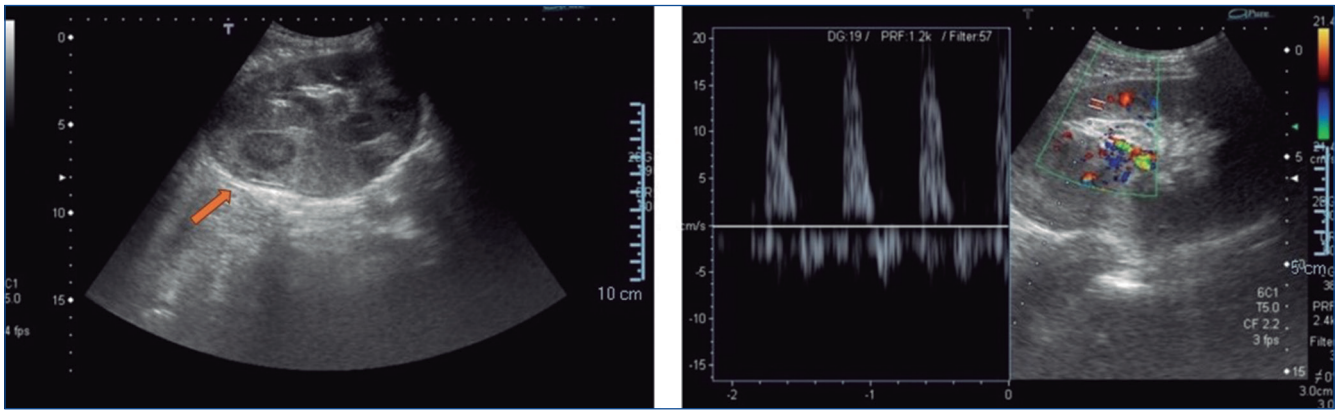


Figura 1. Ecografía Doppler. Hematoma subcapsular en polo superior del injerto renal con inversión del flujo diastólico en registro espectral.

Tres días más tarde, el paciente acude a urgencias refiriendo anuria, dolor y sensación de abultamiento en la zona del injerto renal. A su llegada presentaba HTA con cifras de 170/100 mmHg y deterioro de la función renal, con una Crp de 4,9 mg/dl. No se evidenció anemización. La ecografía del injerto mostró un hematoma subcapsular de 6,7 × 2,1 × 7,1 cm. En el modo Doppler se identificaron índices de resistencia (IR) elevados, con inversión del componente diastólico (fig. 1). Se realizó tomografía computarizada (TC) abdominal de urgencia, en la que se confirmó la presencia de un hematoma en el polo superior del injerto que comprimía el parénquima renal. Dado el grave deterioro de la función renal, se decidió realizar capsulotomía transperitoneal urgente. Tras la evacuación del hematoma, el paciente recuperó diuresis de forma inmediata, con rápida mejoría de la función renal.

Unos días más tarde se dio de alta con función renal similar a su basal y presión arterial controlada sin precisar nuevos antihipertensivos. En controles ecográficos posteriores realizados de forma periódica se objetivó una resolución progresiva del hematoma con normalización de los IR y recuperación del componente diastólico (fig. 2).

Caso 2

Varón de 68 años, con ERC de etiología no filiada, receptor de TR de cadáver en diciembre de 2015. Tres años después se realizó biopsia ecodirigida de injerto renal por deterioro crónico de la función renal (Crp, 3 mg/dl) según técnica antes referida. En control ecográfico inmediato no se apreciaron complicaciones. En la ecografía realizada a las 24 h, se observó una fístula arteriovenosa de 1,7 × 1,3 cm en el polo superior del injerto. En analítica urgente no se detectó anemización ni deterioro de la función renal, por lo que el paciente fue dado de alta con las instrucciones de autocuidado personal ya citadas.

Siete días después, el paciente acudió a urgencias por disminución de la diuresis y náuseas en las últimas horas. En el control analítico realizado se detectó deterioro significativo de la función renal, con Crp de 7,4 mg/dl sin datos de anemización. La presión arterial era de 180/100 mmHg. En ecografía Doppler de urgencia se observó hematoma subcapsular de 9,4 × 3,3 × 4 cm con pobre vascularización renal, incremento de los IR e inversión del componente diastólico. Se realizó TC abdominal, que confirmó los hallazgos de la ecografía (fig. 3). Tras intentar punción

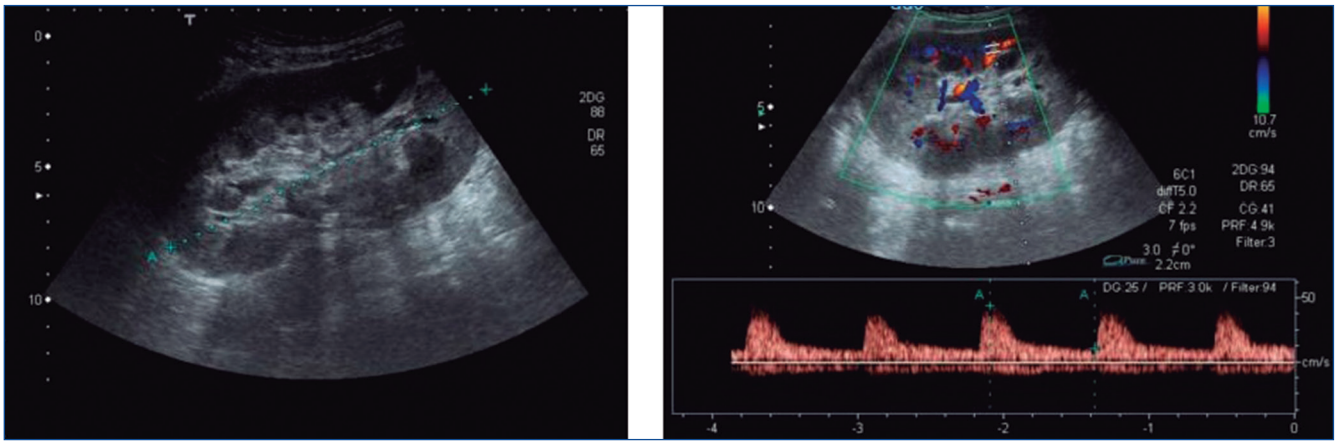


Figura 2. Ecografía Doppler. Resolución total del hematoma del injerto renal con normalización de registro espectral.

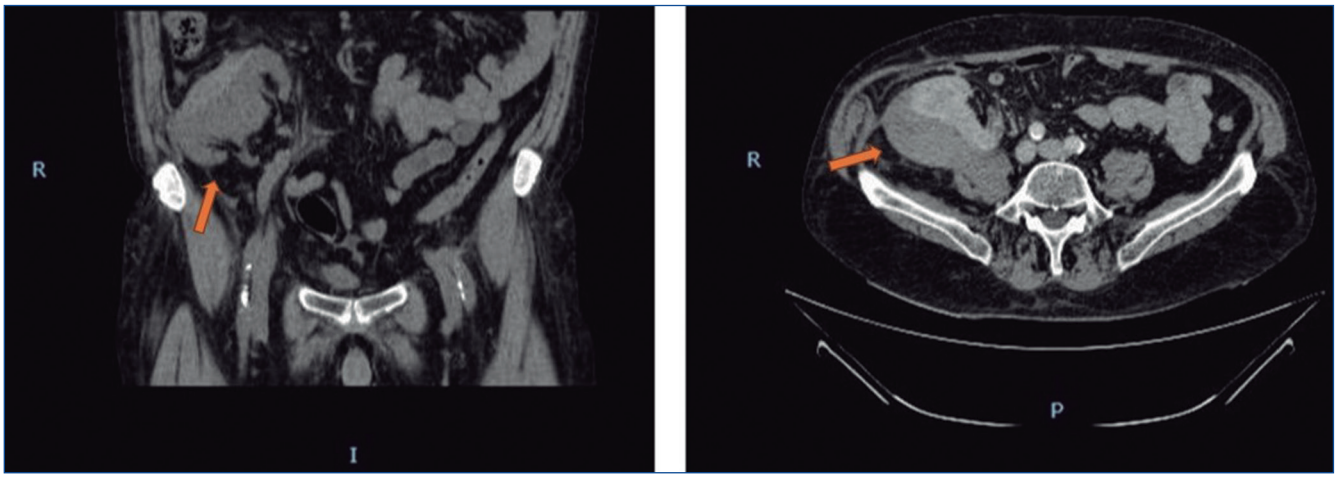


Figura 3. Corte sagital y coronal de tomografía computarizada de abdomen que muestra hematoma subcapsular con compresión del injerto renal.

percutánea sin éxito, se realizó capsulotomía urgente y drenaje abierto del hematoma.

El paciente precisó de una única sesión de hemodiálisis tras la intervención. En los días siguientes, el volumen de diuresis aumentó progresivamente con descenso de Crp hasta 4,8 mg/dl. Fue dado de alta con seguimiento estrecho en la consulta de TR. Un mes más tarde el paciente recuperó su función renal basal, con normalización de los cambios ecográficos descritos.

DISCUSIÓN

En 1939, Irwin Page demostró de forma experimental que tras envolver riñones de perro en celofán se producía HTA[4,5]. Esta hipertensión está causada por hipoperfusión renal y una consecuente activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona[6]. El primer caso descrito en injerto renal fue en el año 1976 por Cromie et al, que denominaron esta entidad como "seudorrechazo", por su abrupta forma de presentación[7].

Se ha realizado una revisión de la literatura sobre esta complicación en el TR y se han identificado 40 casos (tabla 1)[2,3,6-36]. El riñón de Page presenta una etiología variable. Entre las causas más frecuentes que se han comunicado en el trasplante están la biopsia del injerto (65%), la propia intervención quirúrgica del trasplante (15%) y los traumatismos (10%). Por lo tanto, la biopsia renal es actualmente la principal causa documentada de riñón de Page en el TR. La biopsia renal es un procedimiento

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en la revisión

Casos	Año	Referencia	Edad (años)	Etiología	Tiempo hasta el diagnóstico	HTA
1	1976	Cromie et al[7]	35	Cirugía TR	12 días	Sí
2	1988	Figueroa et al [8]	40	Biopsia	1 día	Sí
3	1988	Yussim et al[9]	40	Fibrosis	ND	Sí
4	1991	Kliewer et al[10]	56	Biopsia	1 día	ND
5	1993	Dempsey et al[11]	19	Biopsia	1 día	ND
6	1994	Nguyen et al[12]	26	Cirugía TR	12 h	Sí
7	1996	Machida et al[13]	32	Biopsia	1 día	Sí
8	2000	Rea et al[14]	34	Biopsia	3 h	ND
9	2005	Gibney et al[15]	32	Biopsia	2 semanas	Sí
10	2007	Heffernan et al[16]	64	Biopsia	1 día	Sí

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en la revisión

Casos	Año	Referencia	Edad (años)	Etiología	Tiempo hasta el diagnóstico	HTA
11	2007	Patel et al[17]	69	Biopsia	1 día	Sí
12	2008	Chung et al[2]	27	Biopsia	5 días	Sí
13			39	Biopsia	3 días	Sí
14			35	Biopsia	2 días	Sí
15			33	Biopsia	4 h	Sí
16	2009	Kamar et al[18]	47	Biopsia	1 día	Sí
17			59	Biopsia	5 h	Sí
18	2009	Caldés et al[19]	60	Nefrostomía	2 días	ND
19	2010	Butt et al[20]	61	Cirugía TR	24 días	Sí
20	2010	Posadas et al[21]	55	Biopsia	ND	Sí
21	2011	Maurya et al[6]	30	Biopsia	ND	ND
22	2011	Okechukwu et al[22]	32	*Stent* ureteral	2 días	ND
23	2013	Hamidian Jahromi et al[23]	19	*Stent* arteria renal	6 h	ND
24	2014	Adjei-Gyamfi et al[24]	18	Biopsia	< 1 día	ND
25			12	Biopsia	1 día	ND
26	2015	Kumar et al[25]	66	Traumatismo	1 día	Sí
27	2016	Kapoor et al[26]	42	Biopsia	1 día	Sí
28	2017	Takahashi et al[27]	67	Traumatismo	7 días	Sí
29	2017	Sedigh et al[28]	67	Traumatismo	22 h	No
30	2017	Ay et al[3]	50	Cirugía TR	1 día	ND
31	2018	Aida et al[29]	31	Biopsia	1 día	ND
32	2018	Howlader et al[30]	67	*Stent* ureteral	1 día	Sí
33	2018	Gambhir et al[31]	48	Cirugía TR	1 día	ND
34	2018	Hori et al[32]	66	Biopsia	7 días	Sí
35	2018	Zvavanjanja et al[33]	42	Biopsia	ND	Sí
36	2018	Sampathkumar et al[34]	29	Biopsia	ND	Sí
37	2019	Iqbal et al[35]	58	Cirugía TR	5 h	ND
38	2019	Cerqueira et al[36]	39	Traumatismo	15 días	ND
39	2019	Naranjo et al	36	Biopsia	3 días	Sí
40			68	Biopsia	7 días	Sí

HTA: hipertensión arterial; ND: no disponible; TR: trasplante renal.

(Continúa)

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en la revisión *(cont.)*

Casos	Deterioro de FR	Crp (mg/dl)	IR	Tamaño hematoma (cm)	Abordaje	Necesidad hemodiálisis	Evolución
1	Sí	8	ND	ND	Capsulotomía	No	RT
2	Sí	6,1	ND	ND	Capsulotomía	No	RT
3	Sí	6,5	0,7	ND	Capsulotomía	No	RP
4	ND	ND	1	ND	ND	ND	ND
5	ND	ND	1	8	Capsulotomía	Sí	RP
6	No	10,1	ND	ND	Capsulotomía	No	RT
7	Sí	3,2	1	ND	Capsulotomía	No	RT
8	Sí	5	ND	ND	Capsulotomía	No	RT
9	Sí	6,7	ND	ND	Capsulotomía	Sí	RT
10	Sí	1,4	0,9	5,1	Capsulotomía	No	RT
11	Sí	2,8	ND	9	Capsulotomía	No	RP
12	ND	ND	1	ND	Capsulotomía	No	RT
13	ND	ND	1	ND	Capsulotomía	No	RT
14	ND	ND	1	ND	Capsulotomía	Sí	PI
15	Sí	2,7	1	ND	Capsulotomía	No	RT
16	Sí	0,9	0,9	3,2	Conservador	Sí	RT
17	Sí	3,6	0,9	4,3	Conservador	No	RT
18	Sí	8,6	1	14	Capsulotomía	No	RT
19	Sí	1,2	ND	ND	Capsulotomía	No	RT
20	Sí	3,5	1	9	Capsulotomía	No	RT
21	Sí	3,4	ND	ND	Capsulotomía	No	RP
22	Sí	4,8	ND	ND	Capsulotomía	No	RT
23	Sí	5,8	0,7	10	Drenaje	No	RT
24	Sí	3,6	ND	ND	Capsulotomía	No	RP
25	Sí	5,9	0,7	5,9	Capsulotomía	No	RT
26	Sí	3,4	0,9	11	Capsulotomía	No	RT
27	Sí	3,3	ND	ND	Drenaje	No	RP
28	No	2	ND	12	Conservador	Sí	PI
29	Sí	2,7	ND	4	Capsulotomía	No	RT
30	No	4,2	0,8	11	Capsulotomía	No	RP
31	Sí	1,6	0,8	ND	Capsulotomía	No	RT

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en la revisión

Casos	Deterioro de FR	Crp (mg/dl)	IR	Tamaño hematoma (cm)	Abordaje	Necesidad hemodiálisis	Evolución
32	Sí	1,1	1	ND	Capsulotomía	No	RT
33	Sí	3,4	1	ND	ND	No	RT
34	Sí	6	ND	ND	Capsulotomía	No	RT
35	Sí	2,2	0,7	8,6	Capsulotomía	Sí	RT
36	Sí	ND	ND	6	Drenaje	No	RT
37	No	6,8	ND	ND	Capsulotomía	No	RT
38	Sí	3,6	ND	15	Conservador	Sí	ND
39	Sí	4,9	1	3,8	Capsulotomía	No	RT
40	Sí	7,4	1	3,3	Capsulotomía	Sí	RT

Crp: creatinina plasmática; FR: función renal; IR: índice resistencia; ND: no disponible; PI: pérdida de injerto; RP: recuperación parcial; RT: recuperación total.

común para el estudio de la disfunción del injerto o se puede realizar como parte de un protocolo, aunque no está libre de riesgos. La mayoría de las complicaciones son menores y se pueden tratar de forma conservadora[6]. Sin embargo, el riñón de Page es una complicación poco frecuente pero potencialmente grave que puede determinar la pérdida del injerto. De los casos comunicados en trasplantados renales con esta complicación, no se objetivaron factores predisponentes para desarrollarla y 8 pacientes[2,11,15,18,27,33,36] (incluido uno de nuestros pacientes) requirieron hemodiálisis transitoria; 2 de ellos perdieron el injerto[2,27].

El principal signo que aparece en el riñón de Page es la HTA[21], que está presente en el 96% de los casos que recogían dicho dato en la revisión realizada. La diuresis y la función renal suelen mantenerse en pacientes con ambos riñones[27]. Sin embargo, los pacientes monorrenos o receptores de TR tienen mayor predisposición a desarrollar oligoanuria y disfunción renal, que se han documentado en un 77,5% de los casos incluidos en esta revisión. Otros síntomas de alarma son el dolor o la sensación de abultamiento en la zona del injerto[9]. Estos hematomas no siempre condicionan anemización significativa, como en los 2 casos que se presentan, pues la compresión del parénquima renal es la principal causante de la clínica. Una alta sospecha clínica y la identificación de estos síntomas de forma precoz son vitales para la supervivencia del injerto[20].

Para el diagnóstico, la ecografía Doppler del injerto renal es el método menos invasivo y más rentable. Los hallazgos típicos consisten en la presencia de un hematoma subcapsular, junto con un aumento de los IR y una disminución o pérdida del componente diastólico en la Doppler renal[16]. En esta revisión, en 23 de los casos se describía IR > 0,7[2,3,9-11,13,16,18,19,21,23-25,29-31,33]. La TC también es de gran valor, ya que permite identificar hematomas de pequeño tamaño y aporta información para el abordaje en caso de plantear resolución quirúrgica. Sin embargo, tiene la desventaja del uso de contraste intravenoso, especialmente en los casos que debutan con fracaso renal[29].

En nuestro hospital, las biopsias renales se realizan ecodirigidas, y su realización se prioriza, en caso de los injertos renales, en el polo superior. El protocolo de biopsia renal incluye una ecografía antes de la biopsia, otra inmediatamente después y otra a las 24 h. El paciente permanece ingresado en nuestro servicio durante 1 día tras el procedimiento, manteniendo reposo absoluto. En la literatura, el tiempo que transcurrió hasta la presentación del cuadro varió en función de la etiología, y en el 62,8% de los casos apareció en las primeras 24 h. No obstante, la clínica puede no ser inmediata, por lo que tanto clínicos como pacientes deben prestar atención a los síntomas de alarma[28]. En nuestros pacientes no hubo signos de hemorragia en las ecografías de protocolo tras la biopsia y ambos casos desarrollaron la clínica tras el alta, en el tercer y séptimo días, respectivamente. Por tanto, el conocimiento adecuado de esta complicación es crucial para su diagnóstico precoz, ya que puede ocurrir una vez que se da de alta al paciente, y una ecografía sin complicaciones a las 24 h de la biopsia no excluye su posterior aparición.

Existe controversia sobre el abordaje del hematoma subcapsular, que puede ir desde la observación hasta el tratamiento quirúrgico. La elección del tratamiento depende de la gravedad y de la presentación del caso[13]. En pacientes clínicamente estables, se suele realizar un tratamiento conservador, y la presión arterial generalmente se controla con IECA (inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensisna)[18]. En los

hematomas que progresan rápidamente o que condicionan un empeoramiento de la función renal, anemia o anuria, debe considerarse el drenaje percutáneo o la capsulotomía urgente[21]. En pacientes con TR el abordaje quirúrgico suele ser necesario para garantizar la viabilidad del injerto[26]. La evacuación del hematoma no está exenta de riesgo, ya que puede favorecer una mayor hemorragia, pues el mismo hematoma genera compresión hemostática. Sin embargo, los casos de mayor gravedad, como nuestros pacientes, suelen requerir intervención. En nuestros casos, las técnicas de imagen mostraban una grave compresión del parénquima renal que ocasionaba un importante deterioro de la función del injerto. El rápido tratamiento quirúrgico permitió la recuperación total del cuadro en los 2 pacientes. En la revisión realizada, en la mayoría de los casos se optó también por un abordaje quirúrgico, la capsulotomía con evacuación del hematoma fue el tratamiento de elección en 31 casos, y se logró una resolución total del cuadro en el 77% de estos pacientes.

CONCLUSIONES

El riñón de Page es una complicación rara pero grave que puede observarse tras la biopsia del injerto renal. Debe sospecharse en presencia de HTA, oliguria e insuficiencia renal aguda. Actualmente no existen recomendaciones claras de cómo realizar un diagnóstico precoz, ya que el tiempo hasta la aparición del hematoma puede ser variable. En nuestra experiencia, a pesar de realizar un control ecográfico tras la biopsia renal y otro a las 24 h, no se consiguió detectar esta complicación hasta la aparición de la clínica. Por lo tanto, conocer los síntomas de alarma, tanto por los médicos como por los pacientes, es de gran importancia para una identificación temprana y una rápida intervención que permita preservar la función del injerto.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mathew A, Brahmbhatt B, Rajesh R, Kurian G, Unni VN. Page Kidney. Indian J Nephrol. 2009;19:170-1.
2. Chung J, Caumartin Y, Warren J, Luke PPW. Acute Page Kidney Following Renal Allograft Biopsy: A Complication Requiring Early Recognition and Treatment. Am J Transplant. 2008;8:1323-8.
3. Ay N, Beyazit Ü, Alp V, Duymus R, Sevük U, Anil M, et al. Rupture of a Subcapsular Hematoma After Kidney Transplant: Case Report. Exp Clin Transplant. 2017;15:358-60.
4. Page IH. A method for producing persistent hypertension by cellophane. Science. 1939;89:273.
5. Page IH. The production of persistent hypertension by cellophane perinephritis. JAMA. 1939;113:246.
6. Maurya KK, Bhat HS, Mathew G, Kumar G. Page Kidney Following Renal Allograft Biopsy – Early Recognition and Treatment. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011;22:1012-3.
7. Cromie WJ, Jordan MH, Leapman SB. Pseudorejection: The Page Kidney Phenomenon in Renal Allografts. J Urol. 1976;116:658-9.
8. Figueroa TE, Frentz GD. Anuria secondary to percutaneous needle biopsy of a transplant kidney: a case report. J Urol. 1988;140:355-6.
9. Yussim A, Shmuely D, Levy J, Servadio C, Shapira Z. Page kidney phenomenon in kidney allograft following peritransplant lymphocele. Urology. 1988;31:512-4.
10. Kliewer MA, Carroll BA. Ultrasound case of the day. Page kidney phenomenon in a transplanted kidney after biopsy. Radiographics. 1991;11:336-7.
11. Dempsey J, Gavant ML, Cowles SJ, Gaber AO. Acute Page kidney phenomenon: a cause of reversible renal allograft failure. South Med J. 1933;86:574-7.
12. Nguyen BD, Nghiem DD, Adatepe MH. Page kidney phenomenon in allograft transplant. Clin Nucl Med. 1994;19:361-3.
13. Machida J, Kitani K, Inadome A, Wada Y, Kawabata K, Yoshida M, et al. Subcapsular hematoma and hypertension following percutaneous needle biopsy of a transplanted kidney. Int J Urol. 1996;3:228-30.
14. Rea R, Anderson K, Mitchell D, Harper S, Williams T. Subcapsular hematoma: a cause of post biopsy oliguria in renal allograft. Nephrol Dial Transplant. 2000;15:1104-5.
15. Gibney EM, Edelstein CL, Wiseman AC. Page Kidney Causing Reversible Acute Renal Failure: An Unusual Complication of Transplant Biopsy. Transplantation. 2005;80:282-8.
16. Heffernan E, Zwirewich C, Harris A, Nguan C. Page kidney after renal allograft biopsy: sonographic findings. J Clin Ultrasound. 2009;37:226-9.
17. Patel TV, Goes N. Page Kidney. Kidney Int. 2007;72:1562.
18. Kamar N, Salluso F. Acute Page Kidney After a Kidney Allograft Biopsy: Successful Outcome From Observation and Medical Treatment. Transplantation. 2009;87:453-4.
19. Caldés S, Fernández A, Rivera M, Merino JL, González R, Amezquita Y, et al. A Page Kidney Case Report With Diastolic Flow Reversion in Doppler Ultrasonography. Transplantation. 2009;87:303-4.
20. Butt FK, Seawright AH, Kokko KE, Hawxby AM. An Unusual Presentation of a Page Kidney 24 Days After Transplantation: Case Report. Transplant Proc. 2010;42:4291-4.
21. Posadas MA, Yang V, Ho B, Omer M, Batlle D. Acute renal failure and severe hypertension from a page kidney post-transplant biopsy. Scientific World Journal. 2010;3:1539-42.
22. Okechukwu O, Reddy S, Guleria S. A page in transplantation. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011;22:796-8.
23. Hamidian Jahromi A, Fronek J, Kessaris N, Bydawell G, Patel U, MacPhee IA. Acute page kidney complicating kidney transplant artery stenting: presentation of a case and novel management. Iran J kidney Dis. 2013;7:352-5.
24. Adjei-Gyamfi Y, Koffman G, Amies T, Easty M, Marks SD, McHugh K. Reversible acute anuric kidney injury after surgical evacuation of perinephric hematomas as a complication of renal transplant biopsies. Pediatr Transplant. 2014;18:E262-5.
25. Kumar A, Wilkie M, Brown PWG, Nathan C. Page kidney of renal allograft following blunt trauma. Clin Nephrol. 2015;22:5-7.

26. Kapoor R, Zayas C, Mulloy L, Jagadeesan M. Recurrence of Acute Page Kidney in a Renal Transplant Allograft. Case Rep Med. 2016;2016:3898307.
27. Takahashi K, Prashar R, Putchakayala KG, Kane WJ, Denny JE, Kim DY, et al. Allograft loss from acute Page Kidney secondary to trauma after kidney transplantation. World J Transplant. 2017;7: 88-93.
28. Sedigh O. Subcapsular hematoma causing anuria after renal graft trauma. Exp Clin Transplant. 2017;15:578-80.
29. Aida K, Sasaki H, Matsumura K, Iwata T, Metoki H, Hachisuka H, et al. Page Kidney Following a Nonepisodie Protocol Renal Allograft Biopsy: A Case Report. Transplant Proc. 2018;50:3961-3.
30. Howlader A, Thajudeen B, Kodali L, Martin D, Harland R, Roy-Chaudhury P. Page Kidney Following Nephroureteral Stent Placement in a Renal Transplant Allograft. Prog Transplant. 2018; 29:95-6.
31. Gambhir A, Elangovan I, Simon S, Jain A. Postrenal Transplant Allograft "Page Kidney" Identified and Salvaged using 99mTc-diethylenetriaminepentaacetic acid Renogram and Single-photon Emission-computed Tomography. Indian J Nucl Med. 2018;33:161-4.
32. Hori S, Tomizawa M, Maesaka F, Owari T, Morizawa Y, Nakai Y, et al. Unexpected presentation of allograft dysfunction triggered by page kidney phenomenon immediately after kidney transplantation: a case report. BMC Nephrology. 2018;19:59.
33. Zvavanjanja RC, Ashton AS. Page kidney secondary to subcapsular hematoma following percutaneous renal allograft biopsy. Radiol Case Rep. 2018;13:702-8.
34. Sampathkumar K, Mukuntharajan T, Ravij A, Anandan S. Acute page kidney phenomenon following renal allograft biopsy. Kidney Int. 2018;94:1241.
35. Yar A, Iqbal N, Khan R, Sheikh AAE, Mahmud US. Oliguria due to extensive subcapsular hematoma in renal graft: does surgical intervention ensure better outcomes? CEN Case Rep. 2019;8:147-50.
36. Cerqueira S, Coelho ID, Macário F, Figueiredo A. Spontaneuous subcapsular haematoma: a rare cause of acute kidney graft dysfunction. BMJ Case Rep. 2019;12:e228413.

Tiroiditis supurativa aguda en paciente trasplantado renal. A propósito de un caso

Alba Martín González[1], María Soledad Librizzi[1], María Calatayud Gutiérrez[1], David Males Maldonado[1], Esther González Monte[2], Eduardo Rafael Hernández Martínez[2]

[1]Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid
[2]Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2019;11(2):71-75

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

RESUMEN

La tiroiditis supurativa aguda consiste en una infección localizada de la glándula tiroidea producida principalmente por bacterias grampositivas. Es una entidad con una baja incidencia, cuyo abordaje y tratamiento no están estandarizados. La mayoría de los pacientes presenta antecedentes de una infección del tracto respiratorio superior en los días previos. La inmunosupresión o la presencia de una enfermedad primaria del tiroides son factores de riesgo para su desarrollo. Algunos pacientes responden al tratamiento con antibioterapia mientras que en otros casos es preciso el tratamiento quirúrgico. Su evolución es incierta y en ocasiones se produce el fallecimiento del paciente. Se presenta una revisión de dicha patología a propósito de un varón trasplantado renal que presentó una tiroiditis supurativa aguda secundaria a infección por *Escherichia coli* que precisó de hemitiroidectomía para la resolución del cuadro.

Palabras clave: Enfermedad tiroidea. Tiroiditis supurativa. Tirotoxicosis. Trasplante renal. Terapia inmunosupresora.

INTRODUCCIÓN

La tiroiditis supurativa aguda (TSA) es una entidad clínica rara pero potencialmente mortal, con una incidencia de esta patología endocrinológica de entre un 0,1-0,7%[1,2]. La glándula tiroidea presenta una gran resistencia a la infección[3] debido a características anatómicas y fisiológicas propias, como su gran vascularización, el abundante drenaje linfático, su aislamiento del resto de estructuras vecinas gracias a una cápsula y la alta concentración intraglandular de yodo[4,5]. En adultos, la vía de diseminación predominante es la hematógena o la linfática. Sin embargo, también puede ocurrir en el seno de una infección adyacente o secundaria a anomalías congénitas[6]; esta última es frecuente en el caso de los niños[7]. Las malformaciones del tercer y cuarto arcos branquiales, aunque raras, usualmente se presentan como fístulas incompletas del seno piriforme, que con el tiempo pueden generar un tracto fistuloso, alcanzar el lóbulo lateral tiroideo a través del músculo cricotiroideo y, finalmente, terminar manifestándose como abscesos cervicales recurrentes o TSA. Esta condición aparece generalmente durante la primera década de la vida, más frecuentemente en el lado izquierdo que en el derecho[8]. La mayoría de los casos suelen ir precedidos de una infección del tracto respiratorio superior[9]. La presencia de una enfermedad tiroidea de base[10], así como la supresión del sistema inmune (infección por virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], trasplante de órgano o quimioterapia), se consideran factores de riesgo para su desarrollo[11]. Los microorganismos más frecuentes son los capaces de colonizar la mucosa oral y extenderse desde esta, por continuidad, a la glándula tiroides, especialmente las bacterias grampositivas como *Staphylococcus* y *Streptococcus* o bien bacterias anaerobias[12]. Otros agentes raramente asociados son *Mycobacterium tuberculosis,* micobacterias atípicas, *Aspergillus* spp., *Coccidioides immitis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Candida* spp., *Treponema pallidum* y *Echinococcus* spp.[13].

Correspondencia: Alba Martín González
Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid.
amartingonzalez5@salud.madrid.org

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

CASO CLÍNICO

Varón de 64 años, con insuficiencia renal crónica secundaria a poliquistosis renal, sometido a nefrectomía bilateral y trasplante renal de donante cadáver en 1990 (creatinina [Cr] basal en el momento de su visita entre 1,5-1,8 mg/dl, valores habituales entre 0,8-1,2 mg/dl). Como otros antecedentes reseñables presentaba diverticulosis colónica y anemia de reciente diagnóstico en probable relación con patología renal. Acudió a urgencias por fiebre de hasta 39 °C de 6 días de evolución acompañada de astenia y dolor cervical de predominio izquierdo, ligera dis-

fagia para sólidos y afonía. No presentaba otra semiología infecciosa por aparatos ni sintomatología de hipo- o hipertiroidismo. Varias semanas previas al ingreso había presentado un episodio de dolor abdominal que se había resuelto espontáneamente. A su llegada a urgencias, el paciente se encontraba taquicárdico y febril. A la exploración física destacaba la presencia de una masa cervical izquierda con desplazamiento traqueal hacia la derecha, sin adenopatías en ningún compartimento anatómico adyacente. No se evidenciaban otros hallazgos relevantes a la exploración. Analíticamente presentaba mínima neutrofilia sin leucocitosis asociada, anemia macrocítica leve, plaquetopenia sin datos de hemorragia y mínimo deterioro de la función renal respecto a su basal. El perfil hepático y las hormonas tiroideas se encontraban dentro de rangos normales. Dado el antecedente de tratamiento inmunosupresor se solicitaron serologías de VHB (virus de la hepatitis B), VHC (virus de la hepatitis C), VIH y test de Mantoux, que fueron negativos. En la radiografía de tórax se observaba una masa mediastínica que comprimía y desplazaba la tráquea hacia la derecha (fig. 1). Se solicitaron urocultivo y hemocultivos, estos últimos presentaron positividad para la presencia de un bacilo gramnegativo. Se inició tratamiento empírico con antibioterapia (meropenem) y se procedió a ingreso. Durante su hospitalización se realizó una tomografía computarizada (TC) cervical, que objetivó una lesión de 5,5 × 5 cm de aspecto quístico, que parecía depender del lóbulo tiroideo izquierdo y que producía un importante efecto de masa sobre la vía aérea, con componente intratorácico que asociaba edema retrofaríngeo y disecaba la región prevertebral y retrofaríngea (fig. 2). Tras 2 días del inicio de la antibioterapia de amplio espectro, el resultado final de los hemocultivos demostró la presencia de *Escherichia coli* multisensible; el urocultivo fue estéril.

Dados los hallazgos de imagen, se realizó una punción de la lesión y se obtuvieron 25 ml de material purulento con aislamiento de *E. coli,* sin presencia de células malignas (fig. 3). Ante la persistencia de fiebre se realizó una segunda punción evacuadora. La ecografía tiroidea de control del lóbulo tiroideo izquierdo mostraba una lesión hipoecogénica-heterogénea de 4,6 × 3,4 cm compatible con un absceso que se había rellenado nuevamente.



Figura 1. Masa mediastínica con desplazamiento traqueal.

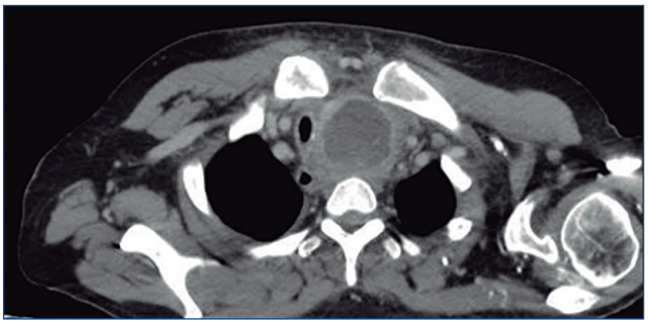


Figura 2. Lesión de 5,5 × 5 cm de aspecto quístico que parece depender del lóbulo tiroideo izquierdo originando un importante efecto de masa sobre la vía aérea, con componente intratorácico.

Tras la segunda punción, en la analítica tiroidea de control se evidenció un patrón compatible con hipertiroidismo subclínico, que se resolvió espontáneamente. El estudio se completó con un ecocardiograma, en el que no se hallaron datos de endocarditis, y una resonancia magnética (RM) de columna, que destacó la presencia de espondilodiscitis. A pesar de la realización de 2 drenajes sobre la lesión y de haber recibido un ciclo completo de antibioterapia intravenosa durante 15 días, el paciente presentó un curso tórpido con fiebre persistente, por lo que finalmente se realizó una hemitiroidectomía izquierda y limpieza del

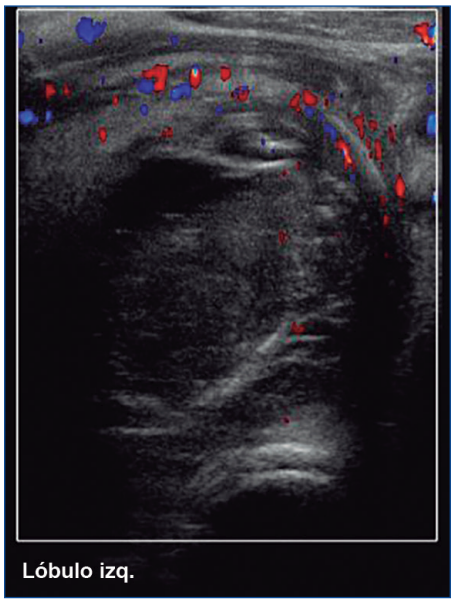


Figura 3. Lesión hipoecogénica-heterogénea de 4,6 × 3,4 cm compatible con un absceso que ocupa la totalidad del lóbulo tiroideo izquierdo con vascularización periférica.

absceso, sin complicaciones posquirúrgicas. Los hemocultivos de control resultaron negativos y la histología de la pieza quirúrgica descartó la presencia de neoplasia. A lo largo de su hospitalización, el paciente mantuvo buena función del injerto renal sin deterioro de las cifras de Cr sérica y sin necesidad de terapia de reemplazo renal.

Posteriormente presentó un total de 4 episodios de diverticulitis que precisaron ingreso hospitalario. Hasta la fecha, no se han evidenciado nuevos episodios de tiroiditis.

DISCUSIÓN

La TSA es una enfermedad rara y que suele estar causada por una infección bacteriana[1,2,11]. La TSA afecta principalmente a niños y es una entidad infrecuente en adultos[14]. Aproximadamente el 90% de los casos se desarrolla en el lóbulo tiroideo izquierdo. Se ha propuesto que la fístula congénita del seno piriforme es la ruta más común de infección[15]. Diferentes revisiones reportan que los casos recurrentes se asocian a defectos congénitos, como persistencia del seno piriforme y remanentes del tercer y cuarto arcos branquiales, así como a estados inmunológicos que facilitan la progresión de esta rara inflamación[16]. Los traumatismos, las biopsias por aspiración y el cáncer tiroideo son otras causas de tiroiditis supurativa[15]. El desarrollo de un absceso secundario a cuerpos extraños traumáticos, así como la extensión desde estructuras anatómicas vecinas, ocupan una minoría dentro de las posibles etiologías[14]. La diseminación hematógena desde un sitio distante se considera la causa más común de infección, aunque frecuentemente se desconoce la vía de infección o su origen[5]. La localización de la tumefacción obliga a plantearse un diagnóstico diferencial con los quistes tiroglosos, los bocios linguales, el tiroides aberrante, el lóbulo tiroideo piramidal, los adenomas del istmo y los quistes dermoides[17].

Existe un amplio espectro de patógenos microbianos reportados en el paciente inmunocompetente e inmunodeprimido con TSA[1]. Aunque las bacterias grampositivas (*Staphylococcus* y *Streptococcus*) siguen siendo las causas más comunes, se han reportado varios casos causados por micobacterias, *Salmonella* y anaerobios. Las infecciones por hongos son muy raras y se han descrito en pacientes inmunodeprimidos[13,18].

El trasplante de órganos y la terapia inmunosupresora se asocian con una alta incidencia de infecciones, aunque estas han disminuido desde el uso de inmunosupresores más específicos como la ciclosporina y el tacrolimus[12,19]. Los bacilos gamnegativos raramente causan tiroiditis[12,13,20]. Los aislados casos publicados hasta la fecha todos han sido secundarios a sepsis de origen urológico por *E. coli*[20-22].

E. coli constituye parte de la flora saprófita de los tractos gastrointestinal y urinario. El urocultivo de nuestro paciente resultó estéril, por lo que se planteó la posibilidad de una diseminación hematógena a partir de una probable diverticulitis previa que pudiese haber propiciado la sobreinfección de un quiste tiroideo preexistente.

La tiroiditis aguda se presenta a menudo con dolor y aumento de volumen tiroideos de inicio agudo, después de una infección del tracto respiratorio superior, oído medio o faringe. Los signos y síntomas incluyen disnea, dolor en el cuello que puede irradiarse hacia la región posterior y lateral, ronquera, disfagia, fiebre y escalofríos. Con poca frecuencia, la enfermedad puede presentarse como una masa pulsátil o con parálisis de cuerdas vocales, y también se han reportado casos asintomáticos[5,17]. La presencia de clínica de afectación sistémica permite orientar el diagnóstico diferencial[17].

El estudio inicial debe incluir un hemograma completo con plaquetas, perfil metabólico completo que incluya electrolitos séricos, nitrógeno ureico en sangre, Cr y pruebas de función hepática, función tiroidea, tiroglobulina (Tg) sérica, velocidad de sedimentación globular y proteína C reactiva. Además, deben realizarse análisis de orina y cultivos de orina y sangre con pruebas de sensibilidad y antibiograma. Si bien hay un consenso general en la bibliografía acerca de los estudios iniciales de laboratorio, no hay acuerdo en cuanto a la utilidad de la determinación de Tg y marcadores de inflamación en el diagnóstico de la TSA. La elevación del valor de Tg típicamente visto en la TSA no contribuye al diagnóstico diferencial sino que refleja el compromiso del tiroides como un sitio de inflamación o infección[1]. En nuestro paciente se observaron niveles elevados de los parámetros de respuesta sistémica, así como elevación de Tg en el contexto de infección.

Por otro lado, es habitual encontrar un estado de eutiroidismo durante la evolución del episodio de TSA. Sin embargo, en nuestro paciente se detectaron alteraciones compatibles con hipertiroidismo analítico clínicamente asintomático en el seno de la infección y posterior a la primera punción con aguja fina diagnóstica, que parecía corresponder a una tiroiditis en el contexto de lo previo. La asociación de TSA con tirotoxicosis es aún menos común en las series publicadas. Berger et al[2] reportaron niveles elevados de tiroxina sérica en solo el 12% de los pacientes y disminución de niveles de TSH sérica en el 8%. Se ha descrito una predisposición al hiper- o hipotiroidismo en los cuadros fúngicos, tuberculosos o por *Nocardia,* dado que la afectación difusa de la glándula tiroides producto de la infección puede conducir a la disrupción de los folículos tiroideos y posterior liberación de hormona tiroidea preformada a la circulación general, evidenciándose un hipertiroidismo transitorio[23,24].

La ecografía es la prueba de imagen más útil para el diagnóstico de absceso tiroideo o tiroiditis supurada por su accesibilidad, rapidez de ejecución, excelente visualización de la glándula, caracterización del flujo sanguíneo mediante Doppler e inocuidad al ser una prueba exenta de radiación. En la ecografía, el hallazgo más frecuente suele corresponder a una estructura heterogénea con una imagen de carácter anecoico o hipoecoico en la localización inicial del absceso. La ecotextura puede variar en función de la presencia o no de hemorragia intratiroidea. Los abscesos tienden a presentar hipervascularización en el estudio mediante Doppler. Algunos autores consideran que la ecografía es suficiente para el diagnóstico de TSA sin realización de punción-aspiración con aguja fina (PAAF)[25,26], aunque esta última resulta extremadamente útil en la obtención de ma-

terial de cultivo, en presencia de áreas sospechosas y para la introducción de agentes terapéuticos antibióticos esclerosantes[17,26]. Otros autores consideran que la TC e incluso la RM diagnostican mejor las masas tiroideas inflamatorias y aportan más información sobre el grado de extensión de la colección supurada[17,27,28]. Los hallazgos en la TC dependen mucho del estado de la infección, y es frecuente la presencia de hipodensidad o aumento de la heterogenicidad del parénquima tiroideo[17]. La RM puede demostrar cambios típicos de una colección líquida con ausencia de señal en secuencia T1 e intensificación de esta en T2, aunque igualmente las variaciones iconográficas son numerosas con base en la celularidad de la lesión[29].

El diagnóstico de TSA debida a una fístula del seno piriforme se puede confirmar por una prueba con bario, que es el método más sensible para diagnosticar el trastorno durante la fase inflamatoria tardía. Sin embargo, durante la etapa inicial las características de las exploraciones mediante ecografía y TC pueden llevar a un diagnóstico erróneo de tiroiditis subaguda que dé lugar a la prescripción de corticosteroides, con un impacto adverso. Por lo tanto, se debe realizar una cuidadosa evaluación ecográfica para detectar hallazgos característicos en la etapa temprana. Si se sospecha TSA debe procederse a un estudio con bario o PAAF combinado con un examen citológico y cultivo bacteriano para confirmar el diagnóstico correcto de TSA[30].

En nuestro caso fue necesaria la realización de ecografía para filiar el origen inicial del cuadro febril, así como de TC para definir con mayor exactitud la afectación de estructuras vecinas. Además, se precisó de la realización de varias PAAF, inicialmente con intención diagnóstica y posteriormente, terapéutica.

La antibioterapia es el tratamiento inicial de elección; se comienza con antibióticos de amplio espectro y posteriormente se ajusta según los hallazgos microbiológicos y la susceptibilidad antimicrobiana. La presencia de deterioro clínico, la persistencia de absceso (> 2 PAAF ecodirigidas sin mejoría) o la progresión del absceso, así como colecciones con diámetros > 3 cm, deben ser indicación de terapia de drenaje (por medio de punción con aguja grande o drenaje quirúrgico abierto).

La realización de PAAF guiada y posterior antibioterapia es útil en casos determinados, como lesiones únicas, uniloculares y que no se ubiquen en el contexto de una glándula gruesa o fibrosa[17]. En los casos en los que haya un estroma glandular de características anómalas o sospecha de neoplasia subyacente, si la enfermedad es extensa o existen episodios de repetición, deberá realizarse hemitiroidectomía o tiroidectomía total[1,17].

Con antibioterapia efectiva y la eliminación del absceso formado, los pacientes con TSA tienen un excelente pronóstico si sobreviven al episodio agudo. Sin embargo, es difícil determinar la morbilidad y mortalidad exactas de la TSA debido a su baja incidencia, el subregistro de casos "típicos" y la reticencia a publicar aquellos pacientes con resultados clínicos negativos[1].

CONCLUSIONES

La TSA es una entidad rara sin un protocolo de abordaje estandarizado. En nuestro caso fue necesaria la realización de hemitiroidectomía izquierda dada la evolución tórpida. Por otro lado, ante la ausencia de evidencia en la bibliografía, se mantuvo la misma terapia inmunosupresora. La evolución de la TSA puede ser impredecible, por lo que es de vital importancia conocer esta enfermedad poco frecuente e individualizar el abordaje en la medida de lo posible.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paes JE, Burman KD, Cohen J, Franklyn J, McHenry CR, Shoham S, et al. Acute Bacterial Suppurative Thyroiditis: A Clinical Review and Expert Opinion. Thyroid. 2010;20:247-55.
2. Berger SA, Zonszein J, Villamena P, Mittman N. Infectious diseases of the thyroid gland. Rev Infect Dis. 1983;5:108-22.
3. Nishiyama RH. Overview of surgical pathology of the thyroid gland. World J Surg. 2000;24:898-906.
4. Shah SS, Baum SB. Infectious thyroiditis: diagnosis and management. Curr Infect Dis Rep. 2000;2:147-53.
5. Herndon MD, Christie DB, Ayoub MM, Duggan AD. Thyroid abscess: case report and review of the literature. Am Surg. 2007;73:725-8.
6. Takai SI, Miyauchi A, Matsuzuka F, Kuma K, Kosaki G. Internal fistula as a route of infection in acute suppurative thyroiditis. Lancet. 1979;1:751-2.
7. Igarashi H, Yoshino H, Hijikata M, Kumashiro N, Ando Y, Uchino H, et al. Acute suppurative thyroiditis in infected thyroid cyst in an adult patient under hemodialysis. Clin Case Rep. 2017;5:570-3.
8. Yolmo D, Madana J, Kalaiarasi R, Gopalakrishnan S, Kiruba Shankar M, Krishnapriya S. Retrospective case review of pyriform sinus fistulae of third branchial arch origin commonly presenting as acute suppurative thyroiditis in children. J Laryngol Otol. 2012;126:737-42.
9. Farwell AP, Braverman LE. Inflammatory thyroid disorders. Otolaryngol Clin North Am. 1996;29:541-56.
10. Dunham B, Nicol TL, Ishii M, Basaria S. Suppurative thyroiditis. Case report. Lancet. 2006;368:1742.
11. Miyauchi A. Thyroid Gland: A new management algorithm for acute suppurative thyroiditis? Nat Rev Endocrinology. 2010;6:424-6.
12. Barbero Alonso S, Ferrer García JC, Sánchez Juan C, Galbis Carvajal J, González Cruz A. Atypical presentation of acute suppurative thyroiditis in an immunocompetent patient. Endocrinol Nutr. 2012;60:211-3.
13. Brook I. Microbiology and management of acute suppurative thyroiditis in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2003;67:447-51.

14. Chen CY, Peng JP. Esophageal fish bone migration induced thyroid abscess: case report and review of the literature. Am J Otolaryngol. 2011;32:253-5.
15. Inoue K, Kozawa J, Funahashi T, Nakata Y, Mitsui E, Kitamura T, et al. Right-Sided Acute Suppurative Thyroiditis Caused by Infectious Endocarditis. Intern Med. 2011;50:2893-7.
16. Céspedes C, Durán P, Uribe C, Chahín S, Lema A, Coll M. Thyroid Abscess. A case series and literature review. Endocrinol Nutr. 2013; 60:190-6.
17. García Callejo J, Redondo Martínez J, Civera M, Verdú Colomina J, Pellicer Zoghbi V, Martínez Beneyto MP. Manejo del absceso de la glándula tiroides. Acta Otorrinolaringol Esp. 2018;70:61-7.
18. Saikia UN, Jain D, Joshi K, Lal A, Sakhuja V. Disseminated zygomycosis presenting as thyroid abscess in a renal allograft recipient. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:641-4.
19. Vandôme A, Pageaux GP, Bismuth M, Fabre JM, Domergue J, Perez C, et al. Nocardiosis revealed by thyroid abscess in a liver-kidney transplant recipient. Transpl Int. 2001;14:202-4.
20. Saksouk F, Salti IS. Acute suppurative thyroiditis caused by *Escherichia coli.* Br Med J. 1977;2:23-4.
21. Smith SL, Kanowitz SJ, Kieserman SP, Komisar A. Thyroid abscess secondary to *Escherichia coli* urosepsis. Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2005;133:217-8.
22. Sicilia V, Mezitis S. A case of acute suppurative thyroiditis complicated by thyrotoxicosis. J Endocrinol Invest. 2006;29:997-1000.
23. Lu Y, Zhang J, Liang X, Hu M, Zheng R, Li L. Efficacy of fine-needle aspiration cytology for a thyroid abscess in children: Two case reports. Exp Ther Med. 2015;9:860-2.
24. Yang GY, Zhao D, Zhang WZ, Meng J, Li J, Li XH, et al. Role of ultrasound evaluation for the diagnosis and monitoring of thyroid tuberculosis: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2015;9:227-30.
25. Brown J, Nguyen HH, Cohen SH. A pain in the neck: Thyroid abscess. Am J Med. 2014;127:5-6.
26. Bahgat M, Bahgat Y, Bahgat A, Aly S. Acute tuberculosis abscess of the thyroid gland. BMJ Case Rep. 2012;2012:bcr2012006906.
27. Bar-Ziv J, Slasky BS, Sichel JY, Lieberman A, Katz R. Branchial pouch sinus tract from the piriform fossa causing acute suppurative thyroiditis, neck abscess, or both: CT appearance and the use of air as a contrast agent. AJR Am J Roentgenol. 1996;167:1569-72.
28. Madhusudhan KS, Seith A, Khadgawat R, Das P, Mathur S. Tuberculosis of the thyroid gland: Magnetic resonance imaging appearances. Singapore Med J. 2009;50:e235-8.
29. Masouka H, Miyauchi A, Tomoda C, Inoue H, Takamura Y, Ito Y, et al. Imaging studies in sixty patients with acute suppurative thyroiditis. Thyroid. 2011;21(10):1075-80.
30. Yeow KM, Liao CT, Hao SP. US-guided needle aspiration and catheter drainage as an alternative to open surgical drainage for uniloculated neck abscesses. J Vasc Interv Radiol. 2001;12: 589-94.

Síndrome del cascanueces posterior como causa de macrohematuria persistente

María Martínez Bautista[1], Juan Alberto Piñero Fernández[1,2], Carmen Vicente Calderón[1,2]

[1]Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia
[2]Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

NefroPlus 2019;11(2):76-77

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

El síndrome del cascanueces posterior es una entidad infrecuente y está causado por una posición retroaórtica de la vena renal izquierda, que ocasiona su compresión entre la aorta y la columna vertebral[1,2]. Entre las 4 y 8 semanas de gestación se forma un collarete venoso periaórtico. La porción ventral de este collarete persiste como la vena renal izquierda, y la porción dorsal desaparece; si bien, en caso de persistir da lugar a la vena renal izquierda retroaórtica[1,2]. En relación con su compresión se produce un aumento de la presión venosa, con desarrollo de colaterales y varicosidades intrarrenales en proximidad al sistema colector, que en caso de romperse darán lugar a hematuria[1,2].

La mayoría de los casos cursan de forma asintomática, aunque es posible encontrar dolor lumbar o pélvico, hematuria macro- o microscópica, proteinuria, hipertensión, etc.[1,2].

Se presenta un caso de hematuria persistente con diagnóstico final de síndrome del cascanueces posterior. Escolar de 12 años, en seguimiento por Nefrología desde los 10 años por hematuria macroscópica, de coloración roja vinosa y de carácter casi diario. No presenta disuria ni dolor abdominal. No se observan edemas ni hipertensión. No hay antecedente traumático ni práctica de ejercicio intenso; tampoco proceso infeccioso intercurrente. No toma fármacos. No cuenta con antecedentes familiares de litiasis renal, nefropatía, sordera ni afectación oftálmica.

Inicialmente se sospechó glomerulonefritis posinfecciosa, presentó exudado faríngeo positivo a *Streptococcus pyogenes* y títulos elevados de ASLO (anticuerpos antiestreptolisina O). La analítica, con perfiles hepático, renal, lipídico, férrico, hemograma, coagulación y gasometría, fue normal. Inmunoglobulinas y complemento, normales. ANA (anticuerpos antinucleares) y ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos), negativos. Mantoux y serologías, negativas.

Correspondencia: María Martínez Bautista
Servicio de Pediatría.
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar, Murcia.
mariamula36@hotmail.com

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

A lo largo del seguimiento presentó leve elevación del índice Pr (proteína)/Cr (creatinina) (0,45 mg/mg), y recibió tratamiento con enalapril. También presentó un discreto ascenso del índice Ca (calcio)/Cr (0,7 mg/mg), por lo que se ensayó tratamiento con hidroclorotiazida y citrato potásico, sin mejoría de la hematuria, a pesar de normalizar el calcio.

En las ecografías, como único hallazgo destacó pielectasia izquierda de 16 mm. Se realizó una cistoscopia con biopsia vesical y una urografía intravenosa, que fueron normales. La citología de orina mostró eritrocitos morfológicamente normales, sin cristales ni cilindros. El estudio genético de colagenopatías tipo 4 y las valoraciones cardiológica y oftalmológica fueron normales. Biopsia renal sin evidencia de patología glomerular ni intersticial. Finalmente, en uro-TC, se evidenciaron hallazgos compatibles con duplicidad venosa renal izquierda, con presencia de vena retroaórtica, lo que era sugestivo de síndrome compresivo interaortovertebral o del cascanueces posterior (fig. 1). Se decidió actitud expectante de forma consensuada con urología infantil, ya que dada la edad del paciente cabía la posibilidad de

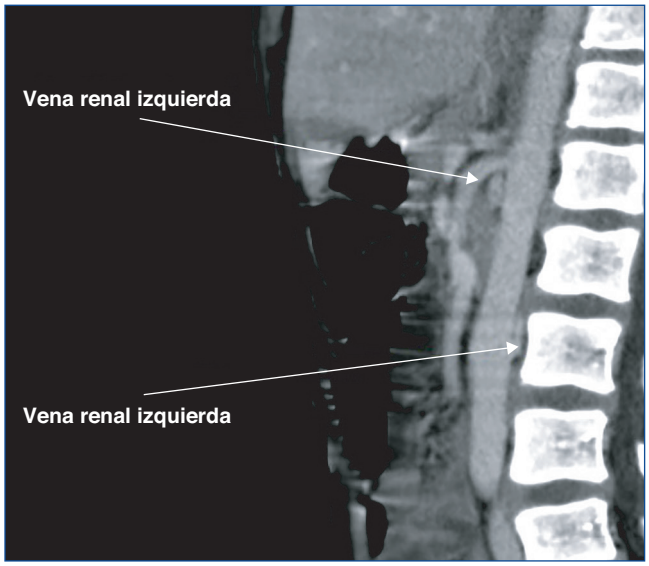


Figura 1. Duplicidad venosa renal izquierda con presencia de vena retroaórtica.

resolución espontánea, y la hematuria se autolimitó a los 2 años y medio del primer episodio.

En los casos sintomáticos, la hematuria es la forma de presentación más frecuente. Se ha de pensar en este tipo de anomalías ante pacientes con hematuria persistente y descartar previamente otros diagnósticos más frecuentes. La TC es la técnica *gold standard* para el diagnóstico, y también pueden ser útiles la ecografía Doppler, la RM o la angiografía[2]. El abordaje oscila entre conducta expectante y procedimientos endoscópicos o quirúrgicos (transposición de la vena renal, pieloplastia, nefrectomía, etc.), en relación con la gravedad de los síntomas y edad del paciente, ya que en edades prepuberales es posible la resolución espontánea de la clínica[3].

Conflicto de intereses

Los Dres. María Martínez Bautista, Juan Alberto Piñero Fernández y Carmen Vicente Calderón declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heidler S, Hruby S, Schwarz S, Sellner-Zwieauer Y, Hoeltl W, Albrecht W. Prevalence and incidence of clinical symptoms of the retroaortic left renal vein. Urol Int. 2015;94:173-6.
2. Resorlu M, Sariyildirim A, Resorlu B, Burak Sancak E, Uysal F, Adam G, et al. Association of congenital left renal vein anomalies and unexplained hematuria: multidetector computed tomography findings. Urol Int. 2015;94:177-80.
3. Chen Y, Xing J, Liu F. Left renal vein transposition is effective for posterior nutcracker syndrome. Int J Clin Exp Med. 2014;7: 5925-7.

Dismetría de presión arterial entre extremidades superiores: estenosis de arteria subclavia y mucho más

Carmen Martín Varas[1], Astrid Rodríguez Gómez[1], Leonardo Calle García[1], Giomar Urzola Rodríguez[1], Ramiro Callejas Martínez[1], Álvaro Molina Ordás[1], Ana Sirvent Pedreño[1], Patricia Gil Armada[2], María del Rosario Sarabia Herrero[3], María José Fernández-Reyes Luis[1], Déborah Cerdán Santacruz[2]

[1]Servicio de Nefrología. Complejo Asistencial de Segovia. Segovia
[2]Servicio de Neurología. Complejo Asistencial de Segovia. Segovia
[3]Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid

NefroPlus 2019;11(2):78-80

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

La medida de la presión arterial (PA) en ambas extremidades superiores es una práctica recomendada para el diagnóstico de hipertensión arterial (HTA). La diferencia de más de 15 mmHg entre ellas haría sospechar la existencia de una estenosis en la arteria subclavia (ES)[1,2]. La arteriopatía de la arteria subclavia o axilar es una secuela poco frecuente tras tratamiento con radioterapia[3].

Se trata de un varón de 64 años con antecedentes de HTA, diabetes mellitus (DM), enfermedad de Hodgkin (EH) diagnosticada en 1986 y tratada mediante radioterapia, cardiopatía isquémica crónica (CIC) con revascularización quirúrgica y enfermedad renal crónica (ERC) estadio IIIa-A2 secundaria a uropatía obstructiva, con riñón derecho atrófico debido a estenosis ureteral tras tratamiento con radioterapia. En una revisión rutinaria se objetivó asimetría en la PA entre ambas extremidades superiores, con cifras de 80/40 mmHg en miembro superior izquierdo y de 140/70 mmHg en el derecho, por lo que recibió tratamiento con enalapril 5 mg medio comprimido cada 12 h y atenolol 50 mg medio comprimido al día. Se solicitó ecografía Doppler de troncos supraaórticos, que mostró un hallazgo compatible con síndrome de robo en la subclavia izquierda por estenosis, sin poder objetivar de forma adecuada el origen de la arteria. Se completó el estudio con una angio-TC de troncos supraaórticos, en la que se observó un defecto de repleción en el origen de la subclavia, que parecía corresponder a una obstrucción trombótica de esta, con presencia de flujo retrógrado, lo que confirmó el síndrome de robo de la subclavia. Por otro lado, en la arteria vertebral izquierda, a nivel de la porción intracraneal, se apreció un aneurisma de 9,5 mm de longitud y 33,3 mm de diámetro máximo (fig. 1). Ante los hallazgos descritos en las pruebas de imagen, se remitió al paciente para valoración por los servicios de cirugía vascular y neurocirugía. Inicialmente se intervino quirúrgicamente la trombosis subclavia izquierda, se realizó un *bypass* carotidosubclavio izquierdo con prótesis de dacrón. Posteriormente se realizó un estudio arteriográfico con el fin de embolizar el aneurisma vertebral izquierdo intracraneal y se comprobó su trombosis espontánea (fig. 2). Dicha trombosis se pudo favorecer tras la reparación quirúrgica de la estenosis en la arteria subclavia izquierda, por la desaparición del flujo alto y retrógrado en la arteria vertebral izquierda.

El primer caso descrito de "daño arterial inducido por radiación" fue en 1978 por Silverber et al[3], que definieron cómo la radioterapia produce estenosis u oclusiones de grandes vasos. Posteriormente se han descrito casos de arteriopatía subclavia, axilar o carotídea en relación con el tratamiento radioterápico, fundamentalmente en el cáncer de mama[4,5]. En una serie publicada por Hull et al[6] en el año 2003, se describió un mayor riesgo de disfunciones valvulares y patología carotídea, subclavia y coronaria en pacientes con linfoma de Hodgkin tratados con radioterapia[6]. En dicho trabajo, la estenosis de la arteria subclavia se encontró como una complicación poco frecuente, que se describió en 7 pacientes (el 1,73% de la población estudiada). La radioterapia induce estenosis en grandes vasos de una manera más rápida y agravada que la arteriosclerosis[7]. También se ha descrito relación entre la ES y aumento en la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y aterosclerosis, y en la mortalidad total y de causa cardiovascular[8,9]. Nuestro paciente presentó arteriosclerosis con CIC y lesiones estenóticas

Correspondencia: Carmen Martín Varas
Servicio de Nefrología.
Complejo Asistencial de Segovia.
Luis Erik Clavería Neurólogo, s/n. 40002 Segovia.
cmartinva@saludcastillayleon.es

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

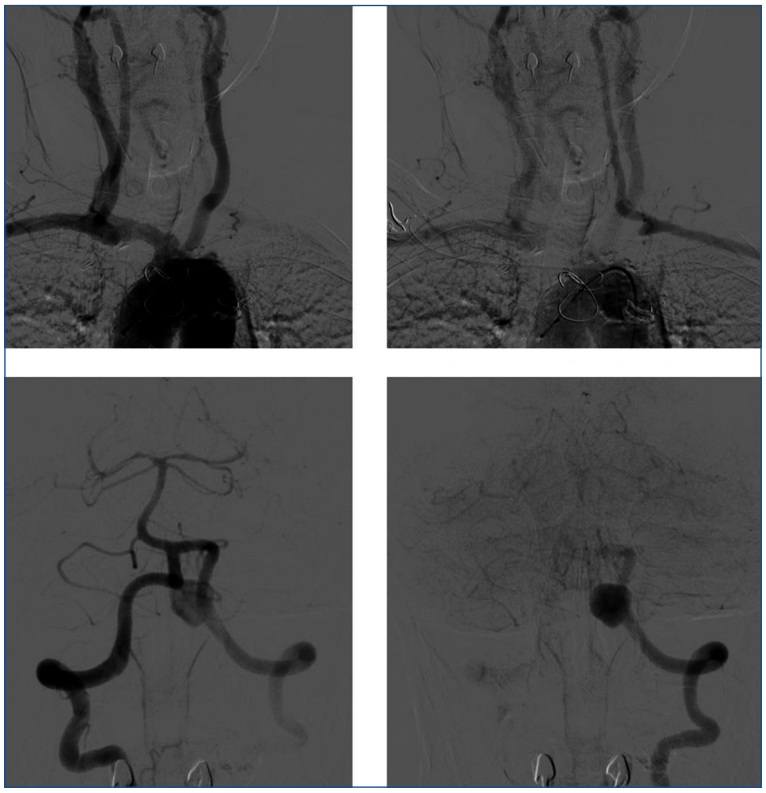


Figura 1. **Cayado aórtico y estudio vertebrobasilar antes de la intervención.**

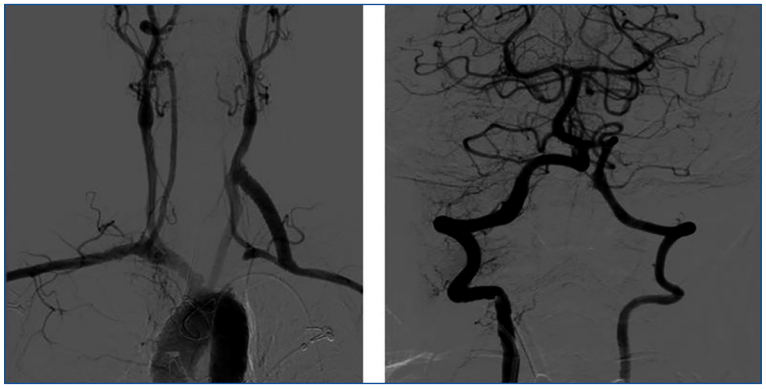


Figura 2. **Cayado aórtico y estudio vertebrobasilar *posbypass.***

en subclavia izquierda en la zona donde antiguamente recibió tratamiento radioterápico. El hecho de detectar la asimetría en las cifras de PA entre ambas extremidades superiores evitó una complicación que podría haberse complicado, ya que se reparó quirúrgicamente la ES izquierda, y se resolvió espontáneamente el aneurisma vertebral izquierdo intracraneal secundariamente.

Dado que las ES son fácilmente sospechables, se debería implantar tomar la PA en ambos brazos, medida sencilla y económica, en nuestras revisiones rutinarias en las consultas, especialmente en los pacientes con antecedentes de tratamiento con radioterapia. Puesto que se ha relacionado estrechamente con factores de riesgo cardiovascular y mortalidad, su diagnóstico es sencillo y con un tratamiento vascular adecuado se pueden prevenir importantes complicaciones cardiovasculares; insistimos en que la toma de la PA en ambas extremidades superiores debería realizarse de forma habitual en las consultas de HTA.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR. The seventh report of the joint national commmitte on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood preassure: the JNC 7 report. JAMA. 2003;289:2560-71.
2. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cadiology guidelines for manegement of hypertension. J Hypertens. 2003;21:1011-53.
3. Silverberg GD, Brittt RH, Goffinet DR. Radiation-induced carotid artery disease. Cancer. 1978;41:130-7.
4. Rubin DI, Schomberg PJ, Shepherd RFJ, Panneton JM. Arteritis and brachial plexus neuropathy as delayed complications of radiotherapy. Mayo Clinic Proc. 2001;76:849-52.
5. Fernández-Álvarez V, López F, Suárez C, Strojan P, Eisbruch A, Silver CE, et al. Radiation-induced carotid artery lesions. Strahlenther Onkol. 2018;194:699-710.
6. Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP. Valvular dysfunction and carotid, sublclavian and coronary disease in survivors of Hodgkin lymphoma threated with radiation therapy. JAMA. 2003;290:2831-7.
7. Yamanaka T, Fakatsu T, Satou H, Ichinohe Y, Komatsu H, Hirata Y. A case of radiation-induced subclavian artery stenosis treated with percutaneus transluminal angioplasty. J Cardiol Cases. 2015;12:61-4.
8. Shadman R, Criqui MH, Bundens WP, Fronek A, Denenberg JO, Gamst AC, et al. Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. J Am Coll Cardiol. 2004;44:618-23.
9. Aboyans V, Criqui MH, McDermott MM, Allison MA, Denenberg JO, Shadman R, et al. The vital prognosis of subclavian stenosis. J Am Coll Cardiol. 2007;49:1540-5.

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. Basándonos 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 donde 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 del 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

Paciente subsahariano con síndrome nefrótico masivo: un reto diagnóstico

Leonor Fayos de Arizón[1], Iara Da Silva Santos[1], Laureano Pérez Oller[2], Bernat Guasch Aragay[2], Carolt Arana Aliaga[1], Maya Sánchez Baya[1], Silvia Benito García[1], Ferran Algaba Arrea[3], Javier Gimeno Beltrán[4], Yolanda Arce Terroba[3], Montserrat Mercedes Díaz Encarnación[1]

[1]Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Barcelona
[2]Servicio de Nefrología. Consorci Hospitalari de Vic. Vic. Barcelona
[3]Servicio de Anatomía Patológica. Fundació Puigvert. Barcelona
[4]Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Mar. Barcelona

NefroPlus 2019;11(2):82-86

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

RESUMEN

La glomerulonefritis fibrilar es una enfermedad por depósitos poco frecuente, que hasta en un tercio de los casos se asocia a otros procesos. Se ha encontrado en relación con gammapatía monoclonal y, con menor frecuencia, con el virus de la inmunodeficiencia humana. Se presenta un caso de un varón de 46 años con antecedentes de virus de la inmunodeficiencia humana con carga viral positiva y reactivación de virus de la hepatitis B, que debuta con síndrome nefrótico masivo y deterioro de función renal. El estudio histopatológico mostró un patrón compatible con glomerulonefritis membranosa, con depósitos granulares en asas y mesangio de IgG, C3, y C1q; destacaban depósitos monotípicos de kappa y expansión mesangial. La microscopia electrónica confirmó el diagnóstico de glomerulonefritis fibrilar. En el diagnóstico de la glomerulonefritis fibrilar es clave la microscopia electrónica, ya que la óptica puede ser poco específica.

Palabras clave: Nefropatía por VIH. Raza negra. Glomerulonefritis fibrilar. Gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR).

INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis fibrilar (GNF) es una entidad poco frecuente; supone menos del 1% de las biopsias de riñón nativo que se realizan anualmente. La mayoría de casos son idiopáticos, aunque hasta en un tercio puede ser secundaria. En este sentido se han descrito las asociaciones con el virus de la hepatitis C (VHC), enfermedades autoinmunes, disproteinemias y neoplasias, tanto sólidas como hematológicas[1].

Clásicamente aparece en pacientes de mediana edad (50-60 años), que debutan con proteinuria en rango nefrótico e insuficiencia renal; la hipertensión arterial y la microhematuria son frecuentes. Tiene mal pronóstico, a los 4 años del diagnóstico hasta un 50% de los pacientes presentan enfermedad renal crónica terminal (ERCT). No hay correlación significativa en cuanto al pronóstico y el riesgo de ERCT entre casos de GNF primarias y secundarias[2]. A nivel terapéutico, no existe un régimen establecido; los inhibidores del sistema renina-angiotensina deberían considerarse en todos los pacientes. En la mayoría de series publicadas, el uso de inmunosupresores no ha demostrado frenar la progresión renal, aunque se han visto resultados positivos con rituximab[3]. En el diagnóstico es imprescindible la microscopia electrónica, aunque recientemente ha surgido un nuevo biomarcador inmunohistoquímico, el DNAJB9, con una sensibilidad del 98% y una especificidad > 99%[4], que puede revolucionar el diagnóstico e incluso podría tener implicaciones en cuanto a la patogenia, aún desconocida.

CASO CLÍNICO

Varón de 41 años, natural de Senegal, exfumador, con antecedentes de sífilis latente tratada en 2014, hipertensión arterial y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 2, que se le

Correspondencia: Montserrat Mercedes Díaz Encarnación
Servicio de Nefrología.
Fundació Puigvert.
Cartagena, 340-350. 08025 Barcelona.
mmdiaz@fundacio-puigvert.es

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

diagnosticó en 2013; inició tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) hasta 2016, año en que abandonó los controles. Reinició controles en noviembre de 2018, con carga viral activa (2.220 copias) y recuento bajo de CD4, 290, e inició terapia antirretroviral con una combinación de abacavir, dolutegravir y lamivudina.

Semanas después, acudió a urgencias por cuadro de síndrome tóxico con pérdida de 6-8 kg de peso y edemas progresivos de 2 meses de evolución. Se solicitó analítica sanguínea en la que destacó anemia normocítica y normocrómica con hemoglobina (Hb) de 96 g/l, con plaquetas en rango normal (249.000) y neutropenia de 1.790 sin linfopenia. A nivel renal se evidenció deterioro de la función renal con creatinina de 143 µmol/l, sin alteraciones iónicas, con hipoalbuminemia de 22 g/l y proteinuria en rango nefrótico (relación proteína/creatinina en orina de 3.347 mg/g). El sedimento de orina fue negativo, sin presencia de hematuria ni leucocituria.

Ante el diagnóstico de síndrome nefrótico, el paciente ingresó para estudio. En el análisis inmunológico destacó proteinograma con hipergammaglobulinemia policlonal y aumento de inmunoglobulina (Ig) G e IgM (29,3 y 4,3 g/l, respectivamente), además de un aumento de cadenas ligeras séricas (kappa, 1.680 mg/l, y lambda, 706 mg/l) con ratio kappa/lambda de 2,4 y una elevación moderada de beta-2 microglobulina de 14,1 mg/l (1,1-2,4 mg/l). En la orina de 24 h se confirmó una proteinuria nefrótica de 4,2 g y proteinuria de Bence-Jones negativa. En la serología destacó una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) no conocida (HbsAg y anti-HBc IgG positivos) y VIH activo, con carga viral positiva (2.200 copias) y CD4 de 260 (13,8%).

Con estos resultados, y pese a que la hipergammaglobulinemia policlonal era esperable en pacientes con VIH en fase aguda, que indican una hiperactivación de los linfocitos B que sufren una estimulación policlonal, dado el aumento moderado de beta-2 microglobulina y la elevación de cadenas ligeras séricas, se solicitó una TC abdominopélvica en busca de enfermedades linfoproliferativas que pudieran justificar el cuadro, sin hallar adenomegalias ni lesiones sugestivas de dichos procesos.

Llegados a este punto, en un paciente de raza negra, VIH positivo con viremia elevada, síndrome nefrótico y deterioro de la función renal, uno de los primeros diagnósticos planteados, a la espera de la biopsia renal, fue una nefropatía asociada al VIH (NAVIH). Otra hipótesis plausible, dados los antecedentes del paciente, era la posibilidad de una glomerulonefritis membranosa secundaria a VHB.

Se realizó una biopsia renal:

- Óptica: afectación intersticial difusa con focos parcheados de infiltrado linfoplasmocitario (fig. 1A). Se identificaron 5 glomérulos con engrosamiento de la pared capilar global y difusa e incremento de la matriz mesangial sin hipercelularidad (fig. 1B). Luces capilares permeables. Con la plata se observaron espículas y áreas de aspecto criboso (fig. 1C), con el tricrómico se identificaron depósitos fucsinófilos subepiteliales (fig. 1D) y lesiones glomerulares de esclerosis focal y segmentaria. Rojo Congo negativo.
- *Inmunofluorescencia:* depósito global y difuso, granular en asas con depósitos focales groseros de aspecto subendotelial y mesangial de IgG (+++), kappa (++), C3 (++), IgM (+), C1q (++) (fig. 2). IgA y lambda negativos.
  Al integrar los resultados de la inmunofluorescencia, destacó la monoclonalidad de los depósitos observados (IgG-kappa), así como la variedad de patrones identificados. Si bien se observaron áreas de aspecto membranoso, este no constituye un patrón único, también se observaron depósitos mesangiales junto con otros de morfología subendotelial. Se trataba de una glomerulonefritis por Ig monoclonal, con un patrón morfológico heterogéneo y membranoso, lesiones de glomerulosclerosis focal y segmentaria, y nefritis intersticial aguda.
- *Microscopia electrónica:* engrosamiento difuso de las paredes capilares periféricas y expansión mesangial difusa. Presencia de fusión difusa de los podocitos. Membrana basal de los capilares glomerulares remodelada, con presencia de *spikes,* desdoblamientos ocasionales y áreas más complejas de morfología laminada (fig. 3).
  Depósitos estructurados de apariencia fibrilar, no ramificados, con un grosor medio estimado de 15 ± 2 nm (fig. 4), de forma dominante en regiones subepiteliales, mesangiales y ocasionalmente intramembranosos. Compatible con GNF.
  En la biopsia destacaba un depósito monoclonal kappa, que, junto con el aumento de cadenas ligeras séricas, sobre todo a expensas de kappa, eran sugestivos de gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR). En inmunofijación en sangre se detectó un componente monoclonal IgG kappa y otro IgG lambda. El aspirado de médula ósea no mostró células plasmáticas de fenotipo anormal.
  La microscopia electrónica fue diagnóstica de GNF, que podía ser tanto secundaria a una GMSR como asociada al VIH.

Se inició tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotesina (IECA) y prednisona 1 mg/kg/día, con estabilización de la función renal y la proteinuria, sin lograr una remisión completa. En este paciente estaba contraindicado el uso de inmunosupresores, especialmente con rituximab, por el VHB activado y la carga viral positiva, tanto para el VHB como para el VIH.

DISCUSIÓN

La GNF entra dentro del espectro de las enfermedades de depósitos organizados, no amiloides, diferenciadas por el diámetro y la organización de las fibrillas. La GNF se caracteriza por depósitos de IgG —la subclase predominante es la IgG4 (que no se estudiaron en nuestro caso)— y por la menor cantidad de C3 a nivel mesangial y/o de la pared capilar. La microscopia electrónica es indispensable para el diagnóstico, ya que mostró fibrillas no ramificadas orientadas al azar en mesangio y pared capilar, tanto intramembranosas como subendoteliales, de unos 10 a 30 nm de diámetro. Por definición han de ser Rojo Congo negativas[2].

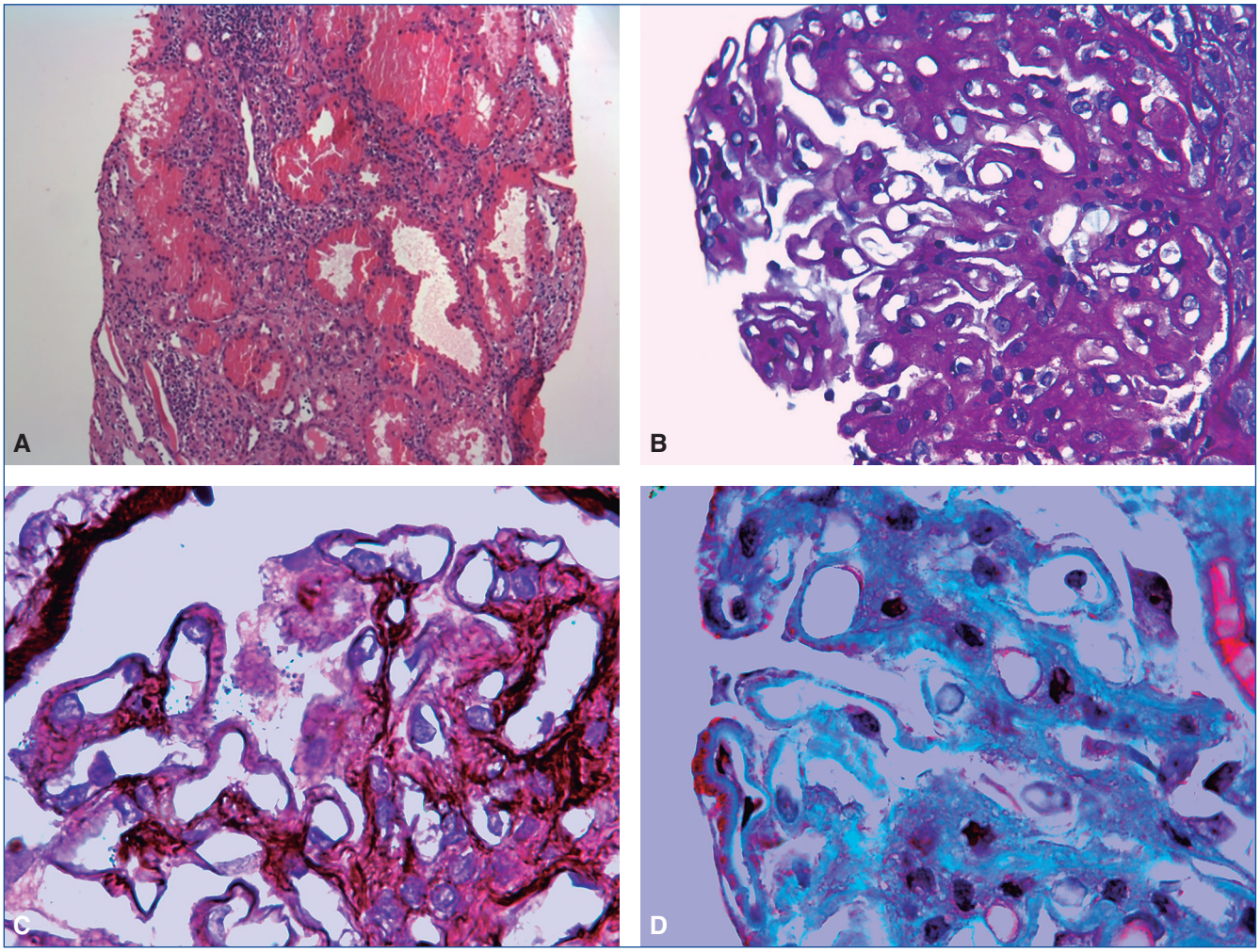


Figura 1. A) Expansión intersticial a expensas de infiltrado linfoplasmocitario (H&E, 20×). B) Engrosamiento global de la pared capilar con incremento de la matriz mesangial, sin hipercelularidad (ácido peryódico de Schiff [PAS], 20×). C) Proyecciones en forma de espícula de la membrana basal capilar y áreas de aspecto criboso (plata, 100×). D) Depósitos fucsinófilos subepiteliales (tricrómico, 100×).

Lo interesante en nuestro caso fue el patrón histológico de tipo membranoso, que en el contexto del paciente hizo plantear inicialmente el diagnóstico de glomerulonefritis membranosa asociada a VHB. En las series descritas hasta la fecha, se han visto casos esporádicos de depósitos granulares gruesos con positividad grumosa y segmentaria a lo largo de la membrana basal glomerular, que adoptan este patrón membranoso granular en la pared capilar, más grosero que en la nefropatía membranosa[1].

En nuestro paciente era llamativo el depósito monotípico de kappa en la inmunofluorescencia. De manera característica, los depósitos en la GNF son policlonales, con depósito de kappa y lambda. Hasta en un 10% de los casos se pueden ver depósitos monoclonales[4]. Dentro del espectro de asociaciones de la GNF, hay que recordar que hasta un tercio de los casos están asociados a otras entidades. La gammapatía monoclonal es una asociación bien conocida, con casos que evolucionan a mieloma múltiple, si bien es cierto que la asociación con gammapatía monoclonal es menos frecuente que en otras enfermedades de depósito como puede ser la glomerulonefritis inmunotactoide[5,6]. De los casos descritos, hasta un 50% de los pacientes con depósitos monotípicos, ya fuera kappa o lambda, presentaban mieloma múltiple[1]. En nuestro caso el aspirado de médula ósea descartó neoplasia hematológica, quedándose con el diagnóstico de gammapatía monoclonal de significado renal.

En este caso la GNF podría estar asociada tanto a la GMSR como al VIH. Dentro de las posibilidades de nefropatía asociada a VIH, además de la clásica NAVIH, hay que tener en cuenta las glomerulonefritis mediadas por inmunocomplejos (HIVICK). Estas son más frecuentes en nuestro medio, no existe predilección racial y suelen aparecer en estadios estables de infección en pacientes con viremias controladas y recuento de CD4 estables. La clínica es más larvada, con aparición de proteinuria asociada o no a hematuria con un deterioro de la función renal más lento[7,8].

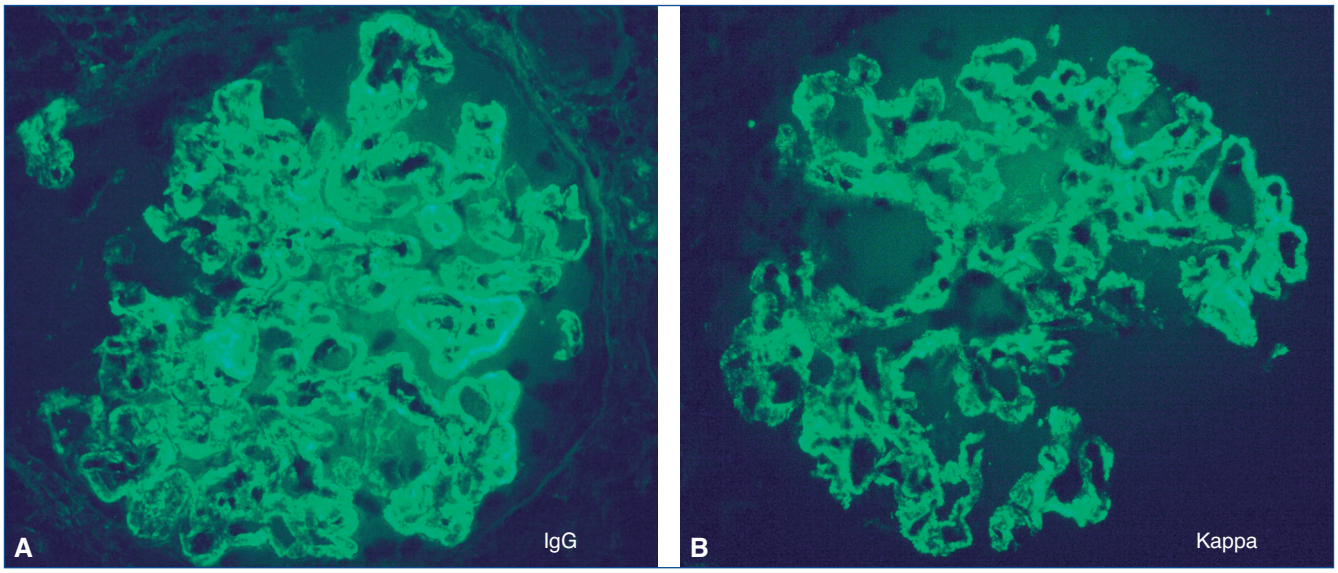


Figura 2. A) Depósito de inmunoglobulina G con patrón granular global en asas, con depósitos groseros de aspecto subendotelial y depósitos mesangiales. B) Mismo patrón con kappa.

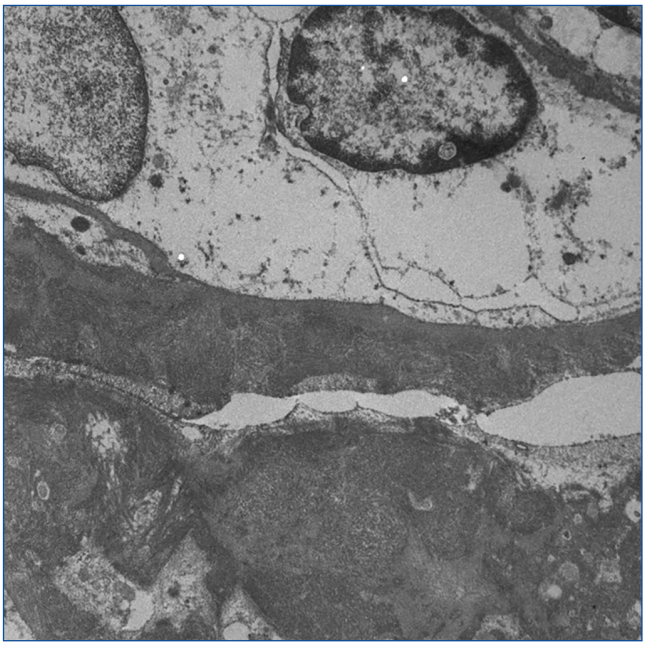


Figura 3. Luz capilar permeable con engrosamiento de la pared capilar periférica (microscopia electrónica).

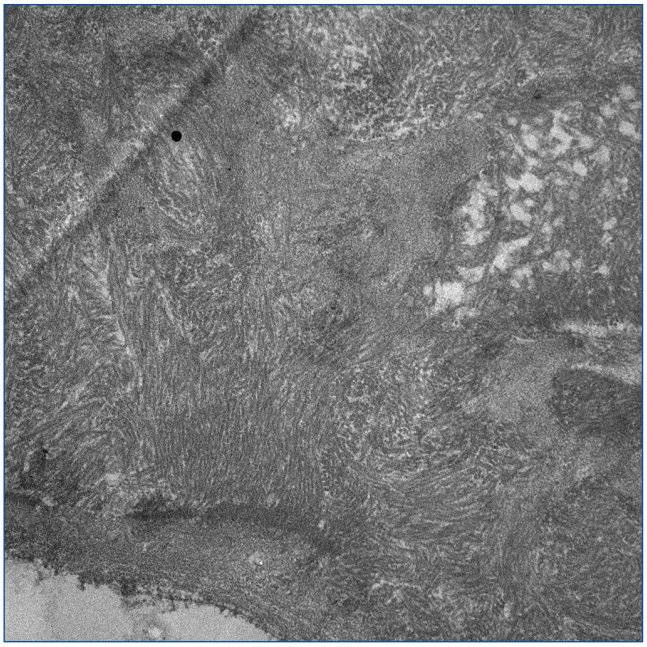


Figura 4. Depósitos estructurados de morfología fibrilar, no ramificados, con un grosor medio estimado de 15 ± 2 nm de forma dominante en regiones subepiteliales y mesangiales y ocasionalmente intramembranosos (microscopia electrónica).

Si bien es una asociación poco conocida con muy pocos casos descritos en la bibliografía, únicamente 3 casos sin coinfección con VHC, existe asociación descrita entre el VIH y la GNF[9]. Es curioso que, en uno de los casos descritos recientemente por Zhang et al[9] de un paciente con GNF asociada al VIH, se evidenció depósito monoclonal kappa en inmunofluorescencia, sin componente monoclonal sérico identificado.

En cuanto al VIH, la patogenia no está definida, se desconoce si se trata de casos de aparición de GNF idiopática en pacientes con VIH o si realmente existe una asociación, aunque se ha visto que el tratamiento con antirretrovirales en casos de enfermedad activa mejora la función renal[9]. Nuestro paciente continuó tratamiento con TARGA, con carga viral actual negativa. Por otro lado, el tratamiento con TARGA se ha asociado a nefritis intersticial y podría ser la causa del componente de inflamación intersticial en nuestro paciente.

En este caso, el estudio ultraestructural ha sido imprescindible para establecer el diagnóstico de certeza. La GNF puede presentarse con diversos patrones morfológicos y con diferentes depósitos de Ig[10]. Los patrones de glomerulonefritis mesangial y membranoproliferativa son los más frecuentes y el patrón de glomerulonefritis membranosa (que corresponde a nuestro caso) es muy infrecuente (0-19%)[11]. La mayoría de los casos presenta positividad policlonal para IgG y C3. La GNF monoclonal (que sería nuestro caso) es uno de los posibles patrones morfológicos de gammapatía monoclonal de significado renal.

En el pasado, el único modo de confirmar el diagnóstico de GNF era mediante microscopia electrónica. Recientemente, se ha descrito un biomarcador proteómico para GNF, a partir del que se ha desarrollado un marcador inmunohistoquímico sensible y específico para la GNF: DNAJB9[4], que pertenece a la familia de proteínas DNAJ y que parece que actúa como autoantígeno en la GNF. Adicionalmente a su posible papel patogénico, la inmunohistoquímica para este marcador va a facilitar y mejorar el diagnóstico de la GNF, teniendo en cuenta los problemas que en ocasiones conlleva la necesidad de estudio ultraestructural.

CONCLUSIONES

Este caso ilustra un reto diagnóstico como puede ser la GNF, por los diversos patrones que puede adoptar histológicamente. Es una patología poco prevalente hasta la fecha, pero que podría estar infradiagnosticada, ya que la microscopia electrónica es indispensable para el diagnóstico, aunque es una técnica no rutinaria ni disponible en todos los centros. El hallazgo de un nuevo biomarcador diagnóstico como el DNAJB9 podría marcar la diferencia.

Conflicto de intereses

Los doctores firmantes declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Javaugue V, Karras A, Glowacki F, McGregor B, Lacombe C, Goujon JM, et al. Long-term kidney disease outcomes in fibrillary glomerulonephritis: A case series of 27 patients. Am J Kidney Dis. 2013; 62:679-90.
2. Nasr S, Valeri AM, Cornell LD, Fidler ME, Sanjeev S, Leung N, et al. Fibrillary glomerulonephritis: A report of 66 cases from a single institution. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:775-84.
3. Hogan J, Restivo M, Canetta PA, Herlitz LC, Radhakrishnan J, Appel GB, et al. Rituximab treatment for fibrillary glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:1925-31.
4. Nasr SH, Vrana JA, Dasari S, Bridoux F, Fidler ME, Kaaki S, et al. DNAJB9 Is a Specific Immunohistochemical Marker for Fibrillary Glomerulonephritis. Kidney Int Reports. 2018;3:56-64.
5. Czarnecki PG, Lager DJ, Leung N, Dispenzieri A, Cosio FG, Fervenza FC. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with fibrillary glomerulonephritis or monoclonal gammopathy with fibrillary deposits. Kidney Int. 2009;75:420-7.
6. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, Sacchi G, Apple GB, D'Agati VD. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. Kidney Int. 2003;63:1450-61.
7. Booth JW, Hamzah L, Jose S, Horsfield C, O'Donnell P, McAdoo S, et al. Clinical characteristics and outcomes of HIV-associated immune complex kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2016;31: 2099-107.
8. Lozano F, Domingo P. Tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:455-65.
9. Zhang L, Carson JM, Lucia MS. Fibrillary glomerulonephritis in an HIV patient without concurrent hepatitis C infection: Case report and review of the literature. Clin Nephrol. 2018;89:381-6.
10. Rosenstock JL, Markowitz GS. Fibrillary Glomerulonephritis: An Update. Kidney Int Rep. 2019;4:917-22.
11. Nasr SH, Fogo AB. New developments in the diagnosis of fibrillary glomerulonephritis. Kidney Int. 2019;96:581-92.

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA
nefroPlus

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 cumplan 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.

Factores de riesgo y progresión a tratamiento renal sustitutivo de la nefropatía diabética

Iris Viejo Boyano[1], Guadalupe Tabernero Fernández[2]

[1]Servicio de Nefrología. Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Valencia
[2]Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

NefroPlus 2019;11(2):88-99

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

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones más frecuentes de la diabetes mellitus (DM) y aumenta la morbimortalidad de esta. La identificación y el buen control de los factores de riesgo y progresión pueden disminuir la evolución a enfermedad renal crónica terminal (ERCT).
Material y métodos: Se estudiaron 76 pacientes con ND, en los que se analizaron los factores de progresión hasta su evolución a ERCT y su inicio con tratamiento renal sustitutivo (TRS). La recogida de datos se realizó anualmente desde el diagnóstico de ND hasta su necesidad de TRS, con un seguimiento desde 6-12 meses hasta 16 años. Se analizó la influencia sobre la entrada precoz en ERCT, la hemoglobina glucosilada (HbA1c) > 7%, la hipertensión arterial (HTA) (presión arterial sistólica [PAS] ≥ 130; presión arterial diastólica [PAD] ≥ 80), la dislipemia (colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] < 40, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL] ≥ 70, triglicéridos ≥ 200) y la macroalbuminuria (≥ 300) durante los años de evolución hasta TRS, así como de la edad avanzada, el sexo, la duración de la DM y el tabaquismo al diagnóstico. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS Statistics.
Resultados: Con la U de Mann Whitney se observó que los pacientes con mayor PAS (152,92 ± 18,43 frente a 132,86 ± 10,67) y PAD (81,99 ± 14,97 frente a 70,18 ± 4,72) tenían mayor probabilidad estadísticamente significativa de necesitar TRS antes de 4 años. Lo mismo sucedía con pacientes con cLDL elevado (100,70 ± 32,13 frente a 83,23 ± 16,73 mg/dl). Al realizar el test de χ^2 se observó asociación estadísticamente significativa entre mayores cifras de presión arterial y entrada precoz en diálisis (< 4 años) y se demostró mayor supervivencia estadísticamente significativa si PAS < 130 mmHg por Kaplan Meyer.
Conclusiones: Cifras altas de PAS y PAD y de cLDL están asociadas con un mayor riesgo de progresión de la ND a ERCT. Se debe realizar prevención primaria para evitar la progresión a ERCT y disminuir la morbimortalidad de la ND.

Palabras clave: Nefropatía diabética. Enfermedad renal crónica terminal. Factores de riesgo y progresión. Tratamiento renal sustitutivo.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones microvasculares más prevalentes de los pacientes que sufren diabetes mellitus (DM)[1] y es la causa más frecuente de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) y de entrada en programa de tratamiento renal sustitutivo (TRS)[2]. Un tercio de los pacientes con DM tipo 1 (DM1) desarrollarán ERC, mientras que solo el 10-20% de los pacientes con DM tipo 2 (DM2) la presentarán[3].Sin embargo, al ser más prevalente la DM2, hace que la mayoría de los enfermos que sufren ND sean diabéticos tipo 2[4].

La ND es una entidad clínica que se caracteriza por una albuminuria persistente, que se confirma al menos en 2 determinaciones separadas por 3-6 meses, y por un deterioro progresivo del filtrado glomerular (FG)[5]. Evoluciona de forma progresiva desde los estadios iniciales, en los que aún es reversible con tratamiento adecuado, hasta insuficiencia renal crónica terminal[6] (tabla 1).

A lo largo de la evolución de la ND existen diferentes factores de riesgo y progresión que hacen que se pueda precipitar su evolución a fase terminal. Dichos factores se clasifican en no

Correspondencia: Iris Viejo Boyano
Servicio de Nefrología.
Hospital Universitari i Politècnic la Fe.
Ada. Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia.
ivb_1993@hotmail.com

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

Tabla 1. Estadios de la nefropatía diabética

Estadio	Albuminuria (mg/g Cr) o proteinuria (g/g Cr)	Filtrado glomerular
Estadio 1 (prenefropatía)	Normoalbuminuria (< 30)	≥ 30
Estadio 2 (nefropatía incipiente)	Microalbuminuria (30-299)	≥ 30
Estadio 3 (nefropatía establecida)	Macroalbuminuria (≥ 300) o proteinuria persistente (≥ 0,5)	≥ 30
Estadio 4 (insuficiencia renal)	Cualquier albuminuria/proteinuria	< 30
Estadio 5 (TRS)	Cualquier albuminuria/ proteinuria en TRS	< 30

Cr: creatinina; TRS: tratamiento renal sustitutivo.

modificables, como la edad, el sexo, la raza, la predisposición genética, la mayor duración de la diabetes y la retinopatía en el momento del diagnóstico, y en modificables, como la hiperglucemia, la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia (DL), la obesidad, el tabaquismo, la proteinuria y otros, como el estrés oxidativo y la inflamación[7].

Factores de riesgo modificables

Hiperglucemia

La hiperglucemia es el principal determinante en el desarrollo y progresión de la ND. Es necesario su estricto control (hemoglobina glucosilada [HbA1c] < 7%) para la prevención y tratamiento de la enfermedad[8].

El papel de la hiperglucemia en la fisiopatología de la ND se produce a través de 3 mecanismos: *a)* la acumulación de productos avanzados de glucosilación, que provocan alteraciones estructurales y estimulan mecanismos de inflamación y oxidación; *b)* la activación de la aldosa-reductasa y la vía de los polioles, que modifica la osmolaridad intracelular y origina estrés oxidativo, y *c)* la activación de la proteincinasa C-β (PKC), que está implicada en la producción de fibronectina y la inducción de glomeruloesclerosis[9].

El control metabólico de la hiperglucemia es determinante en la prevención primaria de la ND. En pacientes con DM1, distintos metaanálisis y ensayos clínicos han demostrado que un control intensivo de la glucosa reduce significativamente el riesgo de desarrollo de microalbuminuria frente al tratamiento convencional[10-13]. A su vez, en pacientes con DM2, los estudios de Kumamoto[14] y UKPDS[15] demostraron que el tratamiento intensivo conseguía una menor tasa de progresión y menor microalbuminuria (tablas 2 y 3).

Respecto a la prevención secundaria, el papel del control glucémico una vez que se desarrolla la nefropatía en diabéticos tipo 1, se estudió en el Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC)[16]. Se llevó a cabo un seguimiento de la cohorte realizada por el DCCT hasta la actualidad, que demostró que la HbA1c es la principal variable relacionada con las complicaciones a largo plazo de la DM 1y que la diferencia encontrada en los estadios iniciales entre los pacientes con tratamiento intensivo frente a convencional se mantiene en las fases finales debido a un control glucémico adecuado, precoz y prolongado en el tiempo. En cuanto a la DM2, un metaanálisis realizado por Coca et al[17], que incluía los resultados de los ensayos clínicos UKPDS, ADVANCE y ACCORD[15,18,19], demostró que el control intensivo de la glucosa reducía el riesgo de progresión de microalbuminuria a macroalbuminuria de forma estadísticamente significativa[17]. Pero el estudio que más información ha aportado acerca de la prevención secundaria de la ND en diabéticos tipo 2 es el estudio posensayo ADVANCE-Observational (ADVANCEON)[20], que durante 6 años siguió a los participantes del estudio ADVANCE[18]. Los pacientes que recibieron tratamiento hipoglucemiante intensivo en el estudio ADVANCE tuvieron menor riesgo de desarrollar ERCT que los sometidos a tratamiento convencional[20].

Tabla 2. Ensayos clínicos sobre prevención primaria de la nefropatía diabética

Ensayos clínicos	Población	RRR (%)	p
SIDS[10]	102	37	< 0,05
DCCT[11]	1.441	39	< 0,01
KUNAMOTO[14]	110	64	< 0,05
UPKDS[15]	4.209	33	< 0,001

RRR: reducción relativa del riesgo.

Tabla 3. Metaanálisis sobre prevención primaria de la nefropatía diabética

Metaanálisis	Número de estudios	Población	RR (IC del 95%)
Cochrane[12]	3	1.475	0,56 (0,46-0,68)
Echouffo-Tcheugui et al[13]	9	185.452	1,12 (1,02-1,21)

IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

Por tanto, según los artículos publicados en la bibliografía, el control intensivo de la glucosa es importante para la prevención primaria de la ND, así como en el control posterior, y puede reducir sus complicaciones secundarias y retrasar la progresión a ERCT.

Hipertensión arterial

La aparición de HTA varía entre los diabéticos tipo 1, en los que la causa de la HTA suele ser la ND, y los diabéticos tipo 2, en los que un tercio de ellos presenta HTA en el momento del diagnóstico y es un componente importante del síndrome metabólico. No obstante, la HTA es un factor de progresión de la ND en ambos casos y su adecuado control ralentiza la pérdida de función renal[21].

Las recomendaciones establecidas en las guías de práctica clínica sugieren que la presión arterial (PA) debe mantenerse inferior a 130/80 mmHg y entre 125/75 mmHg cuando los pacientes presenten una proteinuria mayor a 1 g al día[22].

La elevación de la PA incrementa la presión intraglomerular, lo que provoca proliferación mesangial y daño glomerular, aumenta el tono de la arteriola eferente y disminuye el de la aferente.

La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) produce vasoconstricción, aumenta la reabsorción de sodio y produce estrés oxidativo y aumento de las citocinas fibrogénicas e inflamatorias, contribuyendo al daño producido por la hiperglucemia y la HTA[23].

El uso de terapia hipotensora con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII) es útil, tanto en la prevención primaria como en el tratamiento de la ND, al reducir, por un lado, la hiperfiltración y, por otro, al impedir la formación de angiotensina II. El metaanálisis más reciente al respecto se publicó en *Lancet*[24] en el año 2015, en el que se analizaron 157 estudios que demostraron que el uso de IECA y de ARAII, solos o combinados, fue la estrategia más efectiva frente a la ERC.

Las cifras de PA óptimas se han establecido a raíz de los estudios ACCORD-BP[25] y ADVANCE[26], que demostraron que cifras de PA sistólica (PAS) < 120 mmHg no muestran beneficio frente a cifras de 130 mmHg y recomiendan un objetivo de PA diastólica (PAD) < 80 mmHg en pacientes jóvenes o con ERC y proteinuria elevada.

En diabéticos tipo 1, el uso de IECA retrasa la evolución de la ND en fases precoces[27] y en períodos avanzados de la enfermedad, y disminuye la progresión a ERCT[28]. En diabéticos tipo 2 con ND establecida, los estudios RENAAL[29] e IDNT[30] han demostrado beneficios con el uso de ARA II y, por tanto, hoy en día es el tratamiento de elección para la ND.

Dislipemia

La DL se ha asociado como factor de riesgo y progresión en la ND, tanto en pacientes con DM1[31] como en pacientes con DM2 (estudios HPFS[32], ETDRS[33] y WHOMSVDD[34]). Las recomendaciones de las guías sugieren mantener unas cifras del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) < 70 mg/dl, las del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) entre 40-50 mg/dl y las de triglicéridos entre 150-200 mg/dl[2].

Los triglicéridos ricos en lipoproteínas estimulan la activación de factores de crecimiento que promueven la producción de especies reactivas del oxígeno, lo que ocasiona daño glomerular, proliferación de células mesangiales y aumento de la permeabilidad glomerular. Además, las lipoproteínas oxidadas pueden inhibir la vasodilatación al modular la proliferación mesangial e incrementar la expresión de monocitos que contribuyen al daño glomerular. Todos estos efectos pueden ser revertidos por el cHDL, por lo que su reducción puede precipitar el daño renal[34].

El uso de estatinas ha demostrado beneficio sobre el FG en los estudios CARDS[35] y TNT[36]. No obstante, existen controversias en función del tipo de estatina y su uso en pacientes en hemodiálisis (estudio SHARP[37] y PLANET[38]), por lo que, actualmente, las guías Kidney Disease Outcomes Quality Iniciative (KDOQI)[2] las desaconsejan por sus efectos secundarios, demostrados en los estudios AURORA[39], SHARP[37] y Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie (4D)[40] en pacientes en hemodiálisis. Las estatinas recomendadas en la ND son aquellas con menor excreción renal, como la fluvastatina, la atorvastatina y la pitavastatina, y se recomienda ajustar la dosis al FG[40].

Asimismo, el tratamiento con fibratos ha demostrado una progresión más lenta a microalbuminuria (estudios DAIS[41] y FIELD[42]).

Tabaquismo

El tabaco es la principal causa de morbimortalidad cardiovascular prevenible. Es un factor de riesgo para la hipertensión y el peor control glucémico y se ha relacionado de forma independiente con la progresión de ND a ERCT, aunque con resultados inconsistentes en los últimos años[43-45]. Hay 2 metaanálisis recientes en los que se demuestra que el tabaquismo es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de ND, tanto en DM1 como en DM2 (tabla 4)[46,47].

Proteinuria

El incremento de la albuminuria está directamente relacionado con la progresión de la ND. Muchos factores de riesgo que ya se han comentado están implicados en el aumento de la albuminuria (hiperglucemia, DL, HTA, etc.), y su adecuado control reduce el desarrollo de proteinuria y, consecuentemente, la progresión de la ND[16,48]. No obstante, hay pacientes con albuminuria que regresan a normoalbuminuria[49] y hay pacientes con normoalbuminuria que presentan un descenso en el FG[50]. Por tanto, una elevada excreción de albúmina no es un requisito indispensable para la progresión de la ND.

Obesidad

La obesidad se relaciona con la aparición y progresión de la ND de forma indirecta, al ser un factor de riesgo para la HTA y la DM2, y, de forma directa, tras la demostración de una asocia-

Tabla 4. Metaanálisis sobre el tabaquismo como factor de riesgo de la nefropatía diabética

Metaanálisis	Número de estudios	Población	RR (IC del 95%)
Xia et al[46]	15	65.064	Fumadores: 1,34 (1,23-1,47)
			Exfumadores: 1,27 (1,19-1,35)
Jiang et al[47]	19	78.000	DM1: 1,31 (1,05-1,62)
			DM2: 1,44 (1,24-1,67)

DM: diabetes mellitus; IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

ción independiente después de controlar dichos factores de confusión[51-53]. No obstante, no hay un consenso claro, ya que, en el Framingham Offspring Study[54], la obesidad no fue un factor de riesgo independiente después de ajustar los factores de confusión, como la HTA, el tabaco y los niveles de cHDL.

Se han empleado medidas en la reducción de peso, como la dieta[55], el estilo de vida, la farmacoterapia[56] e incluso la cirugía bariátrica[57], que han demostrado beneficios en la reducción de la albuminuria y en la mejoría de la función renal en pacientes con ND.

Estrés oxidativo e inflamación

El aumento de citocinas proinflamatorias, el infiltrado macrofágico y linfocitario y las moléculas de adhesión son factores de riesgo en el desarrollo y progresión de la ND[58-60]. Asimismo, los niveles aumentados de factor de necrosis tumoral α están asociados de forma independiente con la incidencia de ND[61,62]. Por ello, se está estudiando el posible papel de marcadores inflamatorios para el diagnóstico precoz de la ND, y tratamientos específicos frente a ellos[63].

Respecto al estrés oxidativo, hay un aumento de la evidencia en su papel en la patogenia de la ND[64,65] y se están estudiando los efectos de antioxidantes del selenio, las vitaminas C y E[66] y los inhibidores de la NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) oxidasa en la prevención secundaria de la ND.

Factores de riesgo no modificables

Edad

La edad avanzada se considera un factor de riesgo independiente para la progresión de la ND tanto en DM1 como en DM2[67,68].

Sexo

El sexo masculino se ha relacionado con un mayor riesgo de aparición y progresión de la ND[69,70].

Raza

La incidencia de ERCT es 2,5 veces mayor en diabéticos de raza negra, independientemente de la mayor prevalencia de DM. En un estudio realizado en el Reino Unido[71] se vio que tanto los pacientes de raza negra como los procedentes del sur de Asia tenían una progresión más rápida a ERCT que los caucásicos.

En otro estudio, los maoríes australianos y los indios Pima presentaron una mayor tasa de progresión a la ND que los descendientes europeos[72].

No obstante, es difícil establecer como independiente la relación entre la raza y la ND debido a la interacción entre los factores sociales, educativos, económicos y genéticos.

Genética

Los pacientes diabéticos que presentan un familiar de primer grado con ND tienen un riesgo incrementado de desarrollarla y aproximadamente un 30% de la variabilidad de la albuminuria se puede explicar por factores familiares[73].

Se han descubierto varias regiones relacionadas con la ND en los cromosomas 3, 7, 9 y 20. Una de esas regiones contiene el gen receptor de la angiotensina II tipo 1 *(AGTR1)*[74,75].

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han descubierto que los genes *ACE, GLUT1, FABP2, FRMD3* y *CHN2* están asociados a la ND, así como los haplogrupos H3, U3 y V de ADN mitocondrial[76-78].

Por último, es importante el papel de los micro-ARN (miARN) y la epigenética. La desregulación de los miARN en el contexto de la diabetes promueve el desarrollo de ND. Este es el caso del miR-192 y el miR-200, que intervienen en la activación de TFG-β (factor de crecimiento transformador β), o de la desregulación de miR-21, que contribuye a la hipertrofia celular renal y a la proliferación mesangial, entre otros. Además, se están estudiando los mecanismos epigenéticos de acetilación y metilación de histonas, como la histona PTMs, y su implicación en la inducción de los macrófagos y activación del factor NF-κB[79].

Mayor duración de la diabetes

La mayor duración de la diabetes está asociada al desarrollo de ND. En los diabéticos de tipo 1, los primeros signos de nefropatía suelen surgir a los 5-10 años de evolución y presenta un pico máximo a los 15-18 años de enfermedad[16]. En cam-

bio, en el diabético de tipo 2 se suele manifestar a partir de la quinta década de la vida y está acompañada de otras complicaciones[80].

Retinopatía

En la DM1, la retinopatía precede al desarrollo de la nefropatía en la mayoría de los casos. En el estudio de DCCT/EDIC[16], la ausencia de retinopatía se asoció a la reducción del riesgo de progresión de albuminuria moderada a macroalbuminuria. En cambio, en la DM2, casi el 50% de los pacientes con nefropatía no presenta retinopatía, pero su presencia se ha asociado al incremento de la incidencia de albuminuria[81].

MATERIAL Y MÉTODOS

Se presenta un estudio observacional, analítico y longitudinal de una serie de 76 pacientes para analizar una población tratada en el Servicio de Nefrología del Hospital Virgen de la Vega, en Salamanca, relativo a la ND.

Para ello, en primer lugar se realizó una revisión bibliográfica de documentos sobre los factores de riesgo y progresión de la ND en las bases de datos PubMed, Cochrane y TripDatabase, con el resultado final de 84 estudios: 7 para la descripción de la ND, 58 para los factores de riesgo modificables, 16 para los factores de riesgo no modificables y 3 para la justificación.

La selección de pacientes se realizó a través de la búsqueda en la base de datos del Servicio de Nefrología de los pacientes ingresados desde el 1 de enero de 2014 hasta el 31 de diciembre de 2017 con el diagnóstico de ND. El resultado inicial fue de 147 pacientes, de los cuales 59 se excluyeron tras su análisis por no ser el hospital de referencia del paciente y 12 por presentar otro diagnóstico o no tener ND confirmada.

La recogida de datos fue realizada anualmente desde el momento del diagnóstico de ND por parte del Servicio de Nefrología hasta su necesidad de TRS, con un seguimiento variable de entre 6-12 meses a 16 años. Las variables recogidas fueron la edad, el sexo, el tipo de DM, la duración de esta, el FG, la albuminuria, el estadio de la ND, la HbA1c, la PAS y la PAD, el cHDL, el cLDL, los triglicéridos y el tabaquismo.

El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS Statistics:

- La descripción de la población se realizó con un análisis por estadísticos descriptivos.
- El análisis de normalidad de las variables continuas se realizó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov.
- El análisis de las variables continuas que siguen una distribución normal se efectuó con la t de Student para datos independientes, mientras que las que no siguen una distribución normal se evaluaron con la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney.
- Las variables categóricas se analizaron por medio de la prueba χ^2.
- La curva de supervivencia hasta evento (ERCT) para las variables cuantitativas estadísticamente significativas se realizó con una regresión de Cox. Tras categorizar esas variables, el análisis de supervivencia se realizó con una curva de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

A continuación se presentan los resultados obtenidos del estudio que se realizó en 76 pacientes en el Servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. La muestra presentó una edad media de 66,70 años (con una desviación estándar [DE] de 11,76), el 57,9% eran varones y un 42,1%, mujeres (fig. 1).

La mayoría de los pacientes de la muestra presentaba DM2 (93,4%), mientras que solo un 5,3% presentaba DM1, y un 1,3%, diabetes MODY *(maturity onset diabetes of the young)* (fig. 2). La edad media para los pacientes con DM1 era de 48,50 años, con una DE de 17,38, y la de los pacientes con DM2 era de 67,96 años, con una DE de 10,52. El tiempo de evolución para los pacientes con DM1 fue de 20,5 años, con una DE de 14,75, mientras que para pacientes con DM2 fue de 14,27 años, con una DE de 10,01.

En el momento del diagnóstico, el 5,3% de los pacientes presentaba un estadio 1 de ND, el 11,8%, un estadio 2, el 31,6%, un estadio 3, el 47,4%, un estadio 4 y el 3,9%, un estadio 5 (fig. 3).

En primer lugar se realizó un estudio descriptivo sobre los factores de riesgo presentes en el momento del diagnóstico, en función del estadio de ND (tabla 5).

En segundo lugar se analizó la influencia sobre la entrada precoz en ERCT del mal control glucémico (HbA1c > 7%), de la HTA (PAS ≥ 130; PAD ≥ 80), de la dislipemia (cHDL < 40, cLDL ≥ 70; triglicéridos ≥ 200) y de la macroalbuminuria (≥ 300) durante los años de evolución hasta TRS, así como la presencia de edad avanzada, sexo, larga duración de la DM y estado de tabaquismo en el momento del diagnóstico (fig. 4).

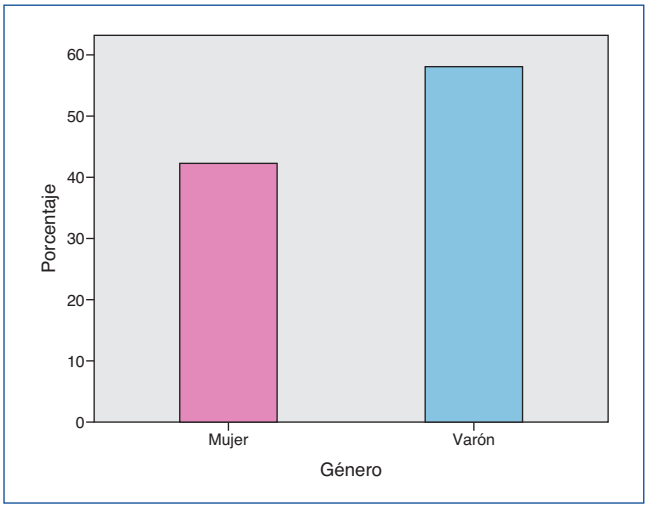


Figura 1. Distribución de la muestra por género.

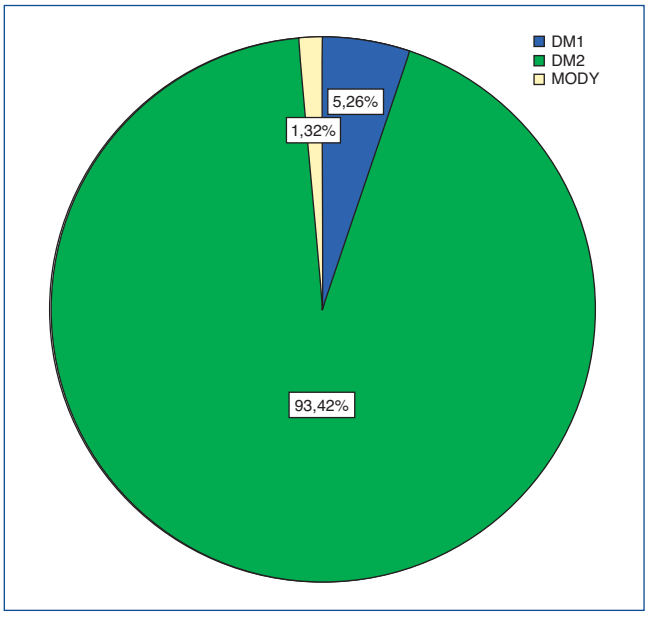


Figura 2. Distribución de la muestra por tipo de diabetes.
DM: diabetes mellitus; MODY: *maturity onset diabetes of the young.*

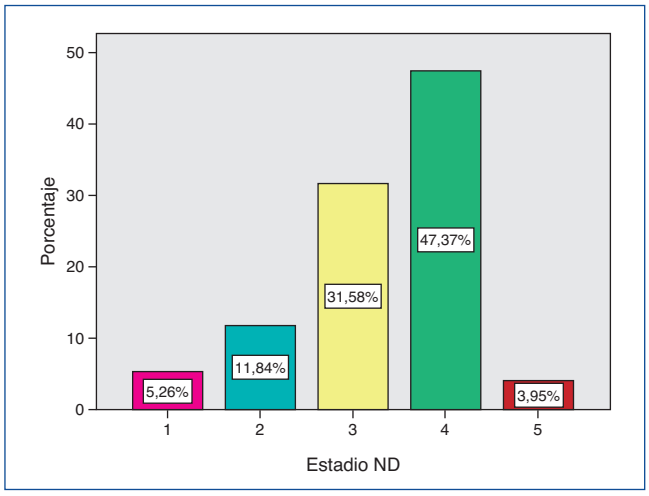


Figura 3. Distribución de la muestra por estadio de la nefropatía diabética (ND).

- Sobre la base de los resultados obtenidos en la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov para las variables continuas, se ve que la edad y las cifras de HbA1c siguen una distribución normal, mientras que la PAS, la PAD, el cHDL, el cLDL, los triglicéridos, la albuminuria y el tiempo de evolución de la diabetes no siguen una distribución normal.
- Mediante la prueba paramétrica de la t de Student para la edad y para la HbA1c se comprueba que no hay asociación entre estas variables y el progreso a ERCT, ya que la media en los que progresan en menos de 4 años y la de los que progresan posteriormente no son estadísticamente diferentes, con un nivel de significación alfa de 0,05.

Tabla 5. Factores de riesgo presentes al diagnóstico

	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 5
Varón (%)	75	66,7	54,2	55,6	66,7
Mujer (%)	25	33,3	45,8	44,4	33,3
Edad media (años)	63,50	72,33	63,75	67,25	71
DM1 (%)	0	0	4,2	8,3	0
DM2 (%)	75	100	95,8	91,7	100
DM MODY (%)	25	0	0	0	0
Tiempo de evolución (años)	14,25	12,11	15	15,31	16
HTA (%)	100	100	100	100	100
Dislipemia (%)	75	77,8	75	72,2	33,3
Fumador (%)	0	11,1	12,5	8,3	0
Exfumador (%)	50	33,3	25	27,8	66,7
Pacientes (%)	4	9	24	36	3

DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; MODY: *maturity onset diabetes of the young.*

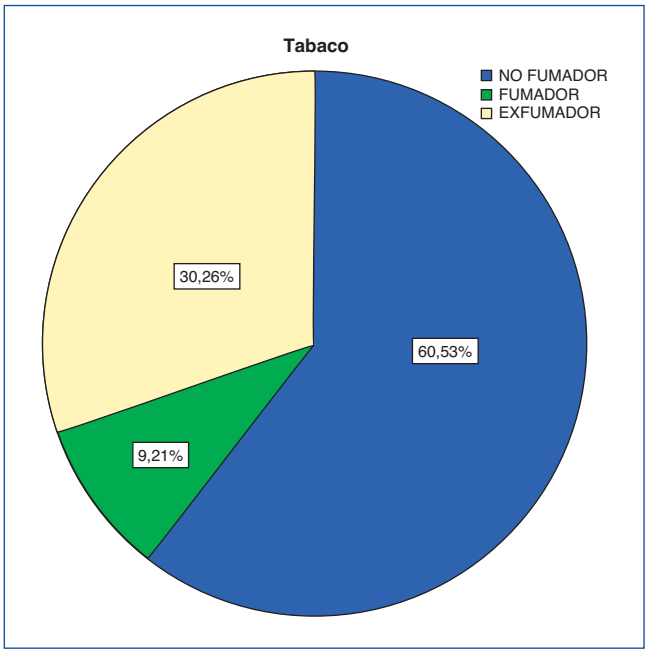


Figura 4. Distribución de la muestra por hábito tabáquico.

- Mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney para muestras independientes se comprueba cómo para la PAS, la PAD y para el cLDL sí que hay una asociación estadísticamente significativa entre dichas variables y la progresión precoz a ERCT, con un nivel de significación alfa de 0,05. En cambio, para el cHDL, los triglicéridos, la albuminuria y el tiempo de evolución de la diabetes no hay asociación estadísticamente significativa.
- Para las variables categóricas (sexo y tabaquismo) se utilizó la prueba de χ^2. Los resultados obtenidos demuestran que no existe significación estadística entre dichas variables y la aparición precoz de ERCT.

Al describir las variables que han resultado estadísticamente significativas se encontró que la media de PAS en los pacientes que progresaron a ERCT antes de los 4 años era de 152,92 mmHg, con una DE de 18,43, mientras que los que progresaron después de los 4 años era de 132,86 mmHg, con una DE de 10,67 (fig. 5).

En el caso de la PAD, los pacientes que progresaron después de 4 años a ERCT tenían una media de 70,18 mmHg, con una DE de 4,72, y los que progresaron antes de 4 años la media era de 81,99 mmHg, con una DE de 14,97 (fig. 6).

Por último, para el cLDL, la media de los pacientes que progresaron después de los 4 años era de 83,23 mg/dl, con una DE de 16,73, y para los que progresaron antes de 4 años, de 100,70 mg/dl, con una DE de 32,13 (fig. 7).

Para analizar cómo influyen las variables estadísticamente significativas en el tiempo hasta el desarrollo de ERCT, se realizó una regresión de Cox, con los siguientes resultados (fig. 8):

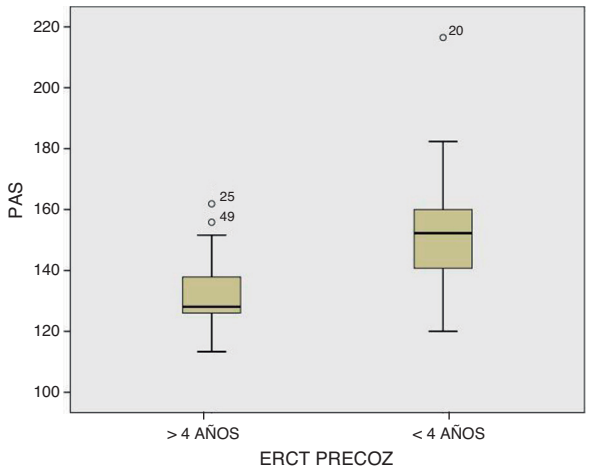


Figura 5. Diferencia de la presión arterial sistólica (PAS) en la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) precoz y tardía.

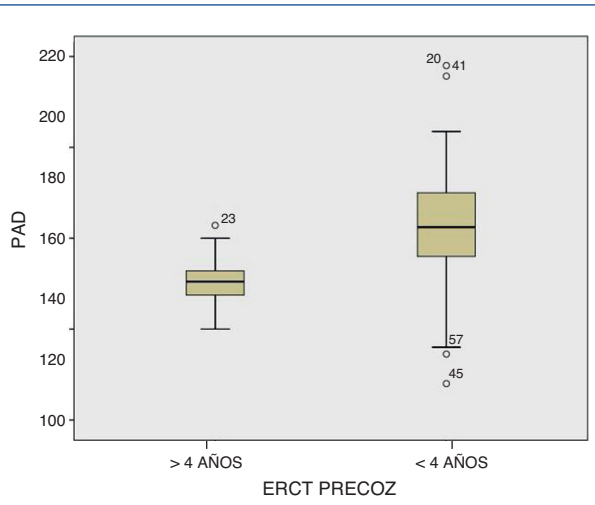


Figura 6. Diferencia de la presión arterial diastólica (PAD) en la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) precoz y tardía.

- *Hazard ratio* (HR) para la PAS: 1,021.
- HR para la PAD: 1,009.
- HR para el cLDL: 1,002.

Las variables en que existió asociación estadísticamente significativa se categorizaron según las recomendaciones de las guías actuales para comprobar el riesgo de requerir un TRS precoz (antes de 4 años):

- Los resultados demuestraron una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2 < 0,01$), con un riesgo relativo (RR) de 0,102 (0,027-0,3) para una PAS < 130 mmHg.

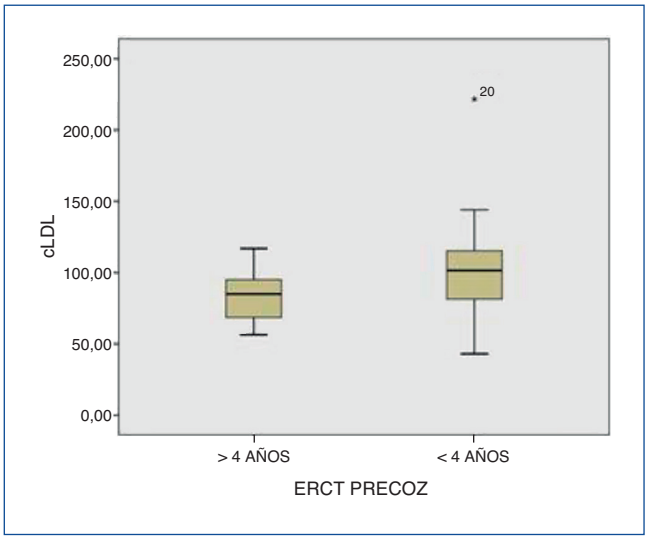


Figura 7. Diferencia del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) precoz y tardía.

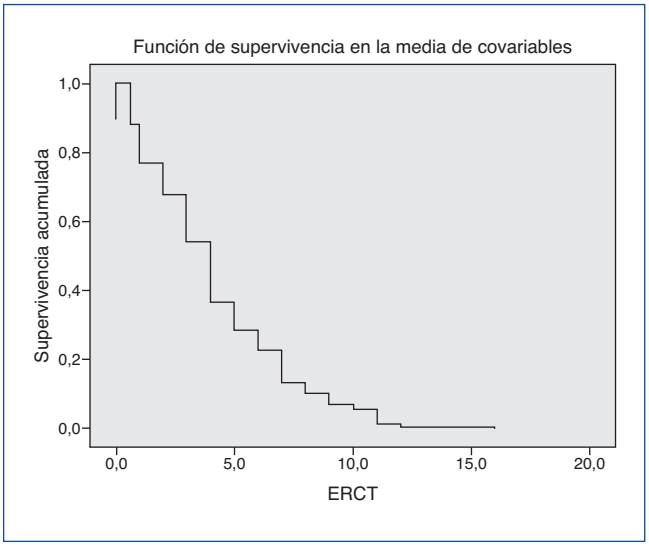


Figura 8. Regresión de Cox: predicción de tiempo hasta la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) con las variables presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL).

- En el caso de la PAD hay una asociación estadísticamente significativa (χ^2 < 0,01), con un RR de 0,234 (0,134-0,409) para una PAD < 80 mmHg.
- Por último, para las cifras de cLDL, cuando se utilizó el valor recomendado por las guías (cLDL < 70) no hubo asociación estadísticamente significativa (χ^2 = 0,084).

El análisis de supervivencia para las variables categóricas estadísticamente significativas se realizó con el estudio Kaplan-Meier, que mostró los siguientes resultados:

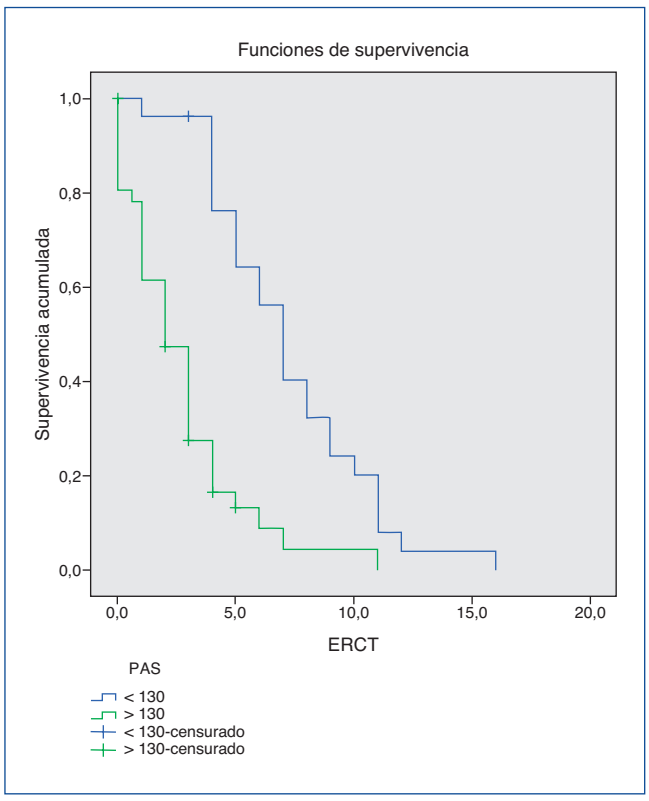


Figura 9. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier: predicción de tiempo hasta la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) para el mal o buen control de la presión arterial sistólica (PAS).

- Para PAS < 130 mmHg se obtuvo un promedio de supervivencia de 7,25 años (intervalo de confianza [IC], 5,94-8,55), mientras que una PAS ≥ 130 mmHg únicamente obtuvo 2,71 años de media (IC, 1,88-3,55) (fig. 9).
- Para la PAD, el promedio de supervivencia en los pacientes con cifras < 80 mmHg fue de 6,05 años (IC, 4,90-7,20), mientras que una PAD ≥ 80 mmHg solo alcanzó 1,8 años (IC, 1,32-2,29) (fig. 10).

Por último, en la tabla 6 se muestran los datos de cuando se analiza el RR de las variables categóricas o de las categorizadas, independientemente de su nivel de significación estadística.

DISCUSIÓN

En nuestra muestra, como ocurre en la población general, hay una mayor prevalencia de diabéticos tipo 2 diagnosticados de ND en el Servicio de Nefrología[4].

La edad de diagnóstico es ligeramente más alta de la esperada para ambos grupos, debido probablemente a los siguientes factores:

- Primera consulta en el Servicio de Nefrología en un estadio avanzado de ND.
- Población envejecida en Salamanca.

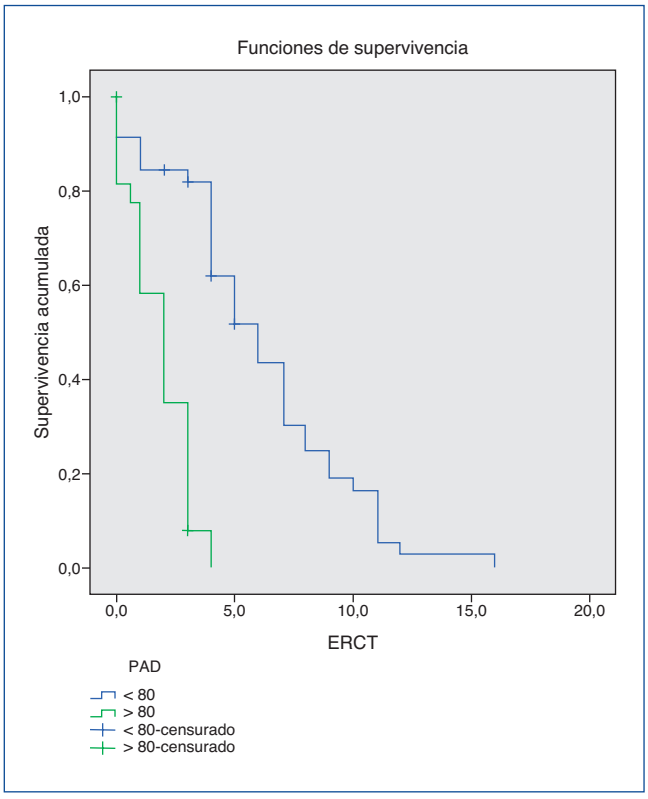


Figura 10. Análisis de supervivencia Kaplan-Meier: predicción de tiempo hasta la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) para el mal o buen control de la presión arterial diastólica (PAD).

Estos factores pueden ser también el motivo por el que el RR de progresar a ERCT en menos de 4 años esté aumentado en los pacientes con edad < 65 años.

Respecto al sexo, hay más proporción de varones en todos los estadios de ND en el momento del diagnóstico, pero en nuestra muestra no parece ser un factor de progresión como indican otros estudios[69,70], ya que el RR para desarrollar ERCT en menos de 4 años está aumentado en las mujeres.

El alto porcentaje de pacientes no fumadores en nuestra muestra frente a los fumadores y a los exfumadores hace que los resultados no sean significativos, pero arroja resultados esperanzadores a favor de la prevención primaria en Salamanca en este ámbito.

En relación con los factores modificables, los resultados de la muestra coinciden con lo previamente descrito en la bibliografía. La HTA está estrechamente relacionada con la progresión de ND a estadios avanzados. Un buen control de la PAS (< 130 mmHg) produce un RR de 0,102 y, por tanto, es un factor protector en el desarrollo de ERCT precoz. Lo mismo ocurre con la PAD, con un RR de 0,23 con cifras < 80 mmHg. Esto parece indicar que las recomendaciones establecidas por los estudios ACCORD-BP[25] y ADVANCE[26] se ajustan a nuestro estudio. Además, su implicación en el tiempo libre de ERCT es

Tabla 6. Riesgo relativo del buen control de las variables

Variable	χ^2	RR (IC del 95%)
Edad[a]	0,50	1,17 (0,70-1,80)
Sexo[b]	0,25	1,31 (0,82-2,08)
Fumador[c]	0,74	1,14 (0,47-2,70)
Exfumador[d]	0,88	0,96 (0,58-1,59)
PAS[e]	< 0,01	0,10 (0,02-0,39)
PAD[f]	< 0,01	0,23 (0,13-0,40)
HbA1c[g]	0,15	0,70 (0,43-1,15)
cHDL[h]	0,10	0,68 (0,43-1,07)
cLDL[i]	0,08	0,57 (0,18-1,17)
Triglicéridos[j]	0,49	0,82 (0,49-1,38)
Albuminuria[k]	0,55	0,85 (0,49-1,46)
Duración DM[l]	0,66	1,11 (0,69-1,77)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM: diabetes mellitus; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: intervalo de confianza; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RR: riesgo relativo.
[a]Edad menor de 65 años.
[b]Mujer.
[c]No fumador.
[d]No exfumador.
[e]PAS < 130 mmHg.
[f]PAD < 80 mmHg.
[g]HbA1c < 7%.
[h]cHDL > 40 mg/dl.
[i]cLDL < 70 mg/dl.
[j]Triglicéridos < 200 mg/dl.
[k]Albuminuria < 300 mg/día.
[l]Duración < 10 años.

alta, y llega a triplicar la supervivencia en comparación al mal control de la PA.

El buen control glucémico, de la dislipemia y de la albuminuria también son factores protectores, con RR < 1 en todos los casos, aunque solo son estadísticamente significativas las cifras de cLDL. Esto se puede deber a un tamaño muestral insuficiente para analizar estas variables.

Por último, hay que resaltar que, al categorizar la variable cLDL según las cifras recomendadas por las guías, los resultados dejan de ser estadísticamente significativos, por lo que es posible que dichas recomendaciones no se ajusten a nuestra muestra[2].

CONCLUSIONES

La ND es una de las complicaciones más frecuentes de la DM y es la causa más frecuente de ERC y su progresión a estadios finales con necesidad de TRS.

El aumento de la incidencia de esta enfermedad hace que la necesidad de diálisis, a la espera de un posible trasplante renal, siga aumentando en nuestro medio. Estos tratamientos no solo implican una importante limitación en la calidad de vida de los pacientes, sino también un elevado coste económico. Por tanto, la evaluación de los factores que determinan un riesgo incrementado de evolución a estadios finales de la nefropatía es esencial.

En la bibliografía se puede observar cómo el buen control de los factores de riesgo modificables ralentiza la evolución de la enfermedad, especialmente un buen control glucémico, de la PA y de la DL.

Nuestro estudio muestra resultados similares de forma estadísticamente significativa para las cifras de cLDL y especialmente para la PA, tanto sistólica como diastólica, cuya implicación en el tiempo libre de ERCT desde que se diagnostica la ND es elevada, e incluso llega a triplicar la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con un buen control de la PA frente aquellos con cifras elevadas de PA.

El buen control del resto de factores modificables está asociado a un menor riesgo de evolución a ERCT en los primeros 4 años de enfermedad, aunque probablemente con un tamaño muestral mayor se encontrarían resultados estadísticamente significativos.

Por último, cabe destacar que, al ser la ND una enfermedad tan frecuente en la población, es fundamental que el conocimiento sobre ella se traslade desde los especialistas en nefrología a otros médicos, en especial a los profesionales de atención primaria, ya que son los más indicados para realizar la prevención primaria de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sharma D, Bhattacharya P, Kalia K, Tiwari V. Diabetic nephropathy: New insights into established therapeutic paradigms and novel molecular targets. Diabetes Res ClinPract. 2017;128:91-108.
2. Rocco MV, Berns JS. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012;60:850-86.
3. Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Diabetic nephropathy: Time to withhold development and progression - A review. J Adv Res. 2017;8:363-73.
4. Tamayo T, Rosenbauer J, Wild SH, Spijkerman AMW, Baan C, Forouhi NG, et al. Diabetes in Europe: An update. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103:206-17.
5. Tang SC, Chan GC, Lai KN. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. F1000Res. 2016;5:1044.
6. Haneda M, Utsunomiya K, Koya D, Babazono T, Moriya T, Makino H, et al. A new Classification of Diabetic Nephropathy 2014: A report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy. J Diabetes Investig. 2015;6:242-6.
7. Tziomalos K, Athyros VG. Diabetic nephropathy: New risk factors and improvements in diagnosis. Rev Diabet Stud. 2015;12:110-8.
8. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. Am J KidneyDis. 2018;71:884-95.
9. Macía Heras M, Macía Jerez M, Coronel F. Nefropatía diabética: fisiopatología y curso clínico. Nefrologia. 2001;21Suppl 3:24-31.
10. Reichard P, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Sobocinsky-Olsson B, Rosenqvist U. The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS): 18 Months' Results. Acta Med Scand. 1988;224:115-22.
11. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al.The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977-86.
12. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(2): CD009122.
13. Echouffo-Tcheugui JB, Narayan KM, Weisman D, Golden SH, Jaar BG. Association between prediabetes and risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta- analysis. Diabet Med. 2016;33:1615-24.
14. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2000;23 Suppl 2:B21-9.
15. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000;321:405-12.
16. De Boer IH, Gao X, Cleary PA, Bebu I, Lachin JM, Molitch ME, et al. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: The DCCT/EDIC study. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:1969-77.
17. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. Arch Intern Med. 2012;172:761-9.
18. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2545-59.
19. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358:2560-72.
20. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. Long-term benefits of intensive glucose Control for prevent-

ing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. Diabetes Care. 2016;39:694-700.
21. Macisaac RJ, Ekinci EI, Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2014;63(2 suppl2):S39-62.
22. Dasgupta I, Banerjee D, Chowdhury TA, De P, Wahba M, Bain S, et al. Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) and Renal Association clinical guidelines: Hypertension management and renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with diabetes, nephropathy and/or chronic kidney disease. Br J Diabetes. 2017;17:160-4.
23. Marín R, Álvarez-Navascués R, Fernández-Vega F. Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona en hipertensión arterial, diabetes y nefropatía. Rev Española Cardiol Supl. 2008;8:30E-8E.
24. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2016;387:435-43.
25. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC, Grimm RH, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010;362:1575-85.
26. Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol. 2009;20:1813-21.
27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The Effect of Angiotensin-Converting- Enzyme Inhibition on Diabetic Nephropathy. N Engl J Med. 1993;329:1456-62.
28. Hebert LA, Bain RP, Verme D, Cattran D, Whittier FC, Tolchin N, et al. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes. Kidney Int. 1994;46:1688-93.
29. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2001;345:861-9.
30. Hunsicker LG, Atkins RC, Lewis JB, Braden G, Champion de Crespigny PJ, DeFerrari G, et al. Impact of irbesartan, blood pressure control, and proteinuria on renal outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. Kidney Int Suppl. 2004;66:S99-101
31. Watts GF, Powrie JK, O'Brien SF, Shaw KM. Apolipoprotein B independently predicts progression of very-low-level albuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus. Metabolism. 1996;45: 1101-7.
32. Lin J, Hu FB, Rimm EB, Rifai N, Curhan GC. The association of serum lipids and inflammatory biomarkers with renal function in men with type II diabetes mellitus. Kidney Int. 2006;69:336-42.
33. Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu LL, Lindley A, et al. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 26. Kidney Int. 2004;66:1173-9.
34. Colhoun HM, Lee ET, Bennett PH, Lu M, Keen H, Wang SL, et al. Risk factors for renalfailure: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia.2001;44:S46-53.
35. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HAW, Livingstone SJ, et al. Effects of Atorvastatin on Kidney Outcomes and Cardiovascular Disease in Patients With Diabetes: An Analysis From the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). Am J Kidney Dis. 2009;54:810-9.
36. Shepherd J, Kastelein JJP, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, et al. Intensive Lipid Lowering With Atorvastatin in Patients With Coronary Heart Disease and Chronic Kidney Disease. The TNT (Treating to New Targets) Study. J Am Coll Cardiol. 2008;51:1448-54.
37. Haynes R, Lewis D, Emberson J, Reith C, Agodoa L, Cass A, et al. Effects of Lowering LDL Cholesterol on Progression of Kidney Disease. J Am SocNephrol. 2014;25:1825-33.
38. De Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJL, Molitoris BA, et al. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:181-90.
39. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2005;353:238-48.
40. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. 2009;360:1395-407.
41. Ansquer JC, Foucher C, Rattier S, Taskinen MR, Steiner G. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: Results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). Am J Kidney Dis. 2005;45:485-93.
42. Davis TME, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. Diabetologia. 2011;54:280-90.
43. Chuahirun T, Wesson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. Am J Kidney Dis. 2002;39:376-82.
44. Orth SR, Hallan SI. Smoking: A Risk Factor for Progression of Chronic Kidney Disease and for Cardiovascular Morbidity and Mortality in Renal Patients Absence of Evidence or Evidence of Absence? Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:226-36.
45. Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Tolonen N, et al. Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. Acta Diabetol. 2016;53:525-33.
46. Xia J, Wang L, Ma Z, Zhoung L, Wang Y, Gao Y, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Nephrol Dial Transpl. 2017;32:475-87.
47. Jiang N, Huang F, Zhang X. Smoking and the risk of diabetic nephropathy in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. Oncotarget. 2017;8:93209-18.
48. Molitch ME, Steffes M, Sun W, Rutledge B, Cleary P, De Boer IH, et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. Diabetes Care. 2010;33:1536-43.
49. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2003;348:2285-93.
50. KramerHJ, NguyenQD, Curhan G, Hsu C-Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2003;289:3273-7.
51. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: The hypertension detection and follow-up program. Am J Kidney Dis. 2005;46:587-94.

52. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. Am J Kidney Dis. 2005;46:871-80.
53. Ejerblad E. Obesity and Risk for Chronic Renal Failure. J Am Soc Nephrol. 2006;17:1695-702.
54. Foster MC, Hwang S-J, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, et al. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. Am J Kidney Dis. 2008;52:39-48.
55. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, Endoh K, Ohtsuka M, Koide N, et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. Int J Obes. 2005;29:1115-20.
56. Patil MR, Mishra A, Jain N, Gutch M, Tewari R. Weight loss for reduction of proteinuria in diabetic nephropathy: Comparison with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. Indian J Nephrol. 2013;23:108-13.
57. Heneghan HM, Cetin D, Navaneethan SD, Orzech N, Brethauer SA, Schauer PR. Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. Surg Obes Relat Dis. 2013;9:7-14.
58. Rivero A, Mora C, Muros M, García J, Herrera H, Navarro-González JF. Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy. Clin Sci (Lond). 2009;116:479-92.
59. Galkina E, Ley K. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2006;17:368-77.
60. Nguyen D, Ping F, Mu W, Hill P, Atkins RC, Chadban SJ. Macrophage accumulation in human progressive diabetic nephropathy. Nephrology. 2006;11:226-31.
61. Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, Walker WH, Skupien J, Rosetti F, et al. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. J Am Soc Nephrol. 2012;23:516-24.
62. Niewczas MA, Gohda T, Skupien J, Smiles AM, Walker WH, Rosetti F, et al. Circulating TNF Receptors 1 and 2 Predict ESRD in Type 2 Diabetes. J Am Soc Nephrol. 2012;23:507-15.
63. Mima A. Inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy: New insights on its inhibition as new therapeutic targets. J Diabetes Res. 2013;2013:248563.
64. Gao L, Mann GE. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes: A double-edged sword in redox signalling. Cardiovasc Res. 2009;82:9-20.
65. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. Cardiovasc Ther. 2012;30:49-59.
66. Bursell SE, Clermont AC, Aiello LP, Aiello LM, Schlossman DK, Feener EP, et al. High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care. 1999;22:1245-51.
67. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM, et al. Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: Results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). Am J Kidney Dis. 2004;44:792-8.
68. Viswanathan V, Tilak P, Kumpatla S. Risk factors associated with the development of overt nephropathy in type 2 diabetes patients: a 12 years observational study. Indian J Med Res. 2012;136:46-53.
69. De Boer IH, Rue TC, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: An analysis of the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications cohort. Arch Intern Med. 2011;171:412-20.
70. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Negri C, Stoico V, et al. Predictors of estimated GFR decline in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. Clin J Am SocNephrol. 2012;7:401-8.
71. Dreyer G, Hull S, Mathur R, Chesser A, Yaqoob MM. Progression of chronic kidney disease in a multi-ethnic community cohort of patients with diabetes mellitus. Diabet Med. 2013;30:956-63.
72. Lanting LC, Joung IMA, Mackenbach JP, Lamberts SWJ, Bootsma AH. Ethnic differences in mortality, end-stage complications, and quality of care among diabetic patients: A review. Diabetes Care. 2005;28:2280-8.
73. Fogarty DG, Rich SS, Hanna L, Warram JH, Krolewski AS. Urinary albumin excretion in families with type 2 diabetes is heritable and genetically correlated to blood pressure. Kidney Int. 2000;57:250-7.
74. Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, Kobes S, Bennett PH, Knowler WC. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group. Diabetes. 1998;47:821-30.
75. Tang Z-H, Zeng F, Zhang X-Z. Human genetics of diabetic nephropathy. Ren Fail. 2015;37:363-71.
76. Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. Nat Rev Genet. 2007;8:657-62.
77. Pezzolesi MG, Poznik GD, Mychaleckyj JC, Paterson AD, Barati MT, Klein JB, et al. Genome-wide association scan for diabetic nephropathy susceptibility genes in type 1 diabetes. Diabetes. 2009;58:1403-10.
78. Achilli A, Olivieri A, Pala M, Kashani BH, Carossa V, Perego UA, et al. Mitochondrial DNA backgrounds might modulate diabetes complications rather than T2DM as a whole. PLoS One. 2011;6:e21029.
79. Sharma D, Bhattacharya P, Kalia K, Tiwari V. Diabetic nephropathy: New insights into established therapeutic paradigms and novel molecular targets. Diabetes Res Clin Pract. 2017;128:91-108.
80. Inassi J, Vijayalakshmy R. Role of duration of diabetes in the development of nephropathy in type 2 diabetic patients. Natl J Med Res. 2013;3:8-11.
81. Rodríguez-Poncelas A, Mundet-Tudurí X, Miravet-Jiménez S, Casellas A, Barrot-de la Puente JF, Franch-Nadal J, et al. Chronic Kidney Disease and Diabetic Retinopathy in Patients with Type 2 Diabetes. PLoS One. 2016;11:e149448.