

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT





■ REVISIONES MONOGRÁFICAS

- Biomarcadores en enfermedad renal diabética: 10 respuestas que un nefrólogo debe conocer
- Efecto de las soluciones biocompatibles sobre la membrana peritoneal.
 ¿Qué aporta la biopsia peritoneal?

ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- Guías NICE 2019 sobre tratamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo. La visión del nefrólogo
 - RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

CASOS CLÍNICOS

- A patient with 2 presentations of membranoproliferative glomerulonephritis by HCV and Leishmania infestation
- Teriparatida en paciente trasplantada de riñón y páncreas con alto riesgo de fractura evaluada con tomografía periférica ósea de alta resolución: caso clínico
 - Glomerulonefritis como diagnóstico diferencial de fracaso renal agudo asociado con neumonía neumocócica
 - Intracellular agents Coxiella burnetii and parvovirus B19 as triggers for DRESS syndrome in a peritoneal dialysis patient
 - Propylthiouracil induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A case report and review of the literature

CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

 Varón de 61 años remitido desde Atención Primaria por deterioro de función renal y síndrome poliadenopático

■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- Amiloidosis secundaria. Posible papel de la obesidad y los estados inflamatorios
- Enfermedad renal glomeruloquística como hallazgo en la biopsia renal preimplante

■ EI RETO ELECTROLÍTICO/ÁCIDO-BÁSICO

• Síndrome pierde sal cerebral

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

• Free Open Access Medical Education (FOAMED)

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



nefroPlus 2020 - Volumen 12 - Número 1

www.senefro.org



Avda. Josep Tarradellas, 20-30, 1ª planta 08029 Barcelona (España)

P.º de la Castellana, 163, 3ª planta 28046 Madrid (España)

ISSN: 2014-1637

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

Beatriz Fernández Fernández Servicio de Nefrología. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España

Director del Grupo Editorial Nefrología:

Juan Mariano Rodríguez Portillo Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Madrid. España

© 2020 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.



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 I.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:





19:31 4



REVISIONES MONOGRÁFICAS

- Biomarcadores en enfermedad renal diabética: 10 respuestas que un nefrólogo debe conocer Beatriz Fernández-Fernández, Alberto Ortiz
- Efecto de las soluciones biocompatibles sobre la membrana peritoneal. ¿Qué aporta la biopsia peritoneal?

 Gloria del Peso, José Antonio Jiménez-Heffernan, María Auxiliadora Bajo, Marta Ossorio, Lina León, Yanieli Hernández, Rafael Selgas

ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

• Guías NICE 2019 sobre tratamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo. La visión del nefrólogo María Patrocinio Rodríguez Benítez

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- ¿El efecto cardio- y nefroprotector de la canagliflocina beneficia exclusivamente a población en prevención secundaria (PS) o se extiende también a pacientes en prevención primaria (PP)?
 - Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompoint S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJL, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: Results from the randomized CREDENCE trial. Circulation. 2019;140:739-50.
 - Análisis crítico: María Marques Vidas, Paula López Sánchez, Alba Maroto Aramendi, José Portolés-Pérez
- ¿El control intensivo de la presión arterial aporta beneficios en mortalidad y eventos cardiovasculares frente a un control estándar en pacientes con enfermedad renal crónica?
 - Aggarwal R, Petrie B, Bala W, Chiu N. Mortality outcomes with intensive blood pressure targets in chronic kidney disease. A pooled individual patient data analysis from randomized trials. Hypertension. 2019:73:1275-82.
 - Análisis crítico: Verónica Escudero Quesada, Cristina Castro Alonso, Jonay Pantoja Pérez
- ¿El tratamiento con rituximab demuestra la ausencia de inferioridad respecto al tratamiento con ciclosporina para lograr la remisión parcial o completa de la proteinuria en pacientes con nefropatía membranosa primaria?
 - Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N; MENTOR Investigators. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. N Engl J Med. 2019;381:36-46.

 Análisis crítico: Jorge E. Rojas-Rivera
- ¿Mejora el veverimer el estado de bienestar de los pacientes con enfermedad renal crónica mediante la mejora del bicarbonato sérico en la acidosis metabólica? ¿Disminuye el progresivo deterioro de la función renal?
 - Wesson DE, Mathur V, Tangri N, Stasiv Y, Parsell D, Li E, et al. Long-term safety and efficacy of veverimer in patients with metabolic acidosis in chronic kidney disease: A multicentre, randomised, blinded, placebo-controlled, 40-week extension. Lancet. 2019;394:396-406.
 - Análisis crítico: Luis M. Ortega, Khaled Nashar

• ¿Es efectivo y seguro el uso de patiromer para el control de la hiperpotasemia en pacientes con hipertensión resistente y enfermedad renal crónica en tratamiento con espironolactona (ensayo AMBER)?

Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394:1540-50.

Análisis crítico: Melissa Cintra, Laura Medina, Roberto Alcázar

• ¿La microangiopatía trombótica en la hipertensión maligna se asocia con mutaciones genéticas del complemento?

Cavero T, Arjona E, Soto K, Caravaca-Fontán F, Rabasco C, Bravo L, et al.; on behalf of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int. 2019;96:995-1004.

Análisis crítico: Marian Goicoechea, Úrsula Verdalles, Ana Pérez de José

¿Mejora el denosumab la microarquitectura ósea en el primer año del trasplante?

Bonani M, Frey D, Graf N, Wüthrich RP. Effect of denosumab on trabecular bone score in *de novo* kidney transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:1773-80.

Análisis crítico: Constanza M. Trujillo-Gargano, Cristian Acosta-Sörensen, Armando Torres-Ramírez

• ¿Mejoran los catéteres rectos los resultados en diálisis peritoneal?

Chow KM, Wong SSM, Ng JKC, Cheng YL, Leung CB, Pang WF, et al. Straight versus coiled peritoneal dialysis catheters: A randomized controlled trial. Am J Kidney Dis. 2020;75:39-44.

Análisis crítico: Aránzazu Sastre, Carmen Barnes, Mario Prieto

• ¿Disminuye el tiempo de hemostasia el uso de un apósito de alginato cálcico tras la realización de una angioplastia transluminal percutánea (ATP) en una fístula arteriovenosa?

Matsubara M, Banshodani M, Takahashi A, Kawai Y, Saiki T, Yamashita M, et al. Vascular access management after percutaneous transluminal angioplasty using a calcium alginate sheet: A randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:1592-6.

Análisis crítico: Milagros Fernández Lucas

• ¿Influye la casa comercial proveedora de los materiales en la supervivencia de la técnica de diálisis peritoneal?

Boudville N, Ullah S, Clayton P, Sud K, Borlace M, Badve SV, et al. Differences in peritoneal dialysis technique survival between patients treated with peritoneal dialysis systems from different companies. Nephrol Dial Transplant. 2019:34:1035-44.

Análisis crítico: J. Emilio Sánchez Álvarez

• ¿Es el uso intravenoso del agonista selectivo de los receptores opioides kappa difelicefalina (CR845) un tratamiento seguro y eficaz para el prurito moderado-intenso de los pacientes en hemodiálisis?

Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F, for the KALM-1 Trial Investigators. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. N Engl J Med. 2020;382:222-32.

Análisis crítico: Vladimir Petkov Stoyanov, Juan Antonio Martín Navarro

CASOS CLÍNICOS

• A patient with 2 presentations of membranoproliferative glomerulonephritis by HCV and Leishmania infestation

Fabrizzio Humberto Poma Saavedra, Sergio Bea Granell, Luis Carlos López Romero, Paula Aledón Viñes, Maria Peris Fernández, July Vanesa Osma Capera, Ruxandra Boteanu, Pablo González-Calero Borrás, Andrea Sofía Álvarez Muñoz, Julio Hernández Jaras

 Teriparatida en paciente trasplantada de riñón y páncreas con alto riesgo de fractura evaluada con tomografía periférica ósea de alta resolución: caso clínico

Luis Roberto León

Glomerulonefritis como diagnóstico diferencial de fracaso renal agudo asociado con neumonía neumocócica

Marta Mateos Llosa, Daniel Pérez Martínez, Enriqueta Andreu Soler, Amparo del Rey Carrión, Mario Royo-Villanova Reparaz, Alba Moreno Flórez

• Intracellular agents *Coxiella burnetii* and parvovirus B19 as triggers for DRESS syndrome in a peritoneal dialysis patient

Diana Cascais de Sá, Rita Leal, Andreia Borges, Helena Sá, Lídia Santos, Inês Coutinho, Maria Manuel Brites, Lucília Araújo, Rui Alves

• Propylthiouracil induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A case report and review of the literature

Luísa Pereira, Ana Cabrita, Anabela Guedes, Teresa Jerónimo, André Fragoso, Sandra Sampaio, Pedro Leão Neves

CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

Varón de 61 años remitido desde Atención Primaria por deterioro de función renal y síndrome poliadenopático

Yussel González Galván, Marcelo Quisberth Barrera, Miguel Perdiguero Gil, Francisco Javier Pérez Contreras, María Planelles Asensio, Miguel Trigueros Mateos, Mariano Andrés Collado

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

Amiloidosis secundaria. Posible papel de la obesidad y los estados inflamatorios Manuela Moreno-Ramírez, María Teresa Mora Mora, Mery Jazmín de los Santos Beriguete

• Enfermedad renal glomeruloquística como hallazgo en la biopsia renal preimplante

Manuela Moreno-Ramírez, Florentino Villanego, Alejandro Caro Romero, Juan Manuel Cazorla, Luis Alberto Vigara, Javier Naranjo, Ana García, José Pérez Requena, José María Báez, Auxiliadora Mazuecos

EL RETO ELECTROLÍTICO/ÁCIDO-BÁSICO

99 • Síndrome pierde sal cerebral

Luis Alberto Sánchez Cámara, Alberto Tejedor, Daniel Barraca, Patrocinio Rodríguez Benítez, Rosa Melero, Marian Goicoechea

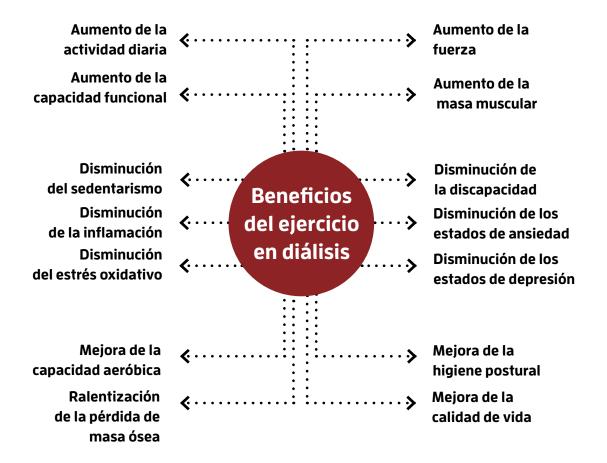
RECURSOS WEB DESTACADOS

104 • Free Open Access Medical Education (FOAMED)

Marco Montomoli



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



Colaboran:















INSTITUCIÓN SIN ÁNIMO DE LUCRO QUE TRABAJA PARA MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA Y DE FUTURO DEL PACIENTE RENAL

ASISTENCIA MÉDICA

28003 Madrid

Tel. 914 487 100

www.fundacionrenal.com

CENTRO ESPECIAL DE

EMPLEO (LAVANDERÍA)

Nicolás Copérnico, 2

28946. Fuenlabrada

Telf.: 913 693 328

17 Centros de diálisis 25 Especialistas en nefrología 253 Personal de enfermería y auxiliares



GRUPO DE APOYO AL PACIENTE

3 Especialistas en psicología 4 Trabajadores sociales 3 Educadores deportivos 1 Nutricionista



INVESTIGACIÓN NEFROLÓGICA

Premios de investigación Cátedra de investigación Financiación de proyectos



Centros de Diálisis de la Fundación Renal

COMUNIDAD DĘ CASTILLA Y LEÓN

OFICINAS CENTRALES c/José Abascal 42,IºIzq c/ Dr Velasco

c/ Dr. Velasco, 27 40003 Segovia Tel. 92l 460 0l2

EL CASTAÑAR

c/ Arco del Monte, 3 37700 Béjar (Salamanca)

Tel. 923 408 064

LAS ENCINAS

c/ Escuelas, 4-6 37500 Ciudad Rodrigo (Salamanca) Tel. 923 498 046

LOS PINOS

c/ Angustias, 37 47400 Medina del Campo (Valladolid) Tel. 983 8II 750

COMUNIDAD DE GALICIA

OS CARBALLOS I

Avda. de Ramón Nieto, I26 Bajo Interior 36205 Vigo (Pontevedra) Tel. 986 265 7I2

OS CARBALLOS II

Avda. Galicia, 14 36400 Porriño (Pontevedra) Tel. 986 090 008

SANTA MARÍA

c/ Ramón Puga, 56 32005 Orense Tel. 988 240 808

BARCO DE VALDEORRAS

c/ Conde de Fenosa, 50 32300 Barco de Valdeorras (Orense) Tel. 988 339 065

OS SALGUEIROS

Carretera de Laza, s/n 32600 Verín (Orense) Tel. 988 599 047

COMUNIDAD DE MADRID

FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ

Avda. Reyes Católicos, Unidad de Diálisis. 3ª Plta. 28040 Madrid Tel. 915 449 086

HPTAL. DE VILLALBA

Ctra. Alpedrete a Moralzarzal, Km 4I 28400 Collado Villalba (Madrid)

Tel. 910 90 81 02

HPTAL. INFANTA ELENA

Avda. Reyes Católicos, 2I Dpto. 27. 28340 Valdemoro (Madrid) Tel: 918 762 571

HPTAL. REY JUAN CARLOS

c/ Gladiolo, s/n 28933 Móstoles (Madrid) Tel : 916 171 617

LOS LAUROS

c/ Joaquín Turina, 2 Bis 28222 Majadahonda (Madrid) Tel. 916 028 888

LOS LLANOS I

c/ Río Segura, 5 28935 Móstoles (Madrid) Tel. 916 474 477

LOS LLANOS II GETAFE

C/ Alcalde Ángel Arroyo, 8 28904 Getafe (Madrid) Tel: 919 55 16 70

SANTA ENGRACIA

Ronda de Segovia, 40 28005 Madrid Tel. 915 329 732

www.fundacionrenal.com www.facebook/friat.es

Biomarcadores en enfermedad renal diabética: 10 respuestas que un nefrólogo debe conocer

Beatriz Fernández-Fernández, Alberto Ortiz

IIS-Fundación Jiménez Díaz. Departamento de Medicina. Escuela de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid Red de Investigación Renal (REDINREN). Instituto Carlos III-FEDER. Madrid

NefroPlus 2020;12(1):1-7

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La enfermedad renal diabética (ERD) continúa siendo una de las primeras causas de muerte y de necesidad de diálisis en la población mundial. A pesar de ello, los procedimientos de diagnóstico son poco específicos y en ocasiones obsoletos, y no representan el global de la población diabética y sus particularidades. En los últimos años ha surgido la necesidad de hallar nuevos marcadores más específicos y sensibles para diagnosticar y predecir la evolución de la ERD, inicialmente con el uso de biomarcadores simples y posteriormente mediante paneles de biomarcadores o determinación genética. El desarrollo de la biología de sistemas, con análisis de marcadores proteómicos y metabolómicos en orina, ha sido crucial para el desarrollo de ensayos clínicos. Recientemente, el primer ensayo clínico europeo realizado con un marcador proteómico ha demostrado la asociación entre el clasificador de proteómica urinaria CKD273 y el incremento en la progresión a microalbuminuria, lo que abre la puerta a la incorporación de la biología de sistemas a la nueva definición de la enfermedad renal crónica en el diagnóstico precoz y tratamiento dirigido de la enfermedad renal.

Palabras clave: Biomarcadores. Enfermedad renal diabética. Proteómica. Biología de sistemas.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es una de las causas de muerte que más ha aumentado en la población mundial según el estudio Global Burden of Disease. Es una de las enfermedades con peor rendimiento en términos de años de vida perdidos entre los años 2007 y 2017, y además, probablemente, se convertirá en la segunda causa más frecuente de muerte, tras la enfermedad de Alzheimer, en España antes de fin de siglo¹. A pesar de estas cifras alarmantes, continuamos manteniendo biomarcadores de diagnóstico y pronóstico antiguos que no representan la diversidad de la población con enfermedad renal diabética (ERD) crónica.

En esta revisión pretendemos que el nefrólogo clínico se familiarice con los nuevos biomarcadores que están apareciendo en el contexto de la ERD, así como con la biología de sistemas y su posible uso para diagnosticar y tratar la enfermedad mediante

Correspondencia: Beatriz Fernández-Fernández

Fundación Jiménez Díaz. Avenida de los Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid bfernandez@fjd.es

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

la formulación y resolución de 10 preguntas relacionadas con los biomarcadores en ERD.

- 1. ¿Cómo definimos la enfermedad renal crónica?
- 2. ¿Por qué surge la necesidad de encontrar nuevos biomarcadores? ¿Existe un «punto ciego» en la enfermedad renal crónica?
- 3. ¿Qué es un biomarcador? ¿Qué biomarcadores han aparecido en los últimos años para la ERD?
- 4. ¿Qué es la biología de sistemas? ¿Para qué se utiliza?
- 5. ¿Qué es la metabolómica?
- 6. ¿Qué es la proteómica?
- 7. ¿Se utilizan biomarcadores proteómicos en la práctica clínica?
- 8. ¿Qué es el marcador CKD273?
- 9. ¿Se han realizado ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con biomarcadores?
- 10. ¿Cuál es el futuro de los biomarcadores?

¿CÓMO DEFINIMOS LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA?

Para comenzar esta revisión, el primer paso para poner en contexto los nuevos biomarcadores es aclarar el concepto de enfermedad renal crónica (ERC).

Como lo define el consenso internacional descrito en las guías KDIGO 2012, la ERC engloba el conjunto de anomalías de la estructura o la función renal, presentes durante más de 3 meses,

imagen, o historia de trasplante renal³.

y conlleva implicaciones para la salud². Los criterios que definen esta anormalidad incluyen el descenso del filtrado glomerular estimado (FGe < 60 ml/min/1,73 m²), albuminuria patológica (≥ 30 mg/24 h; proporción de albúmina y creatinina en la orina [UACR, *urine albumin-to-creatinine ratio*] ≥ 30 mg/g), anoma-

lías del sedimento urinario o alteraciones iónicas, tubulares, histológicas o detectadas por técnicas de diagnóstico por la

Estos límites, tanto en albuminuria como en el FGe, proceden del riesgo de desarrollar progresión de enfermedad renal crónica y muerte prematura de causa cardiovascular o de cualquier causa². La albuminuria patológica es, por tanto, el factor determinante de la evolución hacia la enfermedad renal avanzada y el aumento progresivo de UACR se asocia con un aumento exponencial de la mortalidad, sobre todo de la mortalidad cardiovascular, que cuando UACR > 300 mg/g y FGe < 30 ml/min/1,73 m² es 5 veces superior a la mortalidad en individuos sanos².

Aun cuando el FGe es normal, se diagnostica ERC cuando existen anomalías en cualquiera de los parámetros descritos anteriormente (sedimento urinario, alteraciones histológicas o albuminuria). De hecho, se puede diagnosticar ERC en pacientes con FGe normal y sin albuminuria patológica siempre que existan alteraciones tubulares, genéticas, de imagen (p. ej., la enfermedad poliquística autosómica dominante) o histológicas (p. ej., la enfermedad de Fabry, producida por depósito de glucolípidos en el podocito y la célula endotelial renal)³. Por tanto, aunque los consensos sobre ERC actuales indican la derivación de pacientes a atención especializada en nefrología con UACR > 300 mg/g o FGe < 30 ml/min/1,73 m², puede existir, en ocasiones, lesión orgánica avanzada antes de llegar a este punto y sería necesario diagnosticar y tratar con anterioridad a aquellos pacientes que puedan ser candidatos a tratamientos óptimos que retrasen la evolución de la enfermedad renal⁴.

Respecto a la ERD, según los datos del registro USRDS en el año 2018, el 53% de pacientes con ERC eran diabéticos. Es más, el 35% de los pacientes que mueren por ERC anualmente, según el Global Burden of Disease, y más del 25% de los pacientes que inician tratamiento renal sustitutivo en España están diagnosticados de ERD⁵.

¿POR QUÉ SURGE LA NECESIDAD DE ENCONTRAR NUEVOS BIOMARCADORES? ¿EXISTE UN «PUNTO CIEGO» EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA?

En los últimos años, la aparición de nuevos tratamientos, como inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) o agonistas de receptores de GLP1 (arGLP1), ha propiciado un cambio en el paradigma de la ERD, ya que ofrecen múltiples beneficios tanto respecto a la progresión de la ERC y muerte cardiovascular y global como de mejora del control glucémico, de la diabetes e, incluso, de la presión arterial y el peso^{6,7}. A pesar de esto, aún se observa un porcentaje de pacientes que progresan hasta la enfermedad renal terminal, con una probabilidad acumulada de progresión a enfermedad renal crónica avanzada (ERCA), que, en el caso del ensayo clínico CREDENCE con canagliflocina asociada con tra-

tamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina, es de alrededor del 15%. Esto plantea la necesidad de métodos diagnósticos más potentes, que nos permitan diagnosticar (y tratar) la ERD antes de que la albuminuria sea patológica y que el FGe descienda^{8,9}.

Consideremos, pues, que existe un «punto ciego» en la ERC, en el cual inicialmente el nefrólogo no tiene posibilidad de evaluar la lesión renal, aunque esta ya se está produciendo, ya que todavía no se han alcanzado los dinteles diagnósticos de albuminuria (el punto de corte de 30 mg/g es 6 veces más alto que los valores de albuminuria fisiológica en personas sanas) o FGe (el valor de 60 ml/min/1,73 m² implica que se ha perdido más de la mitad de la masa renal funcionante). La prueba de este concepto se encuentra en la poliquistosis autosómica dominante (PKD) en la que se diagnostica ERC mediante diagnóstico genético o de imagen décadas antes de que se cumplan criterios diagnósticos de FGe o UACR. Esto permite iniciar el tratamiento precoz sobre los quistes, retrasar el aumento del volumen de estos y conservar la función renal desde antes de que descienda el FGe10. Así pues, la necesidad de diagnóstico temprano se justifica por la instauración de seguimiento y tratamiento precoz, con la mejor opción disponible. Las modernas técnicas de biología de sistemas, como genómica, proteómica o metabolómica, pueden permitir identificar biomarcadores más precoces, que eventualmente pasen a formar parte de los criterios diagnósticos de ERC y que permitan diagnosticar la ERC de años a décadas antes que con los actuales criterios basados en albuminuria o FGe11.

¿QUÉ ES UN BIOMARCADOR? ¿QUÉ BIOMARCADORES HAN APARECIDO EN LOS ÚLTIMOS AÑOS PARA LA ENFERMEDAD RENAL DIABÉTICA?

Un biomarcador es un indicador fiable y medible de la existencia o del riesgo de contraer una enfermedad, que permite diagnosticar o controlar una patología o su tratamiento, y debe ser idealmente no invasivo, fácilmente medible y con resultados reproducibles¹². El proceso desde el descubrimiento hasta la utilización comercial de un biomarcador pasa por distintas fases antes de su uso en la práctica clínica: descubrimiento, cualificación, verificación, optimización mediante ensayos de investigación, validación clínica y comercialización¹².

Como sabemos, la creatinina plasmática que se utiliza con frecuencia no es el biomarcador ideal, pues varía con múltiples factores, como la edad, estado nutricional, dieta, estado de hidratación, medicaciones administradas y otros. Estas limitaciones en el uso de la creatinina plasmática, así como de las fórmulas habituales para estimar el filtrado glomerular (MDRD, CKD-EPI), han propiciado la búsqueda de biomarcadores más precisos de ERC, así como de lesión de distintos puntos de nefrona, frecuentemente relacionados con inflamación y fibrosis¹³.

La mayor parte de biomarcadores que se han estudiado con intención diagnóstica en insuficiencia renal aguda y ERC, como cistatina C, lipocalina asociada con la gelatinasa neutrófila (NGAL) o molécula de la lesión renal 1 (KIM-1), continúan aún sin estar incorporados en los protocolos habituales de laborato-

rio en pacientes con ERD¹⁴. KIM-1 es un receptor de superficie de célula epitelial y célula linfoide y mieloide, además de receptor scavenger para lipoproteína de baja densidad (LDL) oxidada y fosfatidilserina que se encuentra sobreexpresado en el túbulo proximal lesionado en ERC y FRA. KIM-1 urinaria está aumentada en pacientes con ERD con macroalbuminuria, pero no mejora la predicción de mortalidad o la gravedad de la enfermedad renal, por lo que carece de interés práctico¹⁵. NGAL se expresa en el riñón en respuesta a lesión tisular, pero sus niveles en orina tampoco predicen eventos renales en población con ERD¹⁵. Otros biomarcadores prometedores, como calprotectina, al igual que los anteriores, no han mostrado capacidad para diagnosticar eventos renales¹⁶.

¿QUÉ ES LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS? ¿PARA QUÉ SE UTILIZA?

Ninguno de los marcadores comentados en el apartado anterior está, en general, disponible en la práctica clínica habitual por su falta de validación y porque, además, no existen ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que hayan demostrado un cambio en la toma de decisiones tras analizar los resultados de estos marcadores.

El paradigma del cambio se encuentra actualmente en la biología de sistemas que, mediante paneles de biomarcadores, refleja mejor la complejidad de las enfermedades: un biomarcador único per se no sería capaz de distinguir entre 2 grupos de pacientes, pero la suma de múltiples biomarcadores en una imagen tridimensional describiría mejor las 2 poblaciones, lo que permitiría así distinguir las diferencias entre ellas¹⁷. Varios consorcios innovadores tratan de identificar biomarcadores que prevean los riesgos de desarrollar complicaciones crónicas micro- y macrovasculares de la diabetes mellitus (DM), utilizando bases de datos de genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica¹⁸.

Aunque los marcadores genéticos se encuentran fuera del ámbito de esta revisión, la ERD se relaciona con polimorfismos de nucleótidos y agrupamiento de genes familiares. Los estudios de genómica GWAS (genome-wide association study) han identificado 16 variantes genéticas que predisponen a ERD. Varias de ellas son variantes del gen del colágeno de tipo IV COL4A3, relacionado con la membrana basal glomerular y cuyas mutaciones causan el síndrome de Alport¹⁹.

El consorcio Surrogate Markers for Micro- and Macrovascular Hard Endpoints for Innovative Diabetes Tools (SUMMIT) estudió 207 biomarcadores asociados con diferentes procesos fisiopatológicos considerados relevantes en ERD, tras realizarse un análisis eficiente con Luminex y espectrometría de masas. Se redujo el número de biomarcadores relevantes hasta 7 biomarcadores con una correlación fuerte entre ellos y que eran capaces de predecir la evolución a ERD. Estos marcadores fueron KIM-1, el ratio dimetilarginina simétrica/dimetilarginina asimétrica (SDMA/ADMA), β_2 -microglobulina (β_2 M), α_1 -antitripsina, C16-acilcarnitina, FGF-21 y uracilo¹8. Tras ello, se analizaron combinaciones específicas más pequeñas (γ ≤ 5) de biomarcadores seleccionados utilizando 657 muestras de sangre de di-

versos registros y estudios, tras lo cual se determinó que existía asociación con descenso del FGe con 12 biomarcadores combinados y, en este caso, KIM-1 y B₂M en sangre resultaron los 2 únicos biomarcadores que predijeron el descenso del FGe más allá de la predicción basada en parámetros clínicos²⁰.

El consorcio SYSKID, que estudia biología de sistemas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal, identificó mediante biología de sistemas 9 biomarcadores que predicen el riesgo de progresión de la enfermedad renal²¹. Estos 9 marcadores se midieron en 1.765 pacientes pertenecientes a sendos ECA, en los cuales la variabilidad interanual de pérdida de FGe que pudo ser explicada por los biomarcadores con R² fue: el 15% para pacientes con FGe normal (≥ 60 ml/min/1,73 m²) y el 34% para pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73 m², aumentando hasta R² del 35 y el 64%, respectivamente, cuando se sumaba la predicción clínica al uso de nuevos biomarcadores, y mejoraba la evaluación pronóstica del paciente comparado con el uso únicamente de la predicción clínica (R²: 20 y 31%, respectivamente, para FGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²) o < 60 ml/min/1,73 m²)²².

Por tanto, la utilización de grandes bases de datos y de la biología de sistemas permite identificar biomarcadores que, en combinación con la situación clínica, pueden predecir el pronóstico de la ERD. Sin embargo, hasta ahora solo hemos descrito la utilización de la biología de sistemas para identificar biomarcadores individuales o pequeños grupos de biomarcadores.

¿QUÉ ES LA METABOLÓMICA?

La metabolómica es el estudio de los niveles de cientos o miles de pequeñas moléculas intermedias y productos del metabolismo (metabolitos). Se trata del estudio sistemático de la huella química que cada proceso celular deja tras de sí al producirse, dejando perfiles metabólicos. El metaboloma representa el juego completo de metabolitos en una célula, es decir, el producto final de cualquier proceso celular. Las técnicas de metabolómica más usadas son la resonancia magnética (RM) de ¹H o ¹³C con qas o cromatografía líquida^{23,24}.

La metabolómica ha permitido discriminar distintos estadios de ERC²⁵. Álvarez Llamas et al. caracterizaron el metaboloma en orina de 15 pacientes con ERC y 15 controles sanos, y validaron los resultados en 16 pacientes adicionales con ERC y 15 controles sanos mediante monitorización de cromatografía líquida triple-cuádruple espectrofotometría de masas. Identificaron 7 metabolitos urinarios que diferían entre pacientes con ERC y sanos, tanto diabéticos como no diabéticos²⁶. La cohorte Finn-Diane demostró en 52 diabéticos de tipo 1 normoalbuminúricos la aparición de marcadores metabolómicos, como acil-carnitina, acilglicina y metabolitos del triptófano alrededor de 5 años antes de que desarrollaran albuminuria macroscópica y pudieron diferenciar pacientes que progresaron a albuminuria patológica de aquellos que permanecieron normoalbuminúricos con una exactitud del 75% y una precisión del 73%²⁷.

Otro estudio con espectroscopía por RM caracterizó 227 metabolitos en suero de 926 pacientes diabéticos y 4.838 no diabéEstos estudios iniciales y la investigación en potenciales marcadores metabolómicos de complicaciones de la diabetes podrán, en el futuro, mejorar la capacidad de predicción y prevención de la enfermedad renal diabética. No obstante, actualmente no existen ensayos clínicos validados que utilicen como biomarcador el análisis metabolómico en pacientes diabéticos.

¿QUÉ ES LA PROTEÓMICA?

La proteómica es el estudio de las proteínas a gran escala, que permite identificar y cuantificar cientos o miles de proteínas o péptidos, y su variación a través del tiempo o en condiciones de salud o enfermedad^{29,30}.

Los 24.000 genes que componen el genoma permiten generar entre 500.000 y 1.000.000 de proteínas o péptidos diferentes mediante procesos de empalme alternativo o *splicing* alternativo, que permite obtener a partir de un transcrito primario de ARNm o pre-ARNm distintas isoformas de ARNm y proteínas, y de modificaciones postranslacionales, como la modificación enzimática de las proteínas. Los análisis proteómicos se basan en técnicas de espectrofotometría de masas o tecnología de aptámeros) para obtener una huella peptídica (*peptide mass finger-print*) en muestras de sangre o de orina³¹.

Existen distintas técnicas de espectrometría de masas. En la ERC, la técnica de electroforesis capilar ligada con espectrometría de masas (CE/MS) ha mostrado la mejor correlación en los distintos estudios en orina³². Esta técnica separa las proteínas urinarias y los péptidos en un capilar con campos de alto voltaje ligado a la espectrometría de masas, lo que determina la masa molecular y la cantidad de cada proteína³³. En el caso del riñón, el glomérulo filtra en condiciones normales proteínas de bajo peso molecular presentes en la orina en pequeñas cantidades, junto a proteínas secretadas por los túbulos. Cuando se produce enfermedad renal, inicialmente existen cambios moleculares en las proteínas que podrían ser detectadas ulteriormente en la orina mediante pruebas no invasivas basadas en proteómica/peptidómica³³.

¿SE UTILIZAN BIOMARCADORES PROTEÓMICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA?

La plataforma SOMAscan permite descubrir biomarcadores por tecnología de aptámeros (cadenas cortas de ADN que son únicas y están dirigidas directamente a proteínas diana), capaz de medir en volúmenes de tan solo 15 µl de suero o plasma cientos de proteínas, con el 5% de coeficiente de variación medio. Esta técnica se ha mostrado de utilidad en estudios previos en pacientes con ERC no diabética y con ERD^{34,35}. En la ERD, esta técnica de análisis proteómico ha revelado 194 moléculas infla-

matorias circulantes en 3 cohortes independientes de pacientes con DM1 y DM2 en las que se hallaron 17 proteínas, miembros de la superfamilia del receptor factor de necrosis tumoral (FNT), que los investigadores denominaron KRIS (kidney risk inflammatory signature) y que asociaron con riesgo de desarrollar enfermedad renal terminal en 10 años. En la mayor parte de estas proteínas KRIS, al menos la mitad de la predicción de la pendiente de descenso del FGe fue independiente de la albuminuria, tanto en la cohorte de descubrimiento en DM1 (35-79%) como en la cohorte de validación en DM2 (55-72%). Las proteínas KRIS contribuirían, pues, al proceso inflamatorio subyacente en la enfermedad renal terminal en ambos tipos de diabetes y podrían tener implicaciones a nivel pronóstico y terapéutico para medir la respuesta al tratamiento en la ERD³⁵.

Sin embargo, el marcador proteómico urinario CKD273 es actualmente el único biomarcador renal que ha conseguido una carta de apoyo para su uso por la FDA norteamericana y, además, está validado en población con enfermedad renal³⁶.

¿QUÉ ES EL MARCADOR CKD273?

El biomarcador CKD273 es un grupo de 273 péptidos urinarios identificados mediante la técnica proteómica electroforesis capilar-espectrofotometría de masas (CE/MS). La mayor parte de los péptidos son productos de degradación del colágeno, cuya concentración urinaria baja en la ERC, incluida la ERD. La interpretación es que CKD273 puede proporcionar información acerca de la fisiopatología de la enfermedad renal: la disminución de péptidos del colágeno urinarios en la ERC presumiblemente refleja la disminución de la degradación de la matriz extracelular que causa la acumulación de matriz extracelular y la fibrosis renal^{32,37}. Estudios longitudinales iniciales con muestras recogidas durante más de 10 años mostraron que CKD273 se modificaba entre 1 y 2 años antes de que se desarrollara albuminuria patológica y entre 3 y 45 años antes de que apareciese macroalbuminuria en pacientes diabéticos. Es más, en estos pacientes el tratamiento con irbesartán durante 2 años mejoró el patrón de CKD27338. El análisis de 86 muestras (45 casos y 41 controles) de 3 laboratorios europeos mostró coeficientes de correlación de 0,991 a 0,90429. Además, no se requieren condiciones especiales de recogida de la orina, lo que tiene sentido: son los productos de degradación finales, que han permanecido en la vejiga urinaria durante horas a 37 °C, por lo que CKD273 se modifica poco por condiciones de recogida o transporte. Posteriormente se analizaron los datos de CKD273 en el estudio PREVEND (Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease), que tenía como objetivo la evaluación del riesgo renal temprano³⁹. CKD273 predijo el desarrollo de microalbuminuria hasta con 5 años de antelación con un área bajo la curva (ABC) de 0,93⁴⁰. Por tanto, se demostró que CKD273 era un buen marcador para evaluar tanto pronóstico, como progresión y gravedad de la ERC⁴¹. Otro estudio de predicción de respuesta de la albuminuria en relación con el tratamiento con espironolactona en pacientes con DM2 e hipertensión arterial mostró una reducción de la UACR en comparación con placebo del 50% y, cuanto mayores fueron los valores basales de CKD273, mayor fue también la reducción de la albuminuria en el grupo de espironolactona, pero no en el grupo placebo42. Además, subclasificadores de CKD273 de diferentes categorías de FGe son superiores a la UACR para predecir una rápida progresión en pacientes con FGe > 60 ml/min/m², alcanzando la significación estadística cuando se trataba de FGe > 80 ml/min/1,73 m², incluso en pacientes sin albuminuria patológica⁴³; es decir, CKD273 predice pérdida rápida de FGe en pacientes que no cumplen los criterios actuales para ser calificados de pacientes con ERC.

En otra cohorte multicéntrica de 522 pacientes con seguimiento y análisis proteómico, CKD273 demostró mejor predicción del riesgo de rápida progresión (ABC: 0,831) que FGe y albuminuria (ABC: 0,758)⁴⁴.

Estos resultados sugieren que el análisis proteómico podría mejorar de forma considerable la detección temprana de ERC y permitir el inicio de tratamientos específicos en estadios iniciales que pudieran frenar los procesos fisiopatológicos que desencadena la ERD.

¿SE HAN REALIZADO ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS (ECA) CON BIOMARCADORES?

Resumiendo los datos previos, CKD273 se desarrolló como un marcador que diferenciaba pacientes con ERC de aquellos sanos, pero además precede y predice el deterioro de la función renal y el desarrollo y progresión de la albuminuria, así como la respuesta a espironolactona^{39,41,43,45}. Por tanto, la siguiente cuestión que debe abordarse sería si, al utilizar el marcador CKD273 como marcador clínico en la toma de decisiones, mejoraría el pronóstico de los pacientes.

El ensayo clínico aleatorizado y multicétrico PRIORITY (RCT NCT02040441), realizado en 15 centros europeos, utilizó el clasificador CKD273 para identificar a pacientes con DM normoalbuminúricos con alto riesgo de progresión a microalbuminuria. Tenía como objetivo probar la hipótesis de que una identificación temprana y la instauración de tratamiento de los pacientes de alto riesgo con espironolactona podría mejorar el pronóstico. La variable principal de estudio fue el desarrollo de microalbuminuria y las variables secundarias fueron el descenso en la incidencia de microalbuminuria con espironolactona y la asociación entre el CKD273 y el deterioro de la función renal medido por FGe^{46,47}.

Del total de 1.777 participantes normoalbuminúricos, un valor de CKD273 mayor de 0,154 identificó a 218 (12,3%) pacientes como de alto riesgo de desarrollar albuminuria. Los pacientes de alto riesgo eran, predominantemente, varones, tenían mayor duración de DM, un FGe menor y un UACR mayor, aunque todavía dentro de lo que se considera normoalbuminuria, que los de bajo riesgo (p < 0,02). En análisis multivariable, FGe, sexo, el logaritmo de UACR y el uso de bloqueantes del sistema renina-angiotensina determinaron el grupo de alto riesgo de CKD273⁴⁸.

En el seguimiento, 61 pacientes (28%) de los pacientes de alto riesgo y 139 pacientes (9%) de los bajo riesgo (*hazard ratio* [HR]: 2,48, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,80-3,42; p < 0,0001) progresaron a microalbuminuria y en 48 (26%) de los 184 pacientes de alto riesgo y en 119 (8%) de los 1.423

pacientes de bajo riesgo (HR: 3,50; IC del 95%: 2,50-4,90) se deterioró la función renal y descendió el FGe por debajo de 60 ml/min/1,73 m².

De los pacientes en que se deterioró la función renal sobre la basal, perdieron más del 30% del FGe 42 (19%) pacientes de alto riesgo y 62 (4%) pacientes de bajo riesgo (HR: 5,15; IC del 95%: 3,41-7,76; p < 0,0001, tras ajustar por FGe basal y UACR).

Un total de 209 pacientes de alto riesgo entraron en el ensayo clínico aleatorizado, recibieron espironolactona, 25 mg al día, o placebo (cohorte de ensayo), y se siguieron durante 2,5 años⁴⁷. Desafortunadamente, el número final de pacientes aleatorizados estuvo por debajo del tamaño muestral calculado inicialmente. En el análisis por intención de tratar desarrollaron albuminuria 26 (25%) de los 102 pacientes tratados con espironolactona y 35 (33%) de los 107 asignados a placebo (HR: 0,81; IC del 95%: 0,49-1,34; p = 0,41). Se observó hiperpotasemia en el 13% (13/102 pacientes) tratados con espironolactona y en el 4% (4/107 pacientes) de los tratados con placebo. Un paciente falleció por muerte cardiovascular en el grupo placebo y otro paciente en el grupo de espironolactona, este último debido a un proceso neoplásico.

Por tanto, CKD273 identificó a pacientes con mayor riesgo de progresión a microalbuminuria en este ensayo clínico. Aunque el tratamiento con espironolactona no fue capaz de frenar la progresión a microalbuminuria, el estudio no tuvo poder suficiente para detectar diferencias⁴⁷.

¿CUÁL ES EL FUTURO DE LOS BIOMARCADORES?

Tras demostrar que los estudios a pequeña escala con biomarcadores únicos, así como la valoración por conjuntos de biomarcadores que precisan algoritmos complejos y combinaciones de clasificadores, no han sido capaces de mostrar reproducibilidad en distintas cohortes clínicas³³, la aparición de la biología de sistemas y específicamente de ensayos clínicos destinados a afinar el diagnóstico precoz y el uso de fármacos nefroprotectores⁴⁷ ha cambiado el paradigma de los nuevos biomarcadores en ERD. Así, CKD273 ha demostrado su capacidad para predecir progresión de ERD en un ensayo clínico controlado, está en uso clínico en Alemania y ha recibido una carta de apoyo de la Food and Drug Administration estadounidense. En el futuro es posible que se incorpore este u otros grupos de biomarcadores para mejorar la capacidad de la albuminuria y el FGe para el diagnóstico precoz de la estratificación de riesgo y el tratamiento precoz de la ERD. La albuminuria y el FGe son marcadores antiguos, tardíos y poco específicos. Nos dirigimos hacia una nueva definición de ERC, en la cual se incorporarán nuevos criterios diagnósticos, como nuevos biomarcadores capaces de predecir el desarrollo futuro de lo que conocemos ahora como ERC, la rápida progresión o la muerte prematura.

Conflicto de intereses

Los Dres. Beatriz Fernández-Fernández y Alberto Ortiz Arduán declaran que no tienen conflictos de interés.

Conceptos clave

- 1. La enfermedad renal diabética continúa siendo una de las causas de muerte que más se han incrementado a pesar de los nuevos tratamientos para la diabetes.
- 2. A pesar de sus deficiencias, las determinaciones de albuminuria y las fórmulas de filtrado glomerular estimado se utilizan de rutina para estratificar a los individuos tanto en los ensayos clínicos como en la práctica médica diaria.
- 3. Se han descrito múltiples biomarcadores individuales, pero no se utilizan de rutina en la práctica clínica.
- **4.** Las aproximaciones «multimarcador», como son los paneles de biomarcadores o la huella peptídica, son prometedoras y pueden demostrar en ensayos clínicos su apoyo a la toma de decisiones clínicas con el objetivo de mejorar la evolución de los pacientes con enfermedad renal diabética.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Fernandez-Fernandez B, Sanchez-Niño MD, Ortiz A. Working towards novel albuminuria endpoints in chronic kidney disease. Lancet. Diabetes Endocrinol. 2019;7:80-2.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013;3.
- Perez-Gomez MV, Bartsch L-A, Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Fernandez-Fernandez B, Martin-Cleary C, et al. Clarifying the concept of chronic kidney disease for non-nephrologists. Clin Kidney J. 2019;12:258-61.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrologia. 2014;34:243-62.
- GBD 2017 Causes of Death Collaborators, Abate GA, Abate D, Abay KH, Abbafati SM, Abbasi C, Abbastabar N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2018;392:1736-88.
- Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, García-Carro C, Puchades MJ, D'Marco L, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: a call of attention to nephrologists. J Clin Med. 2020;9:947.
- Ramos AM, Fernández-Fernández B, Pérez-Gómez MV, Carriazo Julio SM, Sanchez-Niño MD, Sanz A, et al. Design and optimization strategies for the development of new drugs that treat chronic kidney disease. Expert Opin Drug Discov. 2020;15:101-15.
- Fernandez-Fernandez B, Fernandez-Prado R, Górriz JL, Martinez-Castelao A, Navarro-González JF, Porrini E, et al. Canagliflozin and renal events in diabetes with established nephropathy clinical evaluation and study of diabetic nephropathy with atrasentan: what was learned about the treatment of diabetic kidney disease with canagliflozin and atrasentan? Clin Kidney J. 2019;12:313-21.
- 9. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med. 2019;380:2295-306.

- Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, et al. Tolvaptan in later-stage autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med. 2017;377:1930-42.
- Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ramos AM, Fernandez-Fernandez B, Ortiz A. Clinical proteomics in kidney disease as an exponential technology: heading towards the disruptive phase. Clin Kidney J. 2017;10:188-91.
- BEST (Biomarkers, EndpointS, and Other Tools) Resource [Internet]
 PubMed Available online: https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/27010052/ (acceso: 15 de junio de 2020).
- Colhoun HM, Marcovecchio ML. Biomarkers of diabetic kidney disease. Diabetologia. 2018;61:996-1011.
- Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Martin-Cleary C, Pizarro-Sánchez MS, Sanchez-Ninő MD, Sanz AB, et al. Kidney Injury marker 1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in chronic kidney disease. Nephron. 2017:136:263-7.
- 15. Satirapoj B, Pooluea P, Nata N, Supasyndh O. Urinary biomarkers of tubular injury to predict renal progression and end stage renal disease in type 2 diabetes mellitus with advanced nephropathy: A prospective cohort study. J. Diabetes Complications. 2019;33: 675-81.
- Seibert FS, Sitz M, Passfall J, Haesner M, Laschinski P, Buhl M, et al. Prognostic value of urinary calprotectin, NGAL and KIM-1 in chronic kidney disease. Kidney Blood Press Res. 2018;43:1255-62.
- 17. Schanstra JP, Mischak H. Proteomic urinary biomarker approach in renal disease: from discovery to implementation. Pediatr Nephrol. 2015;30:713-25.
- 18. Home | test Available online: https://www.imi-summit.eu/ (acceso: 15 de junio de 2020).
- Salem RM, Todd JN, Sandholm N, Cole JB, Chen WM, Andrews D, et al. Genome-wide association study of diabetic kidney disease highlights biology involved in glomerular basement membrane collagen. J Am Soc Nephrol. 2019;30:2000-16.
- 20. Colombo M, Looker HC, Farran B, Hess S, Groop L, Palmer CNA, et al. Serum kidney injury molecule 1 and β2-microglobulin perform as

- well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes. Diabetologia. 2019;62:156-68.
- 21. Looker HC, Colombo M, Hess S, Brosnan MJ, Farran B, Dalton RN, et al. Biomarkers of rapid chronic kidney disease progression in type 2 diabetes. Kidney Int. 2015;88:888-96.
- 22. Mayer G, Heerspink HJL, Aschauer C, Heinzel A, Heinze G, Kainz A, et al. Systems biology-derived biomarkers to predict progression of renal function decline in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2017;40:391-7.
- 23. Xiao JF, Zhou B, Ressom HW. Metabolite identification and quantitation in LC-MS/MS-based metabolomics. TrAC Trends Anal Chem. 2012;32:1-14.
- 24. Griffin JL, Vidal-Puig A. Current challenges in metabolomics for diabetes research: A vital functional genomic tool or just a ploy for gaining funding? Physiol Genomics. 2008;34:1-5.
- 25. Abbiss H, Maker GL, Trengove RD. Metabolomics approaches for the diagnosis and understanding of kidney diseases. Metabolites. 2019;9:34.
- Posada-Ayala M, Zubiri I, Martin-Lorenzo M, Sanz-Maroto A, Molero D, Gonzalez-Calero L, et al. Identification of a urine metabolomic signature in patients with advanced-stage chronic kidney disease. Kidney Int. 2014;85:103-11.
- 27. van der Kloet FM, Tempels FWA, Ismail N, van der Heijden R, Kasper PT, Rojas-Cherto M, et al. Discovery of early-stage biomarkers for diabetic kidney disease using ms-based metabolomics (FinnDiane study). Metabolomics. 2012;8:109-19.
- 28. Barrios C, Zierer J, Würtz P, Haller T, Metspalu A, Gieger C, et al. Circulating metabolic biomarkers of renal function in diabetic and non-diabetic populations. Sci Rep. 2018;8:15249.
- 29. Mischak H, Vlahou A, Ioannidis JPA. Technical aspects and inter-laboratory variability in native peptide profiling: the CE-MS experience. Clin Biochem. 2013;46:432-43.
- 30. Neuhoff N, Kaiser T, Wittke S, Krebs R, Pitt A, Burchard A, et al. Mass spectrometry for the detection of differentially expressed proteins: a comparison of surface-enhanced laser desorption/ionization and capillary electrophoresis/mass spectrometry. Rapid Commun Mass Spectrom. 2004;18:149-56.
- 31. Coon JJ, Zürbig P, Dakna M, Dominiczak AF, Decramer S, Fliser D, et al. CE-MS analysis of the human urinary proteome for biomarker discovery and disease diagnostics. Proteomics. Clin Appl. 2008;2:964.
- 32. Good DM, Zürbig P, Argilés A, Bauer HW, Behrens G, Coon JJ, et al. Naturally occurring human urinary peptides for use in diagnosis of chronic kidney disease. Mol Cell Proteomics. 2010;9:2424-37.
- 33. Pontillo C, Mischak H. Urinary peptide-based classifier CKD273: towards clinical application in chronic kidney disease. Clin Kidney J. 2017;10:192-201.
- Gold L, Ayers D, Bertino J, Bock C, Bock A, Brody EN, et al. Aptamerbased multiplexed proteomic technology for biomarker discovery. PLoS One. 2010;5:e15004.
- 35. Niewczas MA, Pavkov ME, Skupien J, Smiles A, Md Dom ZI, Wilson JM, et al. A signature of circulating inflammatory proteins and

- development of end-stage renal disease in diabetes. Nat Med. 2019;25:805-13.
- Mischak H, Habil M. Biomarker Letter of Support (https://www.fda. gov/media/98846/download).
- 37. Maahs DM, Siwy J, Argiles A, Cerna M, Delles C, Dominiczak AF, et al. Urinary collagen fragments are significantly altered in diabetes: a link to pathophysiology. PLoS One. 2010;5:e13051.
- 38. Andersen S, Mischak H, Zurbig P, Parving HH, Rossing P. Urinary proteome analysis enables assessment of renoprotective treatment in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. BMC Nephrol. 2010;11:29.
- 39. Roscioni SS, de Zeeuw D, Hellemons ME, Mischak H, Zürbig P, Bakker SJL, et al. A urinary peptide biomarker set predicts worsening of albuminuria in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2013:56:259–67.
- 40. Zürbig P, Jerums G, Hovind P, Macisaac RJ, Mischak H, Nielsen SE, et al. Urinary proteomics for early diagnosis in diabetic nephropathy. Diabetes. 2012;61:3304-13.
- Argiles A, Siwy J, Duranton F, Gayrard N, Dakna M, Lundin U, et al. CKD273, a new proteomics classifier assessing CKD and its prognosis. PLoS One. 2013;8:e62837.
- 42. Lindhardt M, Persson F, Oxlund C, Jacobsen IA, Zürbig P, Mischak H, et al. Predicting albuminuria response to spironolactone treatment with urinary proteomics in patients with type 2 diabetes and hypertension. Nephrol Dial Transplant. 2018;33:296-303.
- 43. Rodríguez-Ortiz ME, Pontillo C, Rodríguez M, Zürbig P, Mischak H, Ortiz A. Novel Urinary biomarkers for improved prediction of progressive eGFR loss in early chronic kidney disease stages and in high risk individuals without chronic kidney disease. Sci Rep. 2018;8:15940.
- 44. Schanstra JP, Zürbig P, Alkhalaf A, Argiles A, Bakker SJL, Beige J, et al. Diagnosis and prediction of CKD progression by assessment of urinary peptides. J Am Soc Nephrol. 2015;26:1999-2010.
- Brem AS, Morris DJ, Gong R. Aldosterone-induced fibrosis in the kidney: questions and controversies. Am J Kidney Dis. 2011;58: 471-9
- 46. Siwy J, Schanstra JP, Argiles A, Bakker SJL, Beige J, Boucek P, et al. Multicentre prospective validation of a urinary peptidome-based classifier for the diagnosis of type 2 diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:1563-70.
- 47. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Bakker SJL, Beige J, Beulens JWJ, et al. Early detection of diabetic kidney disease by urinary proteomics and subsequent intervention with spironolactone to delay progression (PRIORITY): a prospective observational study and embedded randomised placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8:301-12.
- 48. Tofte N, Lindhardt M, Adamova K, Beige J, Beulens JWJ, Birkenfeld AL, et al. Characteristics of high- and low-risk individuals in the PRIORITY study: urinary proteomics and mineralocorticoid receptor antagonism for prevention of diabetic nephropathy in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2018;35:1375-82.

Efecto de las soluciones biocompatibles sobre la membrana peritoneal. ¿Qué aporta la biopsia peritoneal?

Gloria del Peso¹, José Antonio Jiménez-Heffernan², María Auxiliadora Bajo¹, Marta Ossorio¹, Lina León¹, Yanieli Hernández¹, Rafael Selgas¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario La Paz. Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Instituto Reina Sofía de Investigaciones Nefrológicas (IRSIN). Red de Investigación Renal (RedinREN). Madrid

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria La Princesa. Madrid

NefroPlus 2020;12(1):8-14

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U

RESUMEN

La biopsia peritoneal es el método de referencia del diagnóstico de las alteraciones anatómicas secundarias al tratamiento con diálisis peritoneal (DP), pero su principal limitación es su invasividad. Algunos autores han sugerido que la uremia o la diabetes puede condicionar *per se* cambios en la estructura peritoneal aunque otros estudios han puesto de manifiesto que algunos factores relacionados con la propia técnica, especialmente el uso de soluciones no biocompatibles, son los principales factores determinantes.

Hasta el momento, la mayoría de los estudios de biopsia peritoneal en pacientes en DP han sido realizados en pacientes con alteraciones funcionales peritoneales tratados con soluciones no biocompatibles durante largos periodos de tiempo, lo que limita la interpretación de los hallazgos. La mayor parte de los estudios han confirmado los efectos deletéreos descritos con estas soluciones *in vitro*, *ex vivo* y en animales. Las principales alteraciones encontradas han sido la pérdida de la capa mesotelial, la existencia de transición mesotelio-mesenquimal (TMM), un aumento del grosor submesotelial y una vasculopatía hialinizante (VH), proporcionales al tiempo en DP. Los pacientes con disfunción marcada de la función peritoneal presentan, además, un aumento considerable de la densidad vascular, que no está presente en pacientes funcionalmente estables, incluso tras largos periodos de tratamiento.

Los estudios realizados en pacientes con soluciones más biocompatibles han demostrado mejor preservación de la capa mesotelial, con peritoneos prácticamente intactos en pacientes con largas estancias en DP, con antecedentes de peritonitis o sin ellos, menores TMM y fibrosis, y menos vasculopatía hialinizante.

Palabras clave: Biopsia peritoneal. Diálisis peritoneal. Soluciones biocompatibles.

CRITERIOS UTILIZADOS PARA LA REVISIÓN: búsqueda de artículos en PubMed con los términos «biopsia peritoneal», «diálisis peritoneal» y «soluciones biocompatibles», publicados en inglés y castellano desde 1998.

INTRODUCCIÓN

La principal limitación para el uso habitual de la biopsia peritoneal en la práctica clínica de diálisis peritoneal (DP) es su invasi-

Correspondencia: Gloria del Peso

Servicio de Nefrología.

Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Hospital Universitario La Paz.

Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid. gloria.delpeso@salud.madrid.org

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

vidad, aunque es una técnica que puede proporcionar importante información sobre las características de la membrana peritoneal. Sus complicaciones son infrecuentes y leves.

El conocimiento de la histología peritoneal normal es importante para una correcta interpretación de los datos morfológicos. El peritoneo está compuesto por una monocapa de células mesoteliales, membrana basal submesotelial, espacio intersticial (compuesto de matriz extracelular, células y vasos sanguíneos y linfáticos), tejido graso y fascia muscular. Los principales parámetros anatómicos que se analizan en la biopsia del peritoneo son: integridad mesotelial, fibrosis submesotelial, inflamación, vasculopatía hialinizante (VH), angiogénesis (densidad vascular), transición mesotelio-mesenquimal o TMM (células de origen mesotelial en

el espacio submesotelial) y activación miofibroblástica. En individuos sanos, la densidad vascular está considerablemente aumentada en niños menores de 2 años y en adultos en comparación con los otros grupos de edad, pues no existen diferencias importantes en cuanto a la edad en el grosor intersticial¹.

Casi todos los pacientes en DP con el tiempo presentan alteraciones morfológicas de la membrana peritoneal. Algunos autores han atribuido parte de los hallazgos observados en la biopsia peritoneal (principalmente, fibrosis y vasculopatía) a la propia uremia o a la existencia de diabetes mellitus²⁻⁴. Sin embargo, las alteraciones descritas en pacientes urémicos sin DP o en diabéticos son de grado muy leve y empeoran con la DP. lo que sugiere que es la propia DP el principal factor determinante. Otros estudios no han confirmado las diferencias en cuanto a fibrosis en pacientes urémicos frente a controles sanos⁵ ni tampoco en angiogénesis². Un estudio de autopsias realizado por nuestro grupo⁶ apoya la idea de que la DP es el principal factor relacionado con la vasculopatía hialinizante dado que, al analizar los vasos sanguíneos intra- y extraperitoneales de pacientes en DP, se observó que los vasos afectados por vasculopatía eran los primeros y no todos por igual, lo que hubiera apoyado que la uremia fuera un factor determinante. En definitiva, los factores relacionados con la DP, en especial el uso de soluciones no biocompatibles, determinan las principales alteraciones morfológicas que se han descrito.

Existe un sesgo en la mayoría de los estudios de biopsia peritoneal ya que se han realizado en pacientes tratados con soluciones convencionales ricas en productos de degradación de la glucosa (PDG), con largas estancias en la técnica o con fallo de la función peritoneal, por lo que describen de forma casi universal alteraciones anatómicas importantes. Sin embargo, algunos estudios que han analizado pacientes estables en DP, sin agresiones peritoneales importantes (como peritonitis grave o sobrecarga de soluciones de diálisis ricas en glucosa), no presentan alteraciones importantes del peritoneo durante los primeros años en DP^{2,7,8}.

ESTUDIOS DE BIOPSIA PERITONEAL EN PACIENTES TRATADOS CON SOLUCIONES CONVENCIONALES (FIG. 1)

Existen múltiples evidencias *in vitro*, *ex vivo* y en modelos animales del efecto negativo que provocan las soluciones convencionales sobre la membrana peritoneal⁹⁻¹². Sin embargo, pocos estudios analizan la anatomía peritoneal en pacientes en DP tratados con estas soluciones. En general, se han descrito casos aislados o series pequeñas, en muchos casos con muestras peritoneales extraídas de pacientes con problemas de funcionamiento de la membrana.

La lesión inicial que se observa en la membrana peritoneal es la pérdida de las células mesoteliales. En un estudio de 35 pacientes estables en DP con menos de 2 años en la técnica tratados con soluciones convencionales⁷, el 74% presentaba pérdida parcial o total de la capa mesotelial, acompañada en el 17% de TMM. La existencia de TMM fue considerablemente más frecuente en pacientes con alto transporte peritoneal y aumentó de manera progresiva con el tiempo en DP.

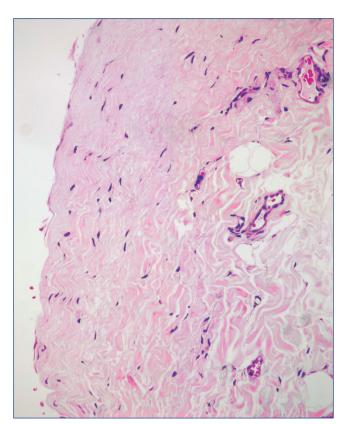


Figura 1. Biopsia peritoneal de paciente tratado con *solución convencional* que muestra mesotelio casi ausente y submesotelio aumentado de aspecto compacto.

Varios estudios describen un aumento del grosor submesotelial con el tiempo en DP en pacientes con soluciones convencionales^{2,3,13}. La serie más amplia es la descrita en 2002 por Williams et al.², que observan, en una muestra de 130 pacientes, un incremento progresivo del grosor submesotelial con el tiempo en DP, y solo es importante en pacientes con fallo de membrana. Otro estudio, realizado por Honda et al.³, encontró similares hallazgos en 40 pacientes en DP con soluciones convencionales, aunque este estudio adolece del mismo problema que el estudio anterior al incluir varios pacientes con fallo de membrana. Ambos estudios observan un aumento de la prevalencia y gravedad de la VH con el tiempo en DP. Del Peso et al.⁷ describen una prevalencia de fibrosis del 46% y vasculopatía, en general de grado leve, en el 17% de los pacientes. Por lo que respecta al número de vasos peritoneales, varios estudios^{7,8} han descrito que la angiogénesis no aumenta con el tiempo en DP en pacientes estables sin problemas de la membrana peritoneal, pues se ha asociado fundamentalmente con membranas con disfunción² y con esclerosis peritoneal encapsulante¹⁴.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES CON SOLUCIONES BIOCOMPATIBLES

Hace unos años comenzaron a utilizarse soluciones de DP más biocompatibles que trataban de atenuar los efectos deletéreos de las convencionales sobre la membrana peritoneal. Estas soluciones tienen un contenido más bajo en PDG, un pH más fisiológico y tienen como tampón bicarbonato y/o lactato en distintas proporciones. Las soluciones de DP biocompatibles tienen diferentes contenidos en PDG^{15,16} y esto debería tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados, aunque esto no siempre ha sido así.

Existe mucha evidencia científica experimental que muestra el beneficio de las soluciones biocompatibles sobre la membrana peritoneal. Diversos estudios *in vitro* v ex vivo¹⁷⁻¹⁹ han demostrado que estas soluciones son mejor toleradas por las células mesoteliales y se ha observado que el fenotipo mesotelial se conserva meior y durante periodos de tiempo más prolongados que con soluciones convencionales y hay menor inducción de TMM. Igualmente, los estudios en modelos animales describen casi de forma universal atenuación de las lesiones descritas con soluciones convencionales. Se observa mejor preservación del peritoneo²⁰⁻²³, menor grado de fibrosis²¹⁻²⁴ y menor inducción de angiogénesis²⁰⁻²⁴ en animales tratados con soluciones biocompatibles frente a los tratados con soluciones convencionales. Algunos de ellos describen, además, menor acúmulo de productos de glicación avanzada (AGE) con estas soluciones²¹. La VH no se ha analizado en modelos animales al no haberse conseguido reproducir.

Asimismo, estudios recientes²⁵ han observado *menor respuesta* inflamatoria peritoneal con estas soluciones, con menor infiltración peritoneal de macrófagos M2 (fenotipo asociado con fibrosis) y de linfocitos Th7/IL-17+ (relacionados con respuesta inmunitaria peritoneal), lo que apoya los hallazgos anteriormente descritos de mejor tolerancia peritoneal.

ESTUDIOS DE BIOPSIA PERITONEAL EN PACIENTES TRATADOS CON SOLUCIONES BIOCOMPATIBLES (FIG. 2)

Existen pocos estudios de biopsia peritoneal en pacientes en DP tratados con estas soluciones (tabla 1). En general, incluyen un escaso número de pacientes y casi todos con largas estancias en la técnica. Los primeros casos descritos muestran mejor preservación de la capa mesotelial, con peritoneos prácticamente intactos en pacientes con largas estancias en DP, con antecedentes de peritonitis o sin ellos²⁶⁻²⁸. Algunos autores han observado un aumento del grosor submesotelial tras cortas estancias en DP²⁹, mientras que otros describen pacientes con largas estancias en la técnica que apenas desarrollan fibrosis con estas soluciones^{26,27}. En estos primeros estudios, tanto en los pacientes con cortas estancias como en aquellos con largas estancias, no se ha observado aumento de angiogénesis ni desarrollo de VH con estas soluciones^{26,27,29}.

La primera serie de pacientes en DP tratados con soluciones biocompatibles fue descrita en 2012 por Ayuzawa et al.30, que observan mínimos cambios en la membrana peritoneal en 11 pacientes con más de 3 años en DP. Su principal limitación es que se trata de una serie pequeña y que 7 de los 11 pacientes estaban recibiendo un tratamiento combinado de DP y hemodiálisis en el momento de la obtención de la biopsia a causa de problemas funcionales de la membrana peritoneal, lo que puede condicionar, en parte, los hallazgos encontrados. El primer

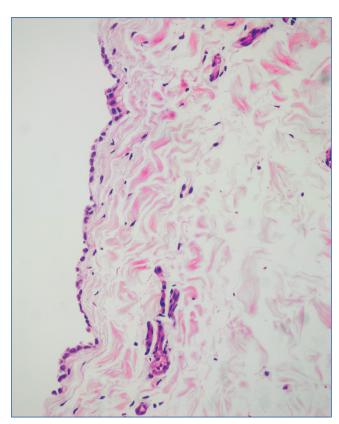


Figura 2. Biopsia peritoneal de paciente tratado con solución biocompatible con mesotelio íntegro y submesotelio de grosor normal de aspecto laxo.

estudio comparativo fue realizado por Kawanishi et al.31 en 24 pacientes en DP (12 tratados con soluciones biocompatibles y 12 con soluciones convencionales) con largas estancias en DP y sin antecedente de peritonitis, y en 13 controles urémicos sin diálisis. Los principales hallazgos encontrados fueron menor grado de fibrosis y VH, así como menor depósito de AGE, en pacientes con soluciones biocompatibles. Paradójicamente, observaron un aumento de la proliferación vascular peritoneal en estos pacientes, que no se asociaba a problemas funcionales peritoneales. Hay que tener en cuenta que esta serie incluye 11 pacientes con fallo de membrana.

Hamada et al.³², en un estudio multicéntrico con pacientes con largas estancias en DP y sin peritonitis previa, confirman una menor progresión de la VH con soluciones biocompatibles, aunque no encuentran diferencias significativas en cuanto al grosor submesotelial con ambas soluciones. Más tarde, Del Peso et al.33, en un estudio comparativo ajustado por tiempo en DP de 23 pacientes tratados con soluciones biocompatibles frente a 23 pacientes con soluciones convencionales, con un seguimiento medio de 2 años y biopsias peritoneales extraídas en situación clínica estable, describen una considerable mejor preservación mesotelial y menor prevalencia y gravedad de la VH. Asimismo, observan una tendencia a menor inducción de fibrosis y TMM, que alcanzó la significación estadística cuando se excluyó a los pacientes con antecedentes de peritonitis.

Tabla 1. Estudios de biopsia peritoneal en pacientes tratados con soluciones biocompatibles

| | Número de pacientes | Tiempo en DP | Daño mesotelial | Transición mesotelio- mesenquimal | Fibrosis submesotelial | ¥ | Angiogénesis | Comentarios |
|--------------------|--------------------------------------|---------------------------|--------------------|-----------------------------------------|---------------------------|----------------|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Shimizu, 2007 | 1 BC | 4 años | Mínimo | ı | No | No No | 1 | |
| Tonar, 2010 | 1 BC | 6 meses | 1 | 1 | Sí | 1 | No | Comparación entre antes de la DP y después del inicio de la DP |
| Ayuzawa, 2012 | 11 BC | > 3 años | 1 | 1 | Mínima | Mínima | ı | 7 pacientes con terapia híbrida DP/HD Varios pacientes con fallo de membrana Sin aumento de fibrosis y VH con tiempo de DP |
| Kamijo, 2013 | 1 BC | 9 años | No | I | Mínima | N _o | 1 | 1 |
| Kawanishi, 2013 | 12 BC 12 CV 13 urémicos | 52 meses 57 meses - | 1 | ı | Menor en BC | Menor en BC | Mayor en BC | 11 pacientes con fallo de membrana |
| Hamada, 2015 | 61 BC 80 CV | 33 meses 62 meses | 1 | ı | Similar entre BC y CV | Menor en BC | ı | 15 pacientes con terapia híbrida DP/HD |
| Del Peso, 2016 | 23 BC 23 CV | 22 meses 24 meses | Menor en BC | Menor en BC | Menor en BC | Menor en BC | 1 | Pacientes sin fallo de membrana |
| Schaefer, 2018 | 82 BC 90 urémicos 56 controles | 2-85 meses | Mínimo | Sí | Mínima | 1 | Sí | Sin grupo control con CVMayor lesión mesotelial y fibrosis a mayor tiempo DP |
| Tawada, 2019 | 73 BC 54 CV | 44 meses 102 meses | 1 | ı | Menor en BC | Menor en BC | - | 52 pacientes con fallo de membrana |

Tawada et al.³⁴, en una serie de 127 pacientes con largas estancias en DP (73 tratados con soluciones biocompatibles y 54 con soluciones convencionales) que incluye a 52 pacientes con fallo funcional peritoneal, han confirmado los hallazgos descritos por Kawanishi et al.: menor fibrosis, VH y depósito de AGE en pacientes con soluciones biocompatibles. Paralelamente a lo anteriormente descrito por Kawanishi et al., este estudio encuentra aumento de la densidad vascular en pacientes con soluciones biocompatibles, pero no diferente de forma importante a lo encontrado en pacientes con soluciones convencionales. Más recientemente, estudios realizados con microscopio electrónico han encontrado menores alteraciones ultraestructurales en células endoteliales y pericitos de pacientes con soluciones biocompatibles cuando se compararon con los tratados con soluciones convencionales³⁵.

En un sentido inverso a lo encontrado en adultos, Schaefer et al.³⁶, en una población pediátrica en DP tratada con soluciones biocompatibles, han descrito intensa angiogénesis en etapas tempranas del tratamiento, acompañada de signos inflamatorios (infiltración de leucocitos y macrófagos), TMM y activación fibroblástica. La principal limitación de este estudio es la ausencia de un grupo tratado con soluciones convencionales que sirva de control. Un estudio transcriptómico y proteómico realizado anteriormente por el mismo grupo³⁷ en 15 niños tratados con soluciones biocompatibles relacionó la existencia de vascu-

lopatía en arteriolas peritoneales con sobreexpresión del sistema de complemento y lo correlacionó con el grado de exposición a glucosa y el grado de vasculopatía. No puede descartarse un factor relacionado con la edad para justificar las diferencias entre niños y adultos en su respuesta a soluciones biocompatibles.

En conclusión, los distintos estudios realizados con biopsia peritoneal en pacientes adultos tratados con soluciones biocompatibles han demostrado, en general, una atenuación de las alteraciones descritas con soluciones convencionales, como menor lesión mesotelial, menor TMM y fibrosis, y menor VH. La biopsia peritoneal es una técnica que puede proporcionar una información muy valiosa a la hora de interpretar los mecanismos fisiopatológicos que se producen en la membrana peritoneal y nos puede ayudar a comprender el diferente impacto que tienen las distintas soluciones en el funcionamiento del peritoneo.

Financiación

Esta investigación ha sido financiada por becas del Instituto de Salud Carlos III (PI15/00120 a R.S. y PI18/00882 a M.A.B.).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Conceptos clave

- 1. La biopsia peritoneal es el método ideal para conocer las alteraciones morfológicas peritoneales derivadas del tratamiento con diálisis peritoneal (DP), pero su uso es limitado por su invasividad.
- 2. Para interpretar correctamente la biopsia peritoneal, es necesario conocer varios parámetros: edad del paciente, tiempo en DP, antecedentes peritoneales, tipo de soluciones utilizadas y estado funcional de la membrana en el momento de la toma de la muestra.
- **3.** Las alteraciones anatómicas observadas en pacientes en DP se relacionan, fundamentalmente, con factores derivados del propio tratamiento con DP, más que con la existencia de uremia o de diabetes.
- **4.** Múltiples estudios *in vitro*, *ex vivo* y en animales, así como en pacientes tratados con DP, han demostrado que las soluciones convencionales provocan efectos nocivos en la membrana peritoneal. Las alteraciones peritoneales observadas con más frecuencia son: pérdida del mesotelio, transición mesotelio-mesenquimal (TMM), fibrosis submesotelial y vasculopatía hialinizante (VH). Los pacientes con fallo funcional peritoneal presentan, además, aumento del número de vasos (angiogénesis).
- **5.** El uso de soluciones biocompatibles atenúa el daño peritoneal observado con soluciones convencionales y se ha descrito mejor preservación del mesotelio y menor inducción de TMM, fibrosis y VH. Estos hallazgos se han demostrado tanto en estudios experimentales como en pacientes en DP.

En definitiva, la biopsia peritoneal nos proporciona información muy valiosa de la respuesta del peritoneo al uso de soluciones de diálisis con distinta biocompatibilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Schaefer B, Bartosova M, Macher-Goeppinger S, Ujszaszi A, Wallwiener M, Nyarangi-Dix J, et al. Quantitative histomorphometry of the healthy peritoneum. Sci Rep. 2016;6:21344.
- Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, et al; Peritoneal Biopsy Study Group. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. J Am Soc Nephrol. 2002;13:470-9.
- Honda K, Hamada C, Nakayama M, Miyazaki M, Sherif AM, Harada T, et al; Peritoneal Biopsy Study Group of the Japanese Society for Peritoneal Dialysis. Impact of uremia, diabetes, and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis: a quantitative study of peritoneal membrane morphology. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:720-8.
- Contreras-Velázquez JC, Soto V, Jaramillo-Rodríguez Y, Samaniego-Ríos LI, Quiñones-Pérez V, Ávila M et al. Clinical outcomes and peritoneal histology in patients starting peritoneal dialysis are related to diabetic status and serum albumin levels. Kidney Int Suppl. 2008;108:S34-41.
- Jiménez-Heffernan JA, Aguilera A, Aroeira LS, Lara-Pezzi E, Bajo MA, Del Peso G, et al. Immunohistochemical characterization of fibroblast subpopulations in normal peritoneal tissue and in peritoneal dialvsis-induced fibrosis. Virchows Arch. 2004:444:247-56.
- Jiménez-Heffernan JA, Perna C, Bajo MA, Picazo ML, Del Peso G, Aroeira L, et al. Tissue distribution of hyalinazing vasculopathy lesions in peritoneal dialysis patients: an autopsy study. Pathol Res Pract. 2008;204:563-7.
- Del Peso G, Jiménez-Heffernan JA, Bajo MA, Aroeira LS, Aguilera A, Fernández-Perpén A, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells is an early event during peritoneal dialysis and is associated with high peritoneal transport. Kidney Int Suppl. 2008;108:S26-33.
- 8. Sherif AM, Nakayama M, Maruyama Y, Yoshida H, Yamamoto H, Yokoyama K, et al. Quantitative assessment of the peritoneal vessel density and vasculopathy in CAPD patients. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:1675-81.
- Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Domínguez-Jiménez C, Jiménez-Heffernan JA, et al. Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. N Engl J Med. 2003;348:403-13.
- Aroeira LS, Aguilera A, Selgas R, Ramírez-Huesca M, Pérez-Lozano ML, Cirugeda A, et al. Mesenchymal conversion of mesothelial cells as a mechanism responsible for high solute transport rate in peritoneal dialysis: Role of vascular endothelial growth factor. Am J Kidney Dis. 2005;46:938-48.
- Aroeira LS, Aguilera A, Sanchez-Tomero JA, Bajo MA, Del Peso G, Jimenez-Heffernan JA, et al. Epithelial to mesenchymal transition and peritoneal membrane failure in peritoneal dialysis patients: pathologic significance and potential therapeutic interventions. J Am Soc Nephrol. 2007;18:2004-13.
- 12. Rodrigues-Diez R, Aroeira LS, Orejudo M, Bajo MA, Jimenez-Heffernan JA, Rodrigues-Diez RR, et al. IL-17A is a novel player in dialysis-induced peritoneal damage. Kidney Int. 2014;86:303-15.
- 13. Plum J, Hermann S, Fusshöller A, Schoenicke G, Donner A, Röhrborn A, et al. Peritoneal sclerosis in peritoneal dialysis patients related to dialysis settings and peritoneal transport properties. Kidney Int Suppl. 2001;78:S42-7.

- Mateijsen MA, van der Wal AC, Hendriks PM, Zweers MM, Mulder J, Struijk DG, et al. Vascular and interstitial changes in the peritoneum of CAPD patients with peritoneal sclerosis. Perit Dial Int. 1999:19:517-25.
- 15. Erixon M, Wieslander A, Linden T, Carlsson O, Forsbäck G, Svensson E, et al. How to avoid glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids. Perit Dial Int. 2006;26:490-7.
- 16. Perl J, Nessim SJ, Bargman JM. The biocompatibility of neutral pH, low-GDP peritoneal dialysis solutions: benefit at bench, bedside, or both? Kidney Int. 2011;79:814-24.
- 17. Do JY, Kim YL, Park JW, Cho KH, Kim TW, Yoon KW, et al. The effect of low glucose degradation product dialysis solution on epithelial-to-mesenchymal transition in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int. 2005;Suppl 3:S22-5.
- 18. Bajo MA, Pérez-Lozano ML, Albar-Vizcaíno P, Del Peso G, Castro MJ, González-Mateo G, et al. Low-GDP peritoneal dialysis fluid ('balance') has less impact in vitro and ex vivo on epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) of mesothelial cells than a standard fluid. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:282-91.
- Fernández-Perpén A, Pérez-Lozano ML, Bajo MA, Albar-Vizcaíno P, Sandoval Correa P, Del Peso G, et al. Influence of bicarbonate/low-GDP peritoneal dialysis fluid (BicaVera) on in vitro and ex vivo epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. Perit Dial Int. 2012;32:292-304.
- Hekking LH, Zareie M, Driesprong BA, Faict D, Welten AG, de Greeuw I, et al. Better preservation of peritoneal morphologic features and defense in rats after long-term exposure to a bicarbonate/lactate- buffered solution. J Am Soc Nephrol. 2001;12: 2775-86.
- 21. Mortier S, Faict D, Schalkwijk CG, Lameire NH, De Vriese AS. Long-term exposure to new peritoneal dialysis solutions: Effects on the peritoneal membrane. Kidney Int. 2004;66:1257-65.
- 22. Zareie M, van Lambalgen AA, ter Wee PM, Hekking LH, Keuning ED, Schadee-Eestermans IL, et al. Better preservation of the peritoneum in rats exposed to amino acid-based peritoneal dialysis fluid. Perit Dial Int. 2005;25:58-67.
- 23. Krediet RT, Zweers MM, van Westrhenen R, Zegwaard A, Struijk DG. Effects of reducing the lactate and glucose content of PD solutions on the peritoneum. Is the future GLAD? NDT Plus. 2008;1(Suppl 4):iv56-iv62.
- 24. Kim CD, Kwon HM, Park SH, Oh EJ, Kim MH, Choi SY, et al. Effects of low glucose degradation products peritoneal dialysis fluid on the peritoneal fibrosis and vascularization in a chronic rat model. Ther Apher Dial. 2007;11:56-64.
- 25. Cuenca MV, Keuning ED, Talhout W, Paauw NJ, van Ittersum FJ, ter Wee PM, et al. Differences in peritoneal response after exposure to low-GDP bicarbonate/lactate-buffered dialysis solution compared to conventional dialysis solution in a uremic mouse model. Int Urol Nephrol. 2018;50:1151-61.
- 26. Shimizu H, Ishibashi Y, Kumagai T, Kaname S, Fujita T, Sai K, et al. Long-term effect of peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration on peritoneum: a case report. Perit Dial Int. 2007;27:92-4.
- 27. Kamijo Y, Lida H, Saito K, Furutera R, Ishibashi Y. Normal peritoneum after nine years of peritoneal dialysis with biocompatible dialysate: a case report. Perit Dial Int. 2013;33:712-4.

- 28. Tsukamoto M, Ishibashi Y, Takazawa Y, Komemushi Y, Kume H. Normal peritoneal histology after ten years of peritoneal dialysis in a contemporary Japanese patient. Perit Dial Int. 2013;33:463-4.
- 29. Tonar Z, Opatrná S, Krízková V, Kocová J, Boudová L, Hes O, et al. A case study on peritoneal dialysis with biocompatible peritoneal dialysis fluid: Increase in submesothelial compact zone thickness but not vessel density. Ther Apher Dialysis. 2010;14:438-41.
- 30. Ayuzawa N, Ishibashi Y, Takazawa Y, Kume H, Fujita T. Peritoneal morphology after long-term peritoneal dialysis with biocompatible fluid: Recent clinical practice in Japan. Perit Dial Int. 2012:32: 159-67.
- 31. Kawanishi K, Honda K, Tsukada M, Oda H, Nitta K. Neutral solution low in glucose degradation products is associated with less peritoneal fibrosis and vascular sclerosis in patients receiving peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 2013;33:242-51.
- 32. Hamada C, Honda K, Kawanishi K, Nakamoto H, Ito Y, Sakurada T, et al. Morphological characteristics in peritoneum in patients with neutral peritoneal dialysis solution. J Artif Organs. 2015;18:243-50.

- 33. Del Peso G, Jiménez-Heffernan JA, Selgas R, Remón C, Ossorio M, Fernández-Perpén A, et al. Biocompatible dialysis solutions preserve peritoneal mesothelial cell and vessel wall integrity. A case-control study on human biopsies. Perit Dial Int. 2016;36:129-34.
- 34. Tawada M, Hamada C, Suzuki Y, Sakata F, Sun T, Kinashi H, et al. Effects of long-term treatment with low-GDP, pH-neutral solutions on peritoneal membranes in peritoneal dialysis patients. Clin Exp Nephrol. 2019;23:689-99.
- 35. Kawanishi K, Honda K, Hamada C. Recommendations for pathological diagnosis on biopsy samples from peritoneal dialysis patients. Pleura and Peritoneum 2017;2:3-15.
- 36. Schaefer B, Bartosova M, Macher-Goeppinger S, Sallay P, Vörös P, Ranchin B, et al. Neutral pH and low-glucose degradation product dialysis fluids induce major early alterations of the peritoneal membrane in children on peritoneal dialysis. Kidney Int. 2018;94:419-29.
- 37. Bartosova M, Schaefer B, Bermejo JL, Tarantino S, Lasitschka F, Macher-Goeppinger S, et al. Complement activation in peritoneal dialysis–induced arteriolopathy. J Am Soc Nephrol. 2018;29:268-82.

Guías NICE 2019 sobre tratamiento de los trastornos hipertensivos del embarazo. La visión del nefrólogo

María Patrocinio Rodríguez Benítez

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NefroPlus 2020;12(1):15-19

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipertensivos del embarazo (THE) son una complicación obstétrica frecuente y un importante problema de salud pública¹. Afectan al 6-8% de gestantes en Europa. En países desarrollados, su incidencia y prevalencia están aumentando^{2,3}. Este hecho está relacionado, fundamentalmente, con la edad materna. Cada vez es más habitual encontrar en la práctica clínica a primíparas mayores de 40 años, con mayor comorbilidad⁴. El 1-1,5% de gestantes presentan hipertensión arterial (HTA) crónica y en el caso de primíparas mayores de 35 años alcanza el 8%. La frecuencia de HTA crónica en el embarazo está condicionada por el aumento de la edad materna y por la mayor prevalencia de obesidad y síndrome metabólico⁵⁻⁷.

Los THE se clasifican en 4 categorías según los criterios de la International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, clasificación avalada por las principales guías internacionales y la mayoría de las sociedades científicas, incluida la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (tabla 1)^{8,9}.

Representan la principal causa de morbimortalidad materno-perinatal^{10,11}. La preeclampsia (PE) grave puede condicionar complicaciones tan importantes como: hemorragia cerebral, rotura hepática, insuficiencia renal aguda y edema agudo de pulmón¹². Existe una asociación entre PE y el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular, como HTA, dislipemia, resistencia a la insulina, aumento de diversos marcadores de inflamación, obesidad y mayor prevalencia de síndrome metabólico^{13,14}. La PE puede ser un buen factor predictivo de enfermedad cardiovascular (ECV) y el embarazo, una situación óptima para identificar a mujeres con un riesgo cardiovascular incrementado¹⁵⁻¹⁷. La fuerte asociación entre PE y riesgo de ECV condicionó que la American Heart Association, en sus guías de 2011 de prevención de ECV en mujeres, incluyera la necesidad de recoger la

Correspondencia: María Patrocinio Rodríguez Benítez

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Dr. Esquerdo, 46. 28007 Madrid. prodriguezb@senefro.org

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

historia obstétrica para evaluar el riesgo cardiovascular de la paciente¹⁸. Los THE son responsables, aproximadamente, del 18% de las causas de mortalidad materna en el mundo, lo que corresponde a 62.000-77.000 muertes/año^{10,11}.

La PE grave condiciona alrededor del 5% de las muertes fetoperinatales. Se asocia hasta en el 10% con partos prematuros, recién nacidos con bajo peso para la edad gestacional y crecimiento intrauterino restringido (CIR). Su impacto persiste después del periodo neonatal, predispone a los niños a trastornos metabólicos, como HTA, dislipemia, diabetes mellitus y obesidad¹9. En los últimos años, se ha constatado que la PE repercute negativamente en su desarrollo neurológico y existe una relación entre PE y autismo^{20,21}.

La importante repercusión materno-perinatal de los THE justifica la necesidad de guías destinadas al tratamiento de esta patología, a su prevención y seguimiento posparto^{22,23}. Este artículo discute lo recogido en la guía NICE publicada en 2019²⁴. Esta guía establece directrices sobre el diagnóstico y el tratamiento de la HTA, incluida la PE, durante el embarazo, parto y posparto. Incluye consejos para las mujeres con hipertensión crónica que desean concebir y, finalmente, advierte del riesgo de recurrencia de THE en futuros embarazos y del riesgo futuro de presentar ECV. Esta revisión pretende recoger la visión del nefrólogo y, por tanto, omite todo lo referente al control obstétrico y cuidados perinatales.

REDUCCIÓN DEL RIESGO DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO EN LA MUJER GESTANTE

En primer lugar, es importante identificar a las gestantes en riesgo de desarrollar THE (tabla 2).

Se deben implementar medidas preventivas en gestantes que presenten un factor de alto riesgo o más de un factor de riesgo moderado (v. tabla 2). Solamente la toma precoz, a partir de la 12.ª semana de gestación, de ácido acetilsalicílico (AAS), con una dosis recomendada en España de 100 mg/día, ha conseguido demostrar algún beneficio. El resto de las medidas estudiadas (heparinas de bajo peso molecular, diuréticos, suplementos nutricionales o la restricción de sal) no ha demostrado ninguna utilidad en prevenir los THE.

Preeclampsia (PE), eclampsia y síndrome de HELLP

Aparición *de novo*, después de la 20.ª semana de gestación, de hipertensión (TAS ≥ 140 y/o TAD ≥ 90 mmHg) asociada a proteinuria importante (> 300 mg/día o índice proteína/creatinina > 0,3 mg/mg). En ausencia de proteinuria, aparición *de novo* de HTA y signos de disfunción orgánica, definida como:

- Trombocitopenia (menos de 100.000 plaquetas/µl)
- Alteraciones hepáticas (elevación de transaminasas 2 veces los valores normales)
- Insuficiencia renal (creatinina superior a 1,1 mg/dl o el doble de su valor basal, en ausencia de enfermedad renal)
- Edema pulmonar o alteraciones visuales o síntomas neurológicos
 Eclampsia: asociación de convulsiones en ausencia de patología neurológica

Síndrome de HELLP: hemólisis, aumento del nivel de enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo

Hipertensión crónica

Hipertensión pregestacional o que se diagnóstica antes de la 20.ª semana de gestación o que persiste tras la 12.ª semana posparto

Hipertensión crónica con preeclampsia sobreañadida

HTA crónica que desarrolla preeclampsia.

- a. Preeclampsia sobreimpuesta:
 - Proteinuria de novo o incremento de la ya existente y/o
 - Elevación de cifras de la TA o necesidad de mayor medicación
- b. Preeclampsia sobreimpuesta con criterios de gravedad:
 - TA grave (TAS ≥ 160 y/o TAD ≥ 110 mmHg), a pesar de tratamiento farmacológico
 - Trombocitopenia (< 100.000/µl)
 - Hipertransaminemia (2 veces los límites normales)
 - Aparición o empeoramiento de insuficiencia renal
 - Síntomas neurológicos: cefalea y fotopsias

Hipertensión gestacional

Se define como la aparición de hipertensión sin proteinuria ni otros signos o síntomas de preeclampsia después de las 20 semanas de gestación y que desaparece antes de la 12.ª semana posparto

HTA: hipertensión arterial; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

Es necesario alertar a la gestante sobre los síntomas de PE (cefalea intensa, alteraciones visuales, dolor epigástrico, edema súbito en cara, manos y pies) y también de la importancia de consultar precozmente en caso de que aparezcan.

Es fundamental implementar métodos de cribado en el primer trimestre de gestación, que incluyan factores de riesgo materno y biomarcadores²⁵.

VALORACIÓN DE LA PROTEINURIA EN LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO

Se recomienda realizar un estudio básico de orina (tira reactiva) como cribado y, si aparece más de una + de proteinuria, debe cuantificarse con índice de proteínas/creatinina o índice de albúmina/creatinina en orina, y considerar los mismos valores de positividad que en la población normal. La guía NICE desaconseja la determinación de proteinuria en orina de 24 horas para evitar retrasar el diagnóstico de PE. Esto no descarta su utilidad para cuantificar la proteinuria.

TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL CRÓNICA

El papel del nefrólogo en este tema es clave y comienza en el periodo pregestacional cuando la paciente hipertensa desea quedar-

se embarazada. Muchas de ellas están en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), contraindicados durante el embarazo, o con diuréticos tiacídicos, cuyo uso se des-

Tabla 2. Factores de riesgo para el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo (THE)

| Riesgo alto | Riesgo moderado |
|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------|
| HTA crónica | Edad ≥ 40 años |
| THE en gestación previa | Primera gestación |
| Enfermedad renal crónica | Embarazo múltiple |
| Enfermedad autoimmune: LES, síndrome antifosfolípido | Tiempo intergestacional > 10 años |
| Diabetes | IMC ≥ 35 kg/m² |
| | Antecedentes familiares de preeclampsia |

HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; LES: lupus eritematoso sistémico.

aconseja por el mayor riesgo de anomalías congénitas. Estos fármacos deberán sustituirse por otros compatibles con la gestación. El tratamiento con labetalol, nifedipino o alfametildopa, por este orden, son los considerados más adecuados. Se mantiene en un segundo escalón el uso de hidralacina. En casos graves, en los cuales no se consigue controlar la TA, se deberá valorar el ingreso y el uso de medicación antihipertensiva intravenosa.

El objetivo de control de la TA será de 135/85 mmHg y se deberá suspender el tratamiento con TA inferior a 110/70 mmHg. Si la gestante no recibía previamente tratamiento antihipertensivo, se iniciará si mantiene TA superior a 140/90 mmHg^{24,26}.

Las gestantes con HTA crónica corren mayor riesgo de desarrollar PE. El nefrólogo también deberá alertar sobre otros factores de riesgo que predispongan al desarrollo de una PE sobreañadida, como la existencia de proteinuria o insuficiencia renal. En todo caso, está indicado el uso de AAS como se ha comentado anteriormente.

En 2016, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón se creó un grupo multidisciplinario de obstetras, nefrólogos y anestesiólogos para el tratamiento de los THE. En 2019 se publicó un protocolo de actuación, en el que se recoge que las gestantes con HTA crónica serán valoradas conjuntamente por Nefrología y Obstetricia, tanto durante la gestación como en el posparto inmediato. Se aconseja reiniciar, en el posparto, la medicación antihipertensiva pregestacional, siempre que sea compatible con la lactancia.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL GESTACIONAL

En primer lugar, se deben identificar aquellos factores de riesgo que predispongan al desarrollo de una PE sobreimpuesta (v. tabla 2). En caso de sospecha, debe realizarse cribado mediante pruebas basadas en el factor de crecimiento placentario^{27,28}.

Respecto al abordaje, a diferencia de guías previas, se establecen 2 grados de HTA: pacientes con tensión arterial sistólica (TAS) entre 140-159 mmHg y/o tensión arterial diastólica (TAD) entre 90-109 mmHg, y pacientes con HTA grave: TAS igual o superior a 160 mmHg y/o TAD igual o superior a 110 mmHg. Al igual que en la HTA crónica, se iniciará tratamiento cuando la TA sea superior a 140/90 mmHg con un objetivo de TA igual o inferior a 135/85 mmHg. La medicación antihipertensiva que debe emplearse es la misma que en la HTA crónica: labetalol, nifedipino y alfametildopa, y, si no se controla con estos fármacos, hidralacina. En casos de HTA grave, debe ingresarse a la paciente, valorar el tratamiento antihipertensivo intravenoso, iniciar neuroprotección materna con sulfato de magnesio y maduración pulmonar fetal con esteroides si la edad gestacional es inferior a 34 semanas. Si no se consigue un control adecuado de la TA o se desarrolla una PE grave, debe inducirse el parto.

TRATAMIENTO DE LA PREECLAMPSIA

Respecto al tratamiento de la HTA, tanto durante la gestación como en el posparto, se seguirán las mismas pautas indicadas en la HTA gestacional. Es fundamental identificar las formas graves (plaquetopenia, citólisis hepática, creatinina plasmática superior a 1,1 mg/dl, oliguria, trastornos visuales, cefalea intensa, etc.), que requerirán ingreso y uso de las medidas indicadas en el punto anterior respecto al tratamiento de la HTA grave. La indicación de la inducción del parto siempre se dejará a criterio del obstetra.

En el caso de que la paciente desarrolle eclampsia, se utilizará el sulfato de magnesio como tratamiento anticonvulsivo. Se tendrá especial precaución con aquellas pacientes con disfunción renal. No se utilizará el diacepam o la fenitoína como alternativa.

En el síndrome de HELLP, el único tratamiento adecuado es la finalización del parto. No está indicado el uso de esteroides ni la plasmaféresis.

Son causa de ingreso en la unidad de cuidados intensivos la necesidad de ventilación mecánica, el desarrollo de eclampsia, el síndrome de HELLP, hemorragia, oliguria mantenida en el tiempo, trastornos electrolíticos graves, necesidad de tratamiento antihipertensivo intravenoso, evidencia de insuficiencia cardiaca o alteraciones neurológicas graves.

TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS HIPERTENSIVOS DEL EMBARAZO EN EL POSPARTO

En este periodo, hay que diferenciar si la paciente va a optar por la lactancia materna o no. En mujeres no lactantes, el tratamiento se establecerá siguiendo los mismos cánones que en la población general. En el caso de que la paciente se decida por la lactancia materna, hay que tener en cuenta que los antihipertensivos pueden pasar a la leche, pero que la mayoría lo hacen a niveles muy bajos y es muy poco probable que tengan algún efecto clínico sobre el recién nacido. De cualquier modo, la paciente deberá ser informada. También se deberá informar al neonatólogo, sobre todo en caso de bebés prematuros, del tratamiento antihipertensivo de la madre y, al alta, vigilar al recién nacido sobre la aparición de posibles efectos secundarios (somnolencia, palidez y frialdad distal). Hay que tener en cuenta que la mayoría de los medicamentos no se prueban en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, por lo que las advertencias que aparezcan en la ficha técnica con frecuencia no se deben a problemas de seguridad específicos o evidencia de daño.

La guía NICE considera de elección enalaprilo, nifedipino/ amlodipino y, si no hay un control adecuado, atenolol/labetalol. No aconseja el uso de ARA-II o diuréticos. Se deberá suspender la alfametildopa por el mayor riesgo de depresión materna. El objetivo es controlar la TA por debajo de 140/90 mmHg y reducir las dosis si la TA es inferior a 130/80 mmHg. Se aconseja iniciar tratamiento antihipertensivo en caso de que la TA sea igual o superior a 150/100 mmHg si la paciente no lo había precisado durante la gestación.

Nuestra pauta de tratamiento es similar: se inicia tratamiento con enalaprilo, asociando amlodipino si no se consigue un control adecuado. Se mantiene labetalol de rescate en casos de HTA persistente. En cuanto a los diuréticos, son fármacos seguros en

la lactancia²⁹ y, por consiguiente, no se debería desaconsejar su uso. Consiguen controlar la TA en pacientes que presentan signos de sobrecarga de volumen y que se mantienen hipertensas a pesar del tratamiento con enalaprilo/amlodipino.

CONSEJOS POSPARTO A PACIENTES QUE HAN PRESENTADO UN TRASTORNO HIPERTENSIVO DEL EMBARAZO

Debe vigilarse la aparición de síntomas de alarma de PE y, en caso de que aparezcan, acudir a urgencias.

Debe realizarse un seguimiento y un control ambulatorio de la TA y de la proteinuria: en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón se hace un seguimiento, en colaboración con atención primaria, en la consulta de puerperio patológico hasta la 12.ª semana posparto.

La probabilidad de recurrencia de THE es del 20%. El riesgo de recurrencia de PE es del 16%, pero aumenta al 33% si fue una PE precoz (menos de 34 semanas). Por este motivo, en caso de nueva gestación, se aconseja remitir a la paciente a la consulta de obstetricia de alto riesgo e iniciar precozmente el uso de AAS.

Los THE conllevan un mayor riesgo de presentar enfermedad cardiovascular en un futuro: aumenta entre 2 y 4 veces el riesgo

de desarrollar HTA crónica y 2 veces el riesgo de evento cardiovascular mayor o mortalidad cardiovascular en comparación con mujeres que no han tenido THE. Por ello, debe recomendarse una vida cardiosaludable, evitar hábitos tóxicos como el tabaquismo y mantener una dieta saludable que permita un adecuado control del peso. La obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de THE y de ahí la prioridad de que las pacientes con PE previa consigan mantenerse en un índice de masa corporal adecuado (18,5-24,9 kg/m²) antes de quedarse nuevamente embarazadas.

Respecto al riesgo de enfermedad renal crónica (ERC), aunque se ha debatido mucho sobre el tema, las pacientes con PE que tras el parto queden normotensas y sin albuminuria no tienen un riesgo absoluto mayor de desarrollar ERC^{30,31}.

Si persiste la proteinuria a las 6-8 semanas posparto, se deberá realizar una nueva determinación a los 3 meses y, si se confirma, deberá derivarse a la paciente a la consulta de Nefrología.

Conflicto de intereses

La Dra. María Patrocinio Rodríguez Benítez declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel JP, et al. Preeclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG. 2014;121:14-24.
- Hucheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011;25:391-403.
- 3. Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis. Hypertens Res. 2016;40:213-20.
- 4. Molina-García L, Hidalgo-Ruiz M, Arredondo-López B, Colomino-Ceprián S, Delgado-Rodríguez M, Martínez-Galiano JM. Maternal age and pregnancy, childbirth and the puerperium: obstetric results. J Clin Med. 2019;8:672.
- 5. Simko M, Totka A, Vondrova D, Samohyl M, Jurkovi J, Trnka M, et al. Maternal body mass index and gestational weight gain and their association with pregnancy complications and perinatal conditions. Int J Environ Res Public Health. 2019;16:1751.
- Bateman BT, Bansil P, Hernandez Díaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalence, trends and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. Am J Obstet Gynecol. 2012;206:134.e1-8.
- Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;348:g2301.
- 8. Roberts JM, August PA, Bakris G, et al. Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of obstetricians and gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013;122:1122-31.

- Protocolos asistenciales en obstetricia, trastornos hipertensivos del embarazo, Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO), 2006. http://www.sego.es.
- Lo JO, Mission JF, Caughey AB. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. Curr Opin Obstet Gynecol. 2013;25:124-32.
- Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011–2013. Obstet Gynecol. 2017;0:1-8.
- 12. Judy AE, McCain CL, Lawton ES, Morton CH, Main EK, Druzin ML. Systolic hypertension, preeclampsia-related mortality, and stroke in California. Obstet Gynecol. 2019;133:1151-9.
- 13. Mito A, Arata N, Qiu D, Sakamoto N, Murashima A, Ichihara A, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: a strong risk factor for subsequent hypertension 5 years after delivery. Hypertens Res. 2018;41:141-6.
- 14. Heida KY, Franx A, Van Rijn BB, Eijkemans MCJ, Boer JMA, Verschuren MWM, et al. Earlier age of onset of chronic hypertension and type 2 diabetes mellitus after a hypertensive disorder of pregnancy or gestational diabetes mellitus. Hypertension. 2015;66:1116-22.
- Stuart JJ, Tanz LJ, Missmer SA, Rimm EB, Spiegelman D, James-Todd TM, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and maternal cardiovascular disease risk factor development: an observational cohort study. Ann Intern Med. 2018;169:224-32.
- 16. Veerbeek JHW, Hermes W, Breimer AY, van Rijn BB, Koenen SV, Mol BW, et al. Cardiovascular disease risk factors after early-onset pre-eclampsia, late-onset preeclampsia and pregnancy-induced hypertension. Hypertension. 2015;65:600-6.

- 17. Bokslag A, Teunissen PW, Franssen C, Van Kesteren F, Kamp O, Ganzevoort W, et al. Effect of early-onset preeclampsia on cardio-vascular risk in the fifth decade of life. Am J Obstet Gynecol. 2017;216:523.e1-7.
- 18. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women-2011 update: a guideline from the American Heart Association. Circulation. 2011;123:1243-62.
- Zhang S, Wang L, Leng J, Liu H, Li W, Zhang T, et al. Hypertensive disorders of pregnancy in woman with gestational diabetes mellitus on overweight status of their children. J Hum Hypertens. 2017;31: 731-6
- Xu RT, Chang QX, Wang QQ, Zhang J, Xia LX, Zhong N, et al. Association between hypertensive disorders of pregnancy and risk of autism in offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Oncotarget. 2019;9:1291-301.
- 21. Nicolás C, Benítez PR, Riaño MO, Canencia LM, Mercurio C, Fernández MS, et al. Preeclampsia: long-term effects on pediatric disability. J Neonatal Perinatal Med. 2016;9:41-8.
- 22. Bazzano AN, Green E, Madison A, Barton A, Gillispie V, Bazzano LAL, et al. Assessment of the quality and content of national and international guidelines on hypertensive disorders of pregnancy using the AGREE II instrument. BMJ Open. 2016;6:e009189.
- 23. Espinoza J, Vidaeff A, Pettker CM, Simhan H, Committee on Practice Bulletin-Obstetrics. Gestational hypertension and preeclampsia. The American College of Obstetricians and Gynecologists 2019;133:e1-e25

- 24. NICE guideline 2019. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. https://www.nice.org.uk/guidance/ng133.
- 25. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre- eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. Int J Gynecol Obstet. 2019;145(Suppl. 1):1-33.
- 26. Vidaeff A, Espinoza J, Simhan H, Pettker CM, and Committee on Practice Bulletin-Obstetrics. Chronic Hypertension in Pregnancy. The American College of Obstetricians and Gynecologists. 2019;133:e26-e50.
- 27. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1: PIGF Ratio in women with suspected preeclampsia. N Engl J Med. 2016;374:13-22.
- 28. Townsend R, Khalil A, Premakumar Y, Allotey J, Snell KIE, Chan C, et al. Prediction of pre-eclampsia: review of reviews. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;54:16-27.
- 29. E-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; © 2002 [actualizado 14 Ago 2020]. Disponible en http://e-lactancia.org.
- 30. Ayansina D, Black C, Hall SJ, Marks A, Millar C, Prescott GJ, et al. Long-term effects of gestational hypertension and pre-eclampsia on kidney function: Record linkage study. Pregnancy Hypertens. 2016;6:344-9.
- 31. Bhattacharya S, Ayansina D, Black C, Hall S, Afolabi E, Millar C. Are women with gestational hypertension or preeclampsia at an increased long-term risk of kidney function impairment? Pregnancy Hypertens. 2012;2:262.

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 gueremos 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 sique los siquientes 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 guedará 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

¿El efecto cardio- y nefroprotector de la canagliflocina beneficia exclusivamente a población en prevención secundaria (PS) o se extiende también a pacientes en prevención primaria (PP)?

Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompoint S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJL, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: Results from the randomized CREDENCE trial. Circulation. 2019;140:739-50.

Análisis crítico: María Marques Vidas^{1,2}, Paula López Sánchez¹, Alba Maroto Aramendi¹, José Portolés-Pérez^{1,2}*

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

²REDInREN ISCIII 016/009/009. Madrid

NefroPlus 2020:12(1):21-24

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento



CREDENCE es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y de casos y controles en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) diabética. El estudio se cerró prematuramente tras el primer análisis intermedio a criterio del comité independiente de control de los datos (referencia a datos de CREDENCE publicados previamente). Contó con una población de 4.401 participantes aleatorizados y una media de sequimiento de 2,62 años.

Asignación



La asignación de tratamiento fue aleatorizada con una relación 1:1 a tratamiento con canagliflocina (100 mg/día) o placebo y estratificada en función del filtrado glomerular estimado (FGe) según la fórmula de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) en el cribado: desde 30 hasta < 45, desde 45 hasta < 60 y desde 60 hasta < 90 ml/min/1,73 m².

■ Enmascaramiento



Doble ciego: paciente y profesional clínico.

■ Ámbito



Multicéntrico e internacional, con 4.401 participantes de 34 países.

Pacientes



Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión del estudio CREDENCE fueron los siguientes: edad de 30 años o superior, diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) y glucohemoglobina entre el 6,5 y el 12%, FGe por CKD-EPI desde 30 hasta < 90 ml/min/1,73 m² y albuminuria (cociente albúmina/creatinina urinarias [CACu] de > 300 a 5.000 mg/g) en

tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de la angiotensina II a dosis máxima tolerada al menos durante 4 semanas. No se permitía el uso de doble bloqueo, antialdosterónicos o inhibidores directos de la renina.

Los participantes se clasificaron en el grupo de prevención primaria (PP) o en el de prevención secundaria (PS) según los antecedentes disponibles en la historia clínica recogida por los investigadores. Se clasificó como PS a aquel participante con antecedente de enfermedad vascular coronaria, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica. Todos los demás participantes se clasificaron como PP.

Intervención

Canagliflocina (100 mg/día por vía oral) frente a placebo con visitas en las semanas 3, 13, 26 y, posteriormente, cada 13 semanas, alternando visitas presenciales con llamadas telefónicas.

Se realizó análisis por intención de tratar utilizando todo el tiempo de seguimiento (salvo en algunos subanálisis de seguridad, en que se utilizó el tiempo de exposición).

■ Variables de resultado

Las variables de resultado en este análisis incluyen la secuencia jerarquizada de objetivos compuestos especificados con anterioridad en el diseño de CREDENCE. En este subestudio se agruparon las variables de resultado en objetivos compuestos e independientes, como se especifica a continuación.

Variables cardiovasculares

Objetivo combinado: muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal e ictus no mortal.

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

- Cada uno de los eventos anteriores se analizó de forma independiente.
- Objetivo combinado: muerte de causa cardiovascular, IM no mortal, ictus no mortal, hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC) y hospitalización por angina inestable.
- Objetivo combinado: muerte de causa cardiovascular y hospitalización por IC.
- Hospitalización por IC.

Variables renales

 Objetivo combinado: enfermedad renal crónica avanzada o duplicado de creatinina sérica o muerte de causa CV o renal.

Variables de seguridad

 Efectos adversos (EA) y EA graves con especial mención a EA de interés (sospecha de pancreatitis, fracturas, cáncer de células renales y eventos de cetoacidosis diabética). Se presentan los resultados para la población global y para los subgrupos de PP y PS.

■ Tamaño muestral



Dado que este es un subanálisis del ensayo clínico CREDENCE, cuyo diseño y resultados han sido publicados con anterioridad, no se especifica en el artículo el cálculo del tamaño muestral, que figura en el artículo original.

■ Promoción

CREDENCE es un ensayo clínico esponsorizado y financiado por Janssen Research & Development LLC, en colaboración con el grupo de investigación académica George Clinical. Todos los autores del artículo hacen constar sus conflictos de intereses. En este subanálisis no se declara contar con financiación adicional.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

En cuanto a la asignación fármaco-placebo, los grupos son homogéneos.

En cuanto a la estratificación en PP o PS, hay diferencias considerables que, además, se señalan en el texto. En el grupo de PP, los pacientes eran más jóvenes (61,4 frente a 64,6 años), con mayor proporción de mujeres (el 36,6 frente al 31,3%) y de origen asiático (el 24,4 frente al 15,5%), y con menor duración de la diabetes (15,2 frente a 16,4 años). Sin embargo, no había diferencias importantes en el FGe o los valores de albuminuria entre los grupos de PP y PS (FGe medio: 56,8 frente a 55,5 ml/min/1,73 m²; CACu medio: 943 frente a 903 mg/g).

Resultados de las variables principales

Véanse las tablas 1 y 2.

Efectos secundarios

No hubo diferencias en la presencia de EA entre los participantes en PP en comparación con PS. En cuanto a EA imputables al fármaco, se presenta una tabla en material suplementario donde solo las infecciones genitourinarias micóticas muestran asociación con el uso de canagliflocina sin alcanzar significación estadística.

Tabla 1. Efectos de la canagliflocina en los objetivos cardiovasculares de la población global

| | Eventos (canagliflocina frente a placebo; %) | RR (IC del 95%) | NNT |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------|----------------|
| Muerte CV, IM e ictus | 9,9 frente a 12 | 0,81 [0,68-0,95] | 43 (24-190) |
| Muerte CV | 5,0 frente a 6,4 | 0,78 [0,61-1,01] | 73 (37-26.010) |
| Muerte CV, IM, ictus, hospitalización por insuficiencia cardiaca o angina | 12,4 frente a 16,4 | 0,76 [0,65-0,87] | 25 (17-52) |

CV: cardiovascular; IC: intervalo de confianza; IM: infarto de miocardio; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RR: riesgo relativo.

Tabla 2. Efectos de la canagliflocina en prevención primaria y prevención secundaria

| | Grupo de prevención | Eventos con canagliflocina (%) | Eventos con placebo (%) | RR (IC del 95%) | NNT |
|-----------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------|----------------------------|------------------|-------------|
| Muerte CV y hospitalización por insuficiencia cardiaca | PP | 5,9 | 7,9 | 0,75 [0,54-1,03] | 51* |
| | PS | 10,3 | 15,1 | 0,68 [0,55-0,86] | 22 (14-51) |
| Muerte CV, IM e ictus | PP | 5,7 | 8,3 | 0,68 [0,50-0,94] | 38 (21-201) |
| | PS | 13,9 | 16,1 | 0,87 [0,71-1,06] | 47* |
| Objetivo combinado renal | PP | 10,2 | 14,5 | 0,70 [0,56-0,88] | 24 (15-66) |
| | PS | 12,0 | 16,4 | 0,73 [0,60-0,90] | 23 (14-67) |

^{*}No se incluye IC del 95% cuando el riesgo relativo incluye el 1.

CV: cardiovascular; IC: intervalo de confianza; IM: infarto de miocardio; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; PP: prevención primaria; PS: prevención secundaria; RR: riesgo relativo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los principales ensayos clínicos con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT2) anteriores a CREDENCE habían demostrado reducción de eventos combinados cardiovasculares que, al parecer, beneficiaban exclusivamente a la población en PS. En este subestudio de CREDENCE se analizan los resultados de cardio- y nefroprotección estratificados según el criterio de PP o PS, y se concluye que ambos grupos de riesgo se benefician tanto desde el punto de vista cardiovascular como renal.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de iSGLT2 en pacientes con DM2 ha demostrado beneficios cardiovasculares y renales independientes de la capacidad de control glucémico de este grupo de fármacos. Los primeros ensayos clínicos, EMPAREG¹, CANVAS² y DECLARE³, se diseñaron para evaluar la seguridad cardiovascular de los 3 fármacos (empa-, cana- y dapagliflocina), a pesar de lo cual demostraron beneficios inesperados en eventos combinados cardiovasculares y renales. No obstante, los 3 ensayos clínicos presentaban limitaciones para extender estos resultados a una población más genérica: alto porcentaje de participantes en prevención primaria (PP), FGe relativamente preservados y pocos pacientes con albuminuria o proteinuria representativas.

CREDENCE es un ensayo clínico diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la canagliflocina en población con ERC de estadios 2, 3a, 3b y con proteinuria relevante. El elevado número de eventos en el brazo control respecto al grupo en tratamiento ocasionó un cierre prematuro del estudio con los resultados ya conocidos. Como ventaja añadida, este ensayo clínico incluía una proporción cercana al 50% de participantes en PS. Por ello, el objetivo de este subanálisis fue evaluar si los resultados cardio- y nefroprotectores de la canagliflocina se extendían a la población en PP. En este artículo se desglosan todos los objetivos combinados cardiovasculares y renales, y se obtiene beneficio, independientemente de la clasificación de los participantes en PP o PS.

Los propios autores mencionan la limitación que implica estratificar a la población de este modo atendiendo a la existencia de eventos registrados en la historia clínica con la posibilidad de estar infracategorizando a pacientes con enfermedad cardiovascular silente. Además, es bien conocido que la existencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con ERC es altamente prevalente y, en gran medida, silente, y la disminución del filtrado glomerular y la existencia de albuminuria se asocian con morbimortalidad cardiovascular, independientemente de la existencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Dado que los pacientes de CREDENCE son pacientes con DM2 y enfermedad renal en estadios moderado-grave, clasificar a esta población basándose en la recogida de eventos clínicos y sin homogeneizar el tipo de cribado cardiovascular puede conllevar la infraclasificación de un alto porcentaje de pacientes. De hecho, algunas guías, como la reciente guía europea de tratamiento de la dislipidemia (2019 ESC/EAS), directamente incluyen al paciente con ERC y FG < 60 ml/min/1,73 m² en el grupo de alto o muy alto riesgo cardiovascular sin necesidad de eventos cardiovasculares añadidos.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este trabajo demuestra que los beneficios cardiovasculares y renales del tratamiento con canagliflocina en pacientes con DM2 y ERC diabética del ensayo clínico CREDENCE aparecen tanto en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida como en población sin diagnóstico de enfermedad cardiovascular previa (prevención primaria), lo que refuerza el papel de cardio- y nefroprotección de esta familia de fármacos en el paciente con DM2.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Enfermedad renal crónica diabética Subespecialidad: Nefrología clínica

Palabras clave: Diabetes mellitus de tipo 2. Enfermedad renal diabética. Canagliflocina. Inhibidores del cotransportador sodio-

glucosa de tipo 2. Enfermedad renal crónica

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

La Dra. María Marques Vidas declara que ha recibido aportaciones de Astra Zéneca, Boehringer, Janssen, Mundifarma, Esteve y Novonordisk en concepto de colaboración en docencia y formación, así como por trabajos de consultoría, no relacionadas con la realización del trabajo. Los Dres. Paula López Sánchez, Alba Maroto y José Portolés Pérez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-28.
- 2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377:644-57.
- 3. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: A sub-analysis from DECLARE TIMI-58 trial. Circulation. 2019;139:2516-27.

¿El control intensivo de la presión arterial aporta beneficios en mortalidad y eventos cardiovasculares frente a un control estándar en pacientes con enfermedad renal crónica?

Aggarwal R, Petrie B, Bala W, Chiu N. Mortality outcomes with intensive blood pressure targets in chronic kidney disease. A pooled individual patient data analysis from randomized trials. Hypertension. 2019;73:1275-82.

Análisis crítico: Verónica Escudero Quesada, Cristina Castro Alonso, Jonay Pantoja Pérez*

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

NefroPlus 2020;12(1):25-27

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Analizar los efectos del control intensivo de la presión arterial (PA) (PA sistólica < 130 mmHg) frente al control estándar (< 140 mmHg) en mortalidad y eventos cardiovasculares (CV) en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC).

■ Tipo de diseño y seguimiento

Análisis de datos individuales de pacientes (IPD, individual patient data) procedentes de ensayos clínicos controlados aleatorizados.

■ Fuente de datos

Se realizó una búsqueda en la base de datos de The National Heart, Lung, and Blood Institute v The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Dichas instituciones tienen disponibles públicamente los datos de ensayos clínicos y se puede acceder a ellos a través de https://www.biolincc.nhlbi.nih.gov y https://www.repository.niddk.nih.gov.

Criterios de inclusión de estudios

Se seleccionaron de estas bases de datos aquellos ensayos clínicos controlados aleatorizados que compararon el objetivo de control estándar de la PA frente al objetivo intensivo y que, además, incluyeron pacientes con ERC. Se identificaron 4 ensayos clínicos: MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) y SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial).

Pacientes



Se incluyó inicialmente a todos los pacientes de los estudios AASK y MDRD, ya que solo participaron pacientes con enfermedad renal en ellos. Se reevaluó

posteriormente para incluir solo a los pacientes con filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1.73 m². ya que había algunos pacientes con FG superiores. De los estudios SPRINT y ACCORD se incluyó a los pacientes con FG inferior a 60 ml/min/1.73 m². Finalmente fueron 2.509 pacientes en el grupo de control intensivo y 2.474 pacientes en el grupo de control estándar. Entre los análisis de sensibilidad, para el objetivo secundario se excluyó a los pacientes del estudio MDRD (n = 840) por la falta de estos datos en la base de datos; el resto de los pacientes fueron 2.066 en el grupo de control estándar y 2.077 en el grupo de control intensivo. También, tanto para el objetivo primario como para el obietivo secundario del estudio, se llevó a cabo otro análisis de sensibilidad, en el cual se excluvó a los pacientes del grupo de control glucémico intensivo del estudio ACCORD (n = 419), ya que los resultados del estudio en este grupo podían ser factores de confusión; con esto, el número de pacientes en total para el objetivo primario ascendió a 4.564, mientras que para el objetivo secundario fue de 3.724. Finalmente se realizó un análisis de sensibilidad post hoc, en el cual se excluyó tanto a los pacientes con FG ≥ 60 ml/min/1,73m² como a los del grupo de control glucémico intensivo del estudio ACCORD.

Extracción de datos

El estudio fue revisado por la junta de revisión institucional de The Boston University Medical Campus.

■ Variables de resultado

El objetivo principal fue la mortalidad por cualquier causa. El objetivo secundario fue un compuesto de eventos cardiovasculares (CV): primer episodio de infarto de miocardio, ictus, muerte CV, insuficiencia cardiaca y hospitalización por evento coronario distinto al infarto de miocardio.

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

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

La media de edad de los participantes fue 64 años, tanto en el grupo de control intensivo como en el de control estándar de la PA. El 41,4% eran mujeres en ambos grupos. El 55,2% en el grupo intensivo y el 55,8% en el grupo estándar eran personas de raza blanca. La PA basal fue 140,6/80,4 mmHg en el grupo intensivo y 140,3/79,9 mmHg en el grupo estándar. El FG basal fue 45.5 ml/min/1.73 m² en el grupo intensivo y 45.3 ml/min/1.73 m² en el grupo estándar.

Al año, la PA alcanzada en los estudios fue 125,0/71,1 mmHg en el grupo intensivo y 136,9/77,4 mmHg en el grupo estándar. La PA sistólica alcanzada en cada estudio (AASK, ACCORD, MDRD v SPRINT) fue 130.3: 122.7: 124.3, v 123.3 mmHg en el grupo de control intensivo frente a 140,7; 137,1; 132,0, y 136,9 mmHg en el grupo de control estándar, respectivamente.

La mediana de seguimiento fue 3,5 años.

Resultados primarios

No hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre los grupos de control intensivo y control estándar de la PA (hazard ratio [HR], 0,87 [0,69-1,08]; p = 0,211). La tasa de mortalidad por año fue el 1,95% en el grupo estándar frente al 1,71% en el grupo intensivo.

Resultados secundarios

No hubo diferencias significativas en el compuesto de eventos CV entre los grupos de control intensivo de la PA y control estándar (HR, 0,87 [0,72-1,05]; p = 0,151). La tasa de aparición de eventos por año fue el 2,92% en el grupo intensivo frente al 3,28% en el grupo estándar.

Resultados adicionales

No hubo interacción significativa en el análisis por subgrupos según los diferentes ensayos, edad ≥ 75 años frente a < 75, estadio de ERC, raza, sexo, PA basal y presencia de diabetes mellitus.

No hubo diferencias en los resultados en los análisis de sensibilidad que se llevaron a cabo, incluyendo los resultados al excluir los pacientes con FG ≥ 60 ml/min/1,73 m² o el grupo de control glucémico intensivo del estudio ACCORD. Tras estos resultados iniciales, se realizó un análisis secundario, excluyendo simultáneamente a ambos grupos de pacientes (FG ≥ 60 ml/min/1,73 m² o el grupo de control glucémico intensivo del estudio ACCORD); en este análisis sí que fue significativa la reducción de mortalidad por cualquier causa en el grupo de control intensivo de la PA (HR, 0,79 [0,63-1,00]; p = 0,048), no así para el objetivo compuesto CV (HR, 0.82 [0.67-1.01]; p = 0.060).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que un control intensivo de la PA < 130 mmHg reduce la mortalidad por cualquier causa en comparación con el control estándar < 140 mmHg en pacientes con ERC de estadio 3 o inferior, y sin control glucémico intensivo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La hipertensión arterial (HTA) continúa siendo el principal factor de riesgo relacionado con la enfermedad CV y pérdida de salud a nivel global. Recientemente se han actualizado las principales guías científicas sobre HTA, así como los niveles de diagnóstico y objetivo de tratamiento a la vista de la evidencia científica existente sobre un aparente mayor beneficio con objetivos de control más intensivos. La ERC conlleva un elevado riesgo CV, con una muy alta prevalencia de HTA, y esta población está pobremente representada en la mayoría de los ensayos aleatorizados. Por ello es importante clarificar si esta población se va a beneficiar o no de un control de la PA más intenso, teniendo en cuenta los posibles efectos adversos derivados de ello. Actualmente, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de HTA recomienda un objetivo de PA sistólica de 130 a 139 mmHg en esta población, ante la falta de mayor evidencia científica¹.

Así, los autores realizan un metaanálisis individual patient data (IPD), utilizando los datos de los ensayos originales, no agregados, de tal forma que permite aumentar el poder de detección de las diferencias del tratamiento. Con los datos individuales de 4 grandes e importantes ensayos clínicos aleatorizados (SPRINT, ACCORD, MDRD y AASK) se muestra una reducción no significativa de la mortalidad por cualquier causa en la población con FG < 60 ml/min/1,73 m², que se volvió significativa al excluir a los pacientes que realmente tenían un FG \geq 60 ml/min/1,73 m² en los estudios y a los pacientes con control glucémico intensivo, así como también se muestra una reducción no significativa de los eventos CV (los autores refieren que ocurre por falta de potencia para detectar diferencias). Estos resultados van en la misma dirección de otros estudios más pequeños y revisiones. Además, los resultados se mantuvieron, independientemente de los subgrupos analizados (edad superior o inferior a 75 años, existencia de diabetes, estadio de ERC o PA basal).

La principal limitación del estudio es que la reducción significativa en mortalidad se observó en un análisis secundario no especificado con anterioridad, lo que limita su poder. Otra limitación muy importante, ampliable a otros ámbitos, es que la PA en los estudios SPRINT y ACCORD se midió de forma automatizada mientras que en AASK y MDRD fue manual; esto puede implicar que las cifras de PA obtenidas no sean comparables entre los ensayos aunque no debe haber afectado a la diferencia de PA alcanzada entre el grupo de control intensivo frente al estándar. En este estudio, además, no se evaluó la influencia de la proteinuria en los resultados, ya que algunos de los ensayos excluyeron a muchos pacientes con proteinuria, lo que es otra limitación destacable dado que es un parámetro que puede tener mucha importancia pronóstica como se ha observado en otros estudios². En el estudio tampoco se evaluaron los efectos adversos asociados a un control más intensivo de la PA, aunque en la mayoría de los estudios se han observado que son menores, reversibles o menos graves que el beneficio en mortalidad que se obtiene.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Aunque la evidencia sugiere una tendencia hacia mejores resultados con control intensivo de la PA en población con ERC, especialmente en mortalidad por cualquier causa, y por tanto debemos tenerlo en cuenta en la práctica clínica, son recomendables más ensayos aleatorizados específicos en esta población para aclarar y establecer los objetivos de control de la PA, dada la importancia de la HTA, especialmente en estos pacientes.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hipertensión arterial

Subespecialidad: Nefrología clínica

Palabras clave: Hipertensión arterial. Enfermedad renal crónica. Control intensivo. Mortalidad. Eventos cardiovasculares

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

Conflicto de intereses

Los Dres. Verónica Escudero Quesada, Cristina Castro Alonso y Jonay Pantoja Pérez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). J Hypertens. 2018;36:1953-2041.
- 2. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. Kidney Int. 2011;79:1331-40.

¿El tratamiento con rituximab demuestra la ausencia de inferioridad respecto al tratamiento con ciclosporina para lograr la remisión parcial o completa de la proteinuria en pacientes con nefropatía membranosa primaria?

Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N; MENTOR Investigators. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. N Engl J Med. 2019;381:36-46.

Análisis crítico: Jorge E. Rojas-Rivera*

Servicio de Nefrología e Hipertensión. Consulta de Enfermedades Glomerulares y Autoinmunes. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Máster en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Universidad de Barcelona, Barcelona

Máster en Epidemiología y en Metodología de la Investigación. Universidad Autónoma de Madrid y Universidad Autónoma de Barcelona. Madrid y Bellaterra, Barcelona

NefroPlus 2020;12(1):28-34

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento



Ensayo clínico controlado y aleatorizado, abierto, de ausencia de inferioridad y multicéntrico, realizado en 22 centros de Norteamérica y con un seguimiento de 24 meses. Participaron 130 pacientes entre marzo de 2012 y septiembre de 2015. Se hicieron visitas basales y en los meses 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24.

Asignación



Aleatoria, en proporción 1:1 y no estratificada. Ambos grupos tuvieron tratamiento antihipertensivo y antiproteinúrico con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) durante los 3 meses anteriores

■ Enmascaramiento



■ Ámbito



Pacientes adultos ambulatorios reclutados de 22 centros de Estados Unidos y Canadá.

Pacientes



Criterios de inclusión

- Diagnóstico de nefropatía membranosa primaria (NMP) por biopsia renal.
- Adultos de 18 a 80 años.
- Proteinuria > 5 g/24 h.
- Disminución de proteinuria < 50%, con bloqueo del SRAA al menos durante los 3 meses anteriores.
- Aclaramiento de creatinina (ACr) ≥ 40 ml/min/ 1.73 m².

- Control adecuado de la presión arterial (< 140/ 80 mmHg).
- En mujeres: contracepción médica/quirúrgica o posmenopáusicas.
- Pacientes sin tratamiento con prednisona o micofenolato al menos 1 mes y sin ciclofosfamida al menos 6 meses antes de la aleatorización.

Criterios de exclusión

- Infección activa, causas secundarias de nefropatía membranosa (hepatitis B, lupus eritematoso, fármacos o neoplasias).
- Diabetes mellitus de tipo 1 o 2.
- Embarazo o periodo de lactancia.
- Resistencia a anticalcineurínicos, rituximab o alquilantes.

Intervenciones

182 pacientes que cumplen los requisitos; 130 asignados aleatoriamente a tratamiento con rituximab o ciclosporina.

Sesenta y cinco pacientes recibieron rituximab (1.000 mg i.v.) los días 1 y 15. Si había remisión completa de proteinuria a los 6 meses, no se administraban más dosis; si había una reducción ≥ 25%, se administraba un segundo curso de rituximab con igual dosis, y si había una reducción < 25%, se consideraba fallo del tratamiento. Sesenta y cinco pacientes recibieron ciclosporina oral (dosis inicial: 3,5 mg/kg/día; objetivo en suero: 125-175 ng/ml). Si había remisión completa de proteinuria a los 6 meses, se interrumpía la administración de ciclosporina 2 meses; si había reducción ≥ 25%, se prolongaba la administración de ciclosporina hasta 12 me-

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

ses y se interrumpía 2 meses, y si la reducción era < 25%, se consideraba fallo del tratamiento. En caso de incremento de la creatinina sérica ≥ 30% sin causa clara, se reducía la dosis. Si no había mejoría, se interrumpía la administración de ciclosporina y se consideraba fallo del tratamiento.

■ Variables de resultado

Variable principal o primaria

Resultado combinado de remisión parcial o completa a los 24 meses.

Variables secundarias

Remisión parcial o completa a los 6, 12 y 18 meses; remisión completa a los 6, 12, 18 y 24 meses; tiempo de fallo del tratamiento hasta 24 meses; insuficiencia renal terminal (IRT), y eventos adversos.

Variables secundarias continuas

Niveles de antirreceptor de la fosfolipasa A_2 (anti-PLA2R), calidad de vida (cuestionario KDQOL-SF), presiones arteriales, proteinuria y ACr.

■ Tamaño muestral y análisis estadístico



Se estimó un total de 63 pacientes por grupo, asumiendo: 80% de potencia estadística, error alfa 0,025

unilateral, 55% de remisiones en rituximab, 45% de remisiones en ciclosporina, -15% de margen de ausencia de inferioridad (rituximab frente a ciclosporina). Primero se estableció la ausencia de inferioridad del rituximab y, si esta resultó significativa, se evaluó la superioridad de la variable primaria. En las remisiones completas a los 12 meses se usó la corrección de Bonferroni (valor p unilateral < 0,0125). Las variables evaluadas como tiempo hasta el evento (fallo del tratamiento, remisión parcial o completa) se analizaron por el método de riesgos proporcionales.

El análisis de los desenlaces primarios/secundarios se llevó a cabo con el principio por intención de tratar y por protocolo, y el efecto del tratamiento se describió por la diferencia de riesgo.

■ Promoción

Ensayo de iniciativa de los investigadores, pero financiado por la empresa Genentech (donó el rituximab) y la Fulk Family Foundation. Los financiadores no participaron en el diseño, conducción, análisis, interpretación o publicación del estudio. Al final del artículo y en NEJM.org, varios autores declaran los conflictos de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos fueron homogéneos y comparables (65 pacientes/grupo), con una media de edad de 52 años y con predominio de varones (el 72% en el tratamiento con rituximab y el 82% en el de ciclosporina), aunque hubo menos mujeres en el grupo de ciclosporina (el 18 frente al 28%). Aproximadamente, el 30% de los pacientes de cada grupo recibieron inmunosupresión previamente. Los valores basales medios de presión arterial, creatinina sérica y ACr fueron, respectivamente, en el grupo de rituximab y en el de ciclosporina, 125,7/74,7 frente a 123,3/76,5 mmHg; 1,3 frente a 1,3 mg/dl, y 84,9 frente a 87,4 ml/min/1,73 m².

La mediana (intervalo intercuartílico [IIC]) de la albúmina sérica y de la proteinuria basal fue la misma en ambos grupos (2,5 g/dl [2,1-2,9] y 8,9 g/24 h [6,8-12,3 y 6,7-12,9], respectivamente). El grupo de rituximab tuvo un porcentaje discretamente mayor de pacientes con anticuerpos anti-PLA2R positivos (el 77 frente al 71%), pero los valores basales fueron similares (409 [163-834] frente a 413 U/ml [206-961], respectivamente).

La figura 1 muestra los porcentajes de remisión parcial o completa (el desenlace principal del ensayo) en diferentes meses de tratamiento y según el análisis por intención de tratar y por protocolo, para cada uno de los grupos de tratamiento, así como la diferencia de riesgo en porcentaje (DR) entre los grupos.

Resultado principal o primario

Las DR y sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para la variable de desenlace principal fueron, respectivamente, a los 6, 12, 18 y 24 meses: -14% (de -31 a -3), +8% (de -9 a 25), +38% (de 23 a 54) y +40% (de 25 a 55). El límite inferior del IC del 95% de la DR a los 24 meses fue > 0% (tabla 1) y el valor de p de ausencia de inferioridad fue estadísticamente significativo (< 0,001). El valor de p para establecer superioridad también fue significativo a los 24 meses (< 0,001).

Variables secundarias

Tanto para la remisión parcial como para la remisión completa a los 12 meses, el análisis de ausencia de inferioridad fue significativo (valor de p = 0,004). Respecto a la remisión completa a los 24 meses, más pacientes del grupo de rituximab en comparación con los del grupo de ciclosporina alcanzaron este desenlace (23/65 [35%] frente a ninguno, con una diferencia de riesgo del 35%; IC del 95%, 24-47).

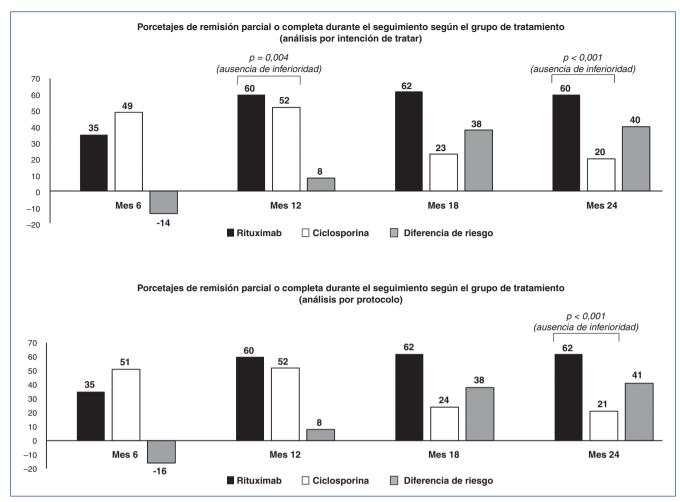


Figura 1. Porcentajes de remisión parcial o completa durante el seguimiento según el grupo de tratamiento.

El riesgo de fallo del tratamiento a los 12 meses fue similar en los 2 grupos: 17/65 (26,2%) en el grupo de rituximab y 21/65 (32,3%) en el grupo de ciclosporina, con una diferencia de riesgo de -6,2 (IC del 95%, de -21,8 a 9,4). A los 24 meses, este riesgo fue menor en el grupo de rituximab: 26/65 (40%) frente a 52/65 (80%), con una diferencia de riesgo de -40 (IC del 95%, de -55,4 a -24.6), HR, 0,34 e IC del 95%, 0,21-0,54.

Los pacientes del grupo de rituximab con anticuerpos anti-PLA2R positivos basalmente y que lograron la remisión parcial o completa tuvieron una disminución más rápida y de mayor magnitud que los del grupo de ciclosporina, junto con mayor reducción de la proteinuria.

La tabla 2 muestra la evolución de los parámetros renales en cada grupo de tratamiento a los 12 y a los 24 meses de seguimiento.

No hubo diferencias en la calidad de vida a los 24 meses del seguimiento.

Tabla 1. Valoración de la variable clínica principal: remisión parcial o completa a los 24 mesesReducción absoluta de riesgo (RAR, %; IC del 95%)40% (25-55%)Riesgo relativo (RR; IC del 95%)3,0 (1,78-5,07)Reducción del RR (RRR, %; IC del 95%)200% (77,4-407,2%)Número de pacientes que es necesario tratar (NNT; IC del 95%)3 (2-5)IC: intervalo de confianza.

Tabla 2. Variables secundarias según el grupo de tratamiento a 12 y 24 meses de seguimiento

| | 12 | 12 meses | | meses |
|--------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|---------------------|
| Variable | Rituximab | Ciclosporina | Rituximab | Ciclosporina |
| PA sistólica media (DE) | | | | |
| N | 39 | 34 | 39 | 13 |
| Basal (mmHg) | 124,8 (14,9) | 122,9 (13,1) | 125,0 (15,0) | 125,2 (14,3) |
| Seguimiento (mmHg) | 121,4 (12,8) | 131,4 (16,5) | 124,7 (11,9) | 129,3 (13,7) |
| Diferencia (IC del 95%) | -10,7 (de -17,2 a -4,1 |) | -4,6 (de -12,3 a 3,1) | |
| PA diastólica media (DE) | | | | |
| N | 39 | 34 | 39 | 13 |
| Basal (mmHg) | 74,1 (10,6) | 76,0 (9,7) | 73,9 (10,2) | 75,4 (10,4) |
| Seguimiento (mmHg) | 72,4 (7,6) | 79,6 (10,2) | 75,8 (9,3) | 79,9 (12,6) |
| Diferencia (IC del 95%) | -6,6 (de -10,4 a -2,7) | | -3,6 (de -9,8 a 2,5) | |
| MG de proteinuria (IC del 95%) |) | | | |
| n | 39 | 34 | 39 | 13 |
| Basal (g/24 h) | 8,74 (7,7-9,9) | 9,47 (8,2-10,9) | 8,79 (7,8-9,9) | 9,46 (7,3-12,3) |
| Seguimiento (g/24 h) | 0,63 (0,5-0,9) | 0,93 (0,7-1,3) | 0,30 (0,2-0,4) | 1,02 (0,6-1,6) |
| Diferencia (IC del 95%) | -0,27 (de -0,50 a 0,10) -0,72 (de -0,86 a -0,47) | | 7) | |
| ACr media (DE) | | | | |
| n | 39 | 34 | 39 | 13 |
| Basal (ml/min/1,73 m²) | 93 (31) | 96 (35) | 93 (32) | 100 (43) |
| Seguimiento (ml/min/1,73 m²) | 96 (27) | 72 (29) | 100 (29) | 87 (32) |
| Diferencia (IC del 95%) | 26 (de 17 a 35) | | 18 (de 5 a 31) | |
| MG del anti-PLA2R (IC del 95% |) | | | |
| n | 29 | 21 | 28 | 6 |
| Basal (u/ml) | 288,2 (195,6-424,6) | 256,2 (173-379,4) | 273,5 (185,1-404,1) | 195,5 (113,6-336,3) |
| Seguimiento (u/ml) | 7,3 (4,8-11,3) | 23,6 (12,7-43,8) | 5,4 (3,4-8,5) | 18,4 (6,0-56,3) |
| Diferencia (IC del 95%) | -16,3 (de -20,1 a -8,6 |) | -13,4 (de -16,7 a -3,7) |) |

^{*}Considerados solo los pacientes con anticuerpos anti-PLA2R basales positivos (> 40 u/ml).

ACr: aclaramiento de creatinina; anti-PLA2R: antirreceptor de la fosfolipasa A2; DE: desviación estándar; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; MG: media geométrica; PA: presión arterial.

Efectos secundarios

La incidencia de efectos secundarios fue similar en ambos grupos (rituximab, 71% y ciclosporina, 78%). Más pacientes del grupo de ciclosporina presentaron efectos secundarios graves, pero sin alcanzar diferencias importantes (20/65 [31%] frente a 11/65 [17%]; valor de p = 0,06). Siete pacientes (11%) del grupo de ciclosporina abandonaron el tratamiento por efectos secundarios. La elevación de creatinina y las molestias gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo de ciclosporina, mientras que el prurito y las reacciones a la perfusión fueron más frecuentes en el grupo de rituximab. Se presentó un caso de IRT en el grupo de ciclosporina. No hubo casos de cáncer ni de muertes en ningún grupo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Rituximab no fue inferior a ciclosporina en inducir la remisión de la proteinuria a los 12 meses y fue superior en mantener la remisión a los 24 meses, en pacientes con NMP y con alto riesgo de progresión.

■ COMENTARIOS DEL REVISOR

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y abierto, de ausencia de inferioridad, bien ponderado y con un seguimiento prospectivo adecuado de 24 meses. Ello confiere a sus resultados validez interna y, en gran medida, validez externa (extrapolación a poblaciones de pacientes similares a la del estudio).

Hay varios puntos clínicos que merecen una lectura crítica.

La NMP está mediada en el 70-80% de los casos por anticuerpos anti-PLA2R. Los pacientes nefróticos sin remisión espontánea progresan a IRT. El tratamiento con corticoides/ciclofosfamida recomendado por las guías KDIGO-2012 se basa en estudios de hace 2-3 décadas, cuando los grupos de control no tenían bloqueo óptimo del SRAA y los efectos secundarios eran relativamente frecuentes¹. Los anticalcineurínicos (ciclosporina/tacrólimus) son la segunda opción en caso de contraindicaciones al primer tratamiento, con la gran desventaja de las recaídas una vez que se han suspendido y los efectos nefrotóxicos a largo plazo.

Los resultados alentadores con rituximab en series de casos no controladas o comparado con tratamiento no inmunosupresor justifican la realización de ensayos clínicos bien controlados y con seguimiento mínimo de 24 meses.

El estudio MENTOR comparó rituximab con ciclosporina y no encontró inferioridad a los 12 meses (el 60 frente al 52%; p < 0,001) y halló superioridad a los 24 meses respecto a la remisión parcial o completa (el 60 frente al 20%; p < 0,0001). Además, demostró superioridad respecto a la remisión completa a los 24 meses (el 35 frente al 0%) y mayor probabilidad de alcanzarla (RR, 3,0; IC del 95%, 1,78-5,07). Con rituximab también hubo menos fallo del tratamiento que con ciclosporina a los 24 meses (el 40 frente al 80%; HR, 0,34; IC del 95%, 0,21-0,54). Este último hallazgo era esperable, dada la conocida alta probabilidad de recaída cuando los pacientes dejan de tomar anticalcineurínicos. Con estos hallazgos, el ensayo responde a la pregunta inicial de este resumen.

Un hallazgo importante es que rituximab provocó una disminución más precoz, intensa y sostenida de los anticuerpos anti-PLA2R, lo que a medio-largo plazo favorece la remisión clínica. Entre los pacientes que lograron remisión, rituximab preservó mejor la función renal (variación del ACr), posiblemente por el conocido efecto nefrotóxico asociado a la ciclosporina.

Ambos grupos presentaron similar frecuencia de efectos secundarios, aunque los eventos graves fueron más frecuentes en el grupo de ciclosporina, sin alcanzar diferencias importantes (el 31 frente al 17%; p = 0.06).

La mayor eficacia del rituximab puede explicarse, en parte, por el efecto más específico dirigido a las células B-CD20⁺, productoras de anticuerpos, y a su tiempo de acción prolongado, algo demostrado en estudios observacionales anteriores².

Sin embargo, es importante recalcar que, durante el tiempo en que los pacientes tomaban ciclosporina (meses 6 y 12), rituximab no fue superior. Es más, incluso a los 6 meses de tratamiento, el grupo que recibió ciclosporina tuvo mayor porcentaje de remisiones completas o parciales (el 49 frente al 35%; DR: -14%; IC del 95%: del -31 al +3%). Debido al alto riesgo de recaídas en pacientes que abandonan los anticalcineurínicos, una aproximación más adecuada en el grupo con ciclosporina hubiera sido prolongar su uso durante, al menos, 12-18 meses, y con una pauta descendente mucho más lenta.

La mayoría de los pacientes incluidos preservaron la función renal (rituximab: ACr, 84,9 \pm 29,8 ml/min/1,73 m²; ciclosporina: ACr, 87,4 \pm 34,4 ml/min/1,73 m²). Aunque el uso del ACr en lugar del filtrado glomerular puede sobreestimar la verdadera función renal, extrapolar estos resultados a pacientes con función renal más deteriorada (< 40 m/min/1,73 m² o creatinina sérica > 1,5 mg/dl) puede ser inapropiado.

Clasificar como fallo del tratamiento a aquellos pacientes que no lograron reducir la proteinuria al menos el 25% podría ser considerado arbitrario y prematuro porque las remisiones clínicas pueden necesitar más de 18-24 meses y son posteriores a la respuesta inmunológica.

Dos ensayos europeos pendientes de publicarse (tacrólimus-rituximab frente a corticoides/ciclofosfamida y rituximab frente a corticoides/ciclofosfamida) confirmarán con más solidez si rituximab debe ser considerado la primera línea de tratamiento en la NMP³.

■ CONCLUSIONES DEL REVISOR

Rituximab no fue inferior a ciclosporina a los 12 meses en inducir remisión parcial o completa de proteinuria en pacientes con NMP y fue superior a los 24 meses, cuando los pacientes con ciclosporina ya no la recibían y su probabilidad de recaídas era mayor. Ambos tratamientos provocaron una respuesta inmunológica, pero rituximab indujo una caída más precoz, marcada y sostenida de los anticuerpos anti-PLA2R.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica/Enfermedades glomerulares y autoinmunes

Tema: Nefropatía membranosa primaria **Tipo de artículo:** Tratamiento/intervención

Palabras clave: Nefropatía membranosa. Síndrome nefrótico. Inmunosupresión. Rituximab. Tratamiento anti-CD20. Anti-PLA2R

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Análisis por intención de tratar

Se analiza a los participantes de acuerdo con el grupo al cual fueron asignados aleatoriamente, se preserva la aleatorización y se evitan los sesgos. El estudio MENTOR mostró los resultados de los análisis según este principio.

Análisis por protocolo

Se analiza a los participantes del ensayo que han cumplido con el tratamiento y se excluye a quienes han abandonado el protocolo o el estudio.

Es complementario al análisis por intención de tratar, pero nuca lo debe sustituir.

En el ensayo MENTOR se presentan los resultados de ambos análisis y muestran coherencia, lo que da solidez a los resultados.

Corrección de Bonferroni

Método estadístico para contrarrestar el efecto de las comparaciones múltiples, en que el nivel alfa en cada comparación = (nivel alfa general/número de comparaciones realizadas).

Diferencia de riesgo

También denominada reducción absoluta de riesgo (RAR), se utiliza para variables dicotómicas, generalmente de carácter negativo, como efectos secundarios. En el estudio MENTOR, el desenlace fue positivo (lograr remisión parcial o completa).

Ensayo clínico controlado, aleatorizado y abierto

Experimento en que los individuos son asignados aleatoriamente a recibir o no determinado tratamiento. El grupo de control recibe el mejor tratamiento disponible o placebo. Se denomina abierto porque tanto el paciente como el médico responsable saben el grupo de tratamiento al cual han sido asignados.

Estudios de ausencia de inferioridad

También denominados ensayos de equivalencia. Se debe indicar un margen de equivalencia o de ausencia de inferioridad, que corresponde a la mayor diferencia clínica aceptable. Una diferencia menor indica ausencia de inferioridad. En el estudio MENTOR, este margen fue del 15%.

Efecto del tratamiento o de la intervención

Resultados de las variables dicotómicas que se expresan con diferentes medidas de efecto del tratamiento: riesgo relativo (RR) , *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR) o diferencia de riesgos (DR), acompañada con una medida de variabilidad (IC del 95%).

Margen de inferioridad o de equivalencia

Véase estudios de ausencia de inferioridad.

Método de riesgos proporcionales

Denominado modelo de regresión de Cox, es un método semiparamétrico, en que se estudia la influencia de una variable o más entre grupos hasta la ocurrencia de un evento, asumiendo que la relación entre los riesgos de los grupos se mantiene constante en el tiempo.

Tiempo hasta el evento

Es el análisis de Kaplan-Meier en el cual se estudia la función de supervivencia y se evalúa el tiempo que transcurre desde la aleatorización o inicio del estudio hasta la ocurrencia de un evento (muerte, progresión, remisión o curación). En el ensayo MENTOR se utilizó para el fallo del tratamiento y las remisiones parciales y completas.

■ NOTAS CLÍNICAS

Prolongar el uso de ciclosporina 12-18 meses

En el estudio de Praga et al. se mostró que la monoterapia con tacrólimus fue efectiva y segura, y logró la remisión de la proteinuria a los 18 meses en más del 75% de los pacientes con tacrólimus, con una dosis relativamente baja y con una pauta descendente entre los meses 12 y 18⁴.

Función renal más deteriorada

Un ensayo controlado mostró que el clorambucilo, pero no la ciclosporina, redujo la pérdida de función renal en pacientes con nefropatía membranosa e insuficiencia renal más avanzada⁵. Rituximab no se ha probado en este tipo de pacientes. De hecho, la evidencia publicada en el estudio GEMRITUX (rituximab frente a tratamiento nefroprotector) y en el propio ensayo MENTOR es con pacientes que presentan función renal conservada. Parte de ello se ha comentado en las recientes conclusiones de la conferencia sobre enfermedades glomerulares de la KDIGO⁶.

Ensayos pendientes de publicarse

El estudio STARMEN (tratamiento secuencial de tacrólimus-rituximab frente a tratamiento cíclico con corticoesteroides/ciclofosfamida) evaluó en 86 pacientes con NMP y proteinuria > 3,5 g/24 h las remisiones parciales o completas a 24 meses. Se esperan resultados en los próximos meses³.

Un ensayo italiano (NCT03018535) en 76 pacientes con NMP comparó rituximab con corticoesteorides/ciclofosfamida para alcanzar remisión parcial o completa de proteinuria al año. Se espera su pronta publicación⁷.

Dado el mejor perfil de seguridad de rituximab frente a ciclofosfamida, los resultados de estos 2 ensayos permitirán extraer mejores conclusiones sobre su uso como tratamiento de primera línea en NMP.

Conflicto de intereses

El Dr. Jorge Enrique Rojas-Rivera declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. Kidney Int. 2012;2(Suppl 2):139-274.
- 2. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2012;23:1416-25.
- 3. Rojas-Rivera J, Fernández-Juárez G, Ortiz A, Hofstra J, Gesualdo L, Tesar V, et al. A European multicentre and open label controlled randomized trial to evaluate the efficacy of Sequential treatment with TAcrolimus-Rituximab versus steroids plus cyclophosphamide in patients with primary MEmbranous Nephropathy: the STARMEN study. Clin Kidney J. 2015;8:503-10.
- 4. Praga M, Barrio V, Fernández Juárez G, Luño J; Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. Kidney Int. 2007;71:924-30.
- 5. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, Ferguson C, Adu D, Feehally J, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. Lancet. 2013;381:744–51.
- 6. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW, et al.; Conference Participants. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2019;95:268-80.
- 7. Scolari F, Dallera N, Gesualdo L, Santoro D, Pani A, Santostefano M, et al. Rituximab versus steroids and cyclophosphamide for the treatment of primary membranous nephropathy: protocol of a pilot randomised controlled trial. BMJ Open. 2019;9:e029232.

¿Mejora el veverimer el estado de bienestar de los pacientes con enfermedad renal crónica mediante la mejora del bicarbonato sérico en la acidosis metabólica? ¿Disminuye el progresivo deterioro de la función renal?

Wesson DE, Mathur V, Tangri N, Stasiv Y, Parsell D, Li E, et al. Long-term safety and efficacy of veverimer in patients with metabolic acidosis in chronic kidney disease: A multicentre, randomised, blinded, placebo-controlled, 40-week extension. Lancet. 2019:394:396-406.

Análisis crítico: Luis M. Ortega, Khaled Nashar*

Division of Nephrology and Hypertension. Allegheny General Hospital. Pittsburgh. Estados Unidos

NefroPlus 2020;12(1):35-38

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento



Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico y a doble ciego (excepto en la preparación del compuesto por el Servicio de Farmacia) de 40 semanas de extensión sobre ensayo aleatorio, multicéntrico y a doble ciego anterior de 12 semanas de duración. Se realiza estudio entre diciembre de 2017 y mayo de 2018 con evaluación de pacientes desde el momento inicial hasta 14, 16, 20, 24, 28, 34, 40, 46 y 52 semanas con seguimiento posterior de 2 semanas una vez concluido el estudio.

Asignación



Aleatorización 4:3 mediante sistema informatizado que estratificaba a los pacientes dependiendo de los valores de bicarbonato sérico comprendidos entre ≤ 18 v > 18 mmol/l.

■ Enmascaramiento



Doble ciego.

■ Ámbito



De los 217 pacientes del ensayo original se aleatoriza a 196 después de comprobar que cumplen los criterios de inclusión y se excluye a 12 pacientes.

Pacientes



Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con enfermedad renal crónica establecida (96% hipertensos y sin requerimiento de terapia renal sustitutiva).

Requisitos que se deben cumplir

Valores de bicarbonato sérico al menos de 12 mmol/l. Se utilizan 3 valores de bicarbonato sérico con un valor promedio entre 12 y 20 mmol/l.

Dos valores de filtrado glomerular estimado (FGe) de no menos del 20% y en el intervalo de 20-40 ml/ min/1,73 m².

Criterios de exclusión

Niveles de bicarbonato sérico que requieren intervención terapéutica o evaluación clínica, necesidad de terapia renal sustitutiva en 6 meses debido a insuficiencia renal aguda o empeoramiento de la función renal inicial. Diagnóstico de cáncer, complicaciones diabéticas, cirugía bariátrica, obstrucción intestinal, patologías de deglución u otras patologías intestinales y calcio sérico de 2 mmol/l o menos.

Intervención

De los 217 pacientes seleccionados en el ensayo anterior, 184 cumplieron los criterios de inclusión. De los 217 pacientes aleatorizados en el estudio anterior de 12 semanas, 196 continúan en el estudio de extensión de 40 semanas entre el 20 de diciembre y el 4 de mayo de 2018: 114 con veverimer y 82 con placebo. 111 de los 114 en el grupo del veverimer comparado con 74 de los 82 pacientes en el grupo placebo finalizan el estudio en el periodo de 40 semanas. Ningún paciente abandonó el veverimer por efectos secundarios.

■ Dosis y administración

Se administró a los individuos analizados 0-9 g/día de veverimer o placebo (en suspensión en polvo), dependiendo de un valor diana de bicarbonato sérico entre 22 y 29 mmol/l. La medicación o el placebo se administran mediante un sistema informatizado basado en algoritmos. La dosis de inicio del ensayo de seguimiento es similar a la de finalización del estudio anterior. No se utiliza ningún tratamiento medicamentoso añadido

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

para tratar la acidosis excepto en los pacientes que se incluyeron en la semana 12 y que recibían tratamientos alcalinos alternativos. En esos casos y si los niveles de bicarbonato sérico no eran óptimos, se reiniciaban si los niveles séricos no se controlaban con veverimer.

■ Mediciones de otras variables

Un cuestionario KDQoL-PFD (Kidney disease and quality of life short form-36) y una prueba de levantarse y sentarse en una silla se aplican a los individuos al inicio y a las semanas 12, 40 y 52 con motivo de determinar la capacidad motriz del paciente en las extremidades inferiores en un tiempo determinado.

Se aplicaron dietas estándar para la enfermedad renal crónica.

■ Variables de resultado

Variable principal

Evaluación de la seguridad a largo plazo del compuesto basada en reacciones adversas, reacciones adversas graves y que causaran la finalización del ensayo.

Variable secundaria

Determinar la diferencia en cuanto al efecto de veverimer, comparado con el agente placebo, en la proporción de pacientes que mostraron, al menos, un aumento de 4 mmol/l del valor inicial del bicarbonato sérico (22-29 mmol/l).

Variables terciarias

Se realiza el KDQoL-PFD y la prueba de evaluación de la capacidad motriz de las extremidades inferiores en un tiempo determinado.

Fallecimiento o necesidad de terapia renal sustitutiva o disminución del FGe al menos del 50%.

■ Estadística

Se realiza análisis por intención de tratar para evaluar la eficacia y unas variables determinadas. Para evitar errores a la hora de comparar variables múltiples, se aplicó la corrección de Bonferroni. Se utiliza la prueba de Fisher para analizar los valores de bicarbonato sérico. Se realiza análisis de covarianza (ANCOVA) en los resultados obtenidos del cuestionario KDQoL-PFD desde el inicio del estudio hasta la semana 52. También se realizan análisis de sensibilidad y modelos de imputación para corregir la falta de valores de bicarbonato sérico que pudieran influir en los resultados del efecto de veverimer en el ensayo clínico. Se compara el cuestionario KDQoL-PFD con los valores de bicarbonato sérico (≤ 18 o ≥ 18) y de FGe, a su vez, utilizando la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (la variable de la disminución del FGe al menos del 50% se determina analizando 2 valores separados por 28 días). Se utiliza la prueba de rango logarítmico para comparar la distribución de falta de efectos secundarios en los grupos que se comparan.

■ Promoción

Donald E. Wesson recibe honorarios de Tricida y financiación a través del Instituto Nacional de la Salud por su participación en los ensayos clínicos. Los otros autores presentan conflicto de intereses a su vez. Estudio financiado por Tricida, empresa que elabora el producto.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se encuentran mínimas diferencias entre los 2 grupos. Hay una proporción similar de mayores de 65 años. Hay una mayor proporción de varones de raza predominantemente blanca y minoría negra. Diagnóstico prevalente de enfermedad hipertensiva de igual distribución en ambos grupos. La media de filtrado glomerular fue 27-29 ml/min/1,73m² y la del cociente de albúmina/creatinina sérica, entre 23,5 y 34,5 mg/mmol. De los 2 grupos con veverimer y placebo, el 9 y el 6% tomaban bicarbonato sódico y el 65 y el 80% recibían bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, respectivamente.

Variable principal

Efectos adversos graves aparecieron en el 2% de los pacientes que tomaban veverimer.

Molestias gastrointestinales ocurrieron en el 21% de los pacientes con veverimer y en el 26% en el grupo con placebo.

La proporción de pacientes con potasio sérico de más de 6,0 mmol/l fue el 4 y el 2% con veverimer y placebo, respectivamente.

El grupo de pacientes con veverimer mostró una probabilidad de fallecimiento, terapia renal sustitutiva o disminución del filtrado glomerular al menos del 50% del 4% en comparación con el 12% en el grupo placebo (fig. 1).

Variables secundaria y terciaria

Veverimer mostró mayor incremento de los niveles de bicarbonato sérico, al menos de 4,7 mmol/l en comparación con un incremento de 2,7 mmol/l en el grupo con placebo. Esta diferencia desapareció a las 2 semanas de la suspensión del fármaco. El cues-

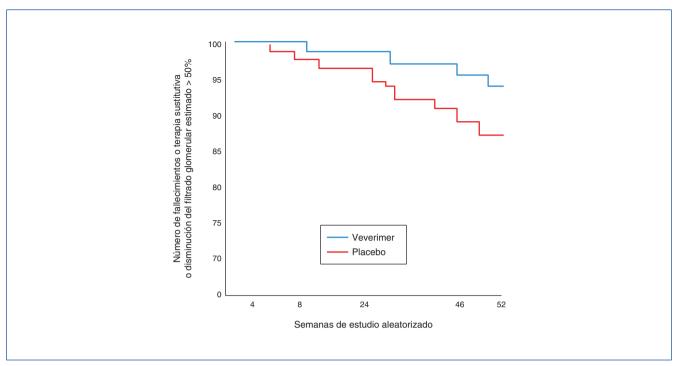


Figura 1. Curva Kaplan-Meier de estimación de probabilidad de fallecimientos, diálisis y disminución del filtrado glomerular.

tionario KDQoL-PFD, que determina el grado de limitación física de las actividades cotidianas, como subir escaleras o caminar, fue más favorable para los pacientes que recibieron veverimer. Las mejoras en la actividad física se mantienen por igual en grupos de menos o más de 65 años y sin diferencia de sexo.

Efectos secundarios

Se incluyen en los parámetros de valoración principal.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Veverimer es efectivo y sin efectos secundarios para el tratamiento de la acidosis metabólica en los pacientes que padecen enfermedad renal crónica y no están en diálisis, y aparentemente influye en su bienestar y estado físico. Se necesitan estudios de más larga duración para determinar sus efectos en la progresión de la enfermedad renal crónica y su influencia en las tasas de mortalidad.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La acidosis metabólica es una de las consecuencias de la enfermedad renal crónica que puede afectar a los tejidos musculares y óseos, entre otros, y se manifiesta con síntomas de debilidad muscular y falta de crecimiento en la población infantil, lo que influye, a su vez, en el deterioro de la función renal y en la tasa de mortalidad. Las guías de práctica clínica de KDIGO y ERA recomiendan el uso de compuestos, como el bicarbonato sódico, el citrato sódico o potásico, o dietas ricas en frutas y verduras con reducción, a su vez, de la ingesta de productos que estimulan la producción endógena de ácidos no volátiles, como los productos cárnicos^{1,2}.

Veverimer es un polímero alcalino que se asocia y elimina el ácido hidroclórico en el aparato gastrointestinal, y que, mediante esta acción, aparentemente corrige la acidosis metabólica en la enfermedad renal crónica. El estudio, que era una extensión de un estudio anterior, mostró un aumento, al menos, de 4 mmol/l del bicarbonato sérico al final de 4 semanas. También se mostró un aumento similar en el grupo placebo (6% en bicarbonato sérico oral y 63% en diuréticos), pero nunca con total normalización del bicarbonato sérico. Se incluyeron pacientes con hipertensión arterial (96%) e insuficiencia cardiaca (30%). Esta población se omitió en otros estudios y, a su vez, presentaban una acidosis más intensa (bicarbonato sérico, 17 ± 2 mmol/l). Los valores de albuminuria también son diferentes en los grupos con veverimer y placebo (23,5 y 34,5 mg/mmol, respectivamente).

Estudios recientes, como el BASE Pilot Trial^{3,4}, muestran un aumento modesto, pero estadísticamente significativo, de la albuminuria con el uso de dosis altas de bicarbonato sódico (0,8 mEq/kg), aunque puede estar relacionado con valores elevados de hipertensión arterial sistólica. Hubiera sido interesante obtener valores de amonio urinario para determinar su influencia en el deterioro del FGe, basándonos en la hipótesis de la activación de la vía del complemento alternativa y su conexión con la producción de fibrosis tubular intersticial. Los autores no evaluaron la posible asociación de corrección de la acidosis metabólica con el aumento de calcificaciones vasculares. Debe tenerse en cuenta que el bicarbonato sódico previene o corrige la hiperpotasemia en esta población en detrimento del veverimer^{5,6}.

Se demostró por primera vez, en un estudio de estas características, una mejora con veverimer del estado físico en más de 11 puntos del cuestionario KDOol-PFD.

Las limitaciones que deben tenerse en cuenta son que los individuos del estudio eran predominantemente blancos con ausencia de población pediátrica, su corta duración y la falta de un grupo comparativo con dosis estándar de compuestos de bicarbonato oral. Las recomendaciones de las guías terapéuticas, para el uso de bicarbonato oral, son de clase 2B y solo incluyen pacientes con un FGe de 20-40 ml/min/1,73 m².

Estudios posteriores deberían incluir a pacientes con enfermedad renal más avanzada, comparar con grupos que reciban bicarbonato sérico, citrato sódico o potásico, o con dietas alcalinas, como se menciona anteriormente.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El uso de veverimer mejora los índices de bicarbonato sérico en pacientes con enfermedad renal crónica sin terapia sustitutiva y sin aumentar la incidencia de efectos secundarios en una población con riesgo de complicaciones cardiovasculares. Muestra una mejoría de los estados físico y motor. Son necesarios más estudios comparativos de larga duración con distintos tipos de agentes alcalinos que incluyan a pacientes con insuficiencia renal crónica incipiente y avanzada, y, al mismo tiempo, con distintas morbilidades, y tal vez insuficiencia cardiaca avanzada.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Fármaco de tratamiento para acidosis metabólica renal

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Ensayo clínico aleatorizado

Palabras clave: Polímero alcalino. Enfermedad renal crónica. Acidosis metabólica. Condición física

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: C

Conflicto de intereses

Luis M. Ortega y Khaled Nashar declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer C, Raff AC, Hostetter TH. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2013;8:714-20.
- 2. Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis of CKD; an update. Am J Kidney Dis. 2016;67:307-17.
- 3. Raphael KL. Metabolic acidosis and subclinical metabolic acidosis in CKD. J Am Soc Nephrol. 2018;29:376-82.
- 4. Raphael KL, Isakova T, Ix JH, Raj DS, Wolf M, Fried LF, et al. A randomized trial comparing the safety, adherence, and pharmacodynamics profiles of two doses of sodium bicarbonate in CKD: the BASE pilot trial. JASN. 2020;31:161-74.
- 5. Wesson DE, Mathur V, Tangri N, Stasiv Y, Parsell D, Li E, et al. Long-term safety and efficacy of veverimer in patients with metabolic acidosis in chronic kidney disease: A multicentre, randomised, blinded, placebo-controlled, 40-week extension. Lancet. 2019;394:396-406.
- 6. Wesson DE, Mathur V, Tangri N, Stasiv Y, Parsell D, Li E, et al. Veverimer versus placebo in patients with metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: A multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2019;393:1417-27.

¿Es efectivo y seguro el uso de patiromer para el control de la hiperpotasemia en pacientes con hipertensión resistente y enfermedad renal crónica en tratamiento con espironolactona (ensavo AMBER)?

Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394:1540-50.

Análisis crítico: Melissa Cintra, Laura Medina, Roberto Alcázar*

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2020;12(1):39-42

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento



Ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, por intención de tratar. Llevado a cabo desde el 13 de febrero de 2017 hasta el 20 de agosto de 2018. Se realizó el seguimiento durante 12 semanas y se evaluó la diferencia en la proporción de pacientes en tratamiento con espironolactona en la semana 12, además de la seguridad y la eficacia del patiromer.

Asignación



Aleatorizada en proporción 1:1 mediante un sistema web interactivo y estratificada según el nivel de potasio sérico (de 4,3 a < 4,7 mmol/l y de 4,7 a 5,1 mmol/l) y según si tenían antecedentes de diabetes.

■ Enmascaramiento



Doble ciego.

■ Ámbito



Pacientes reclutados de 62 ambulatorios de 10 países diferentes (Bulgaria, Croacia, Georgia, Hungría, Ucrania, Francia, Alemania, Sudáfrica, Inglaterra y Estados Unidos).

Pacientes



Un total de 295 pacientes de 62 centros participantes. Los criterios de inclusión fueron: tener 18 años o más, filtrado glomerular de 25-45 ml/min, potasio sérico entre 4,3 y 5,1 mmol/l e hipertensión resistente. Se definió la hipertensión resistente como una presión sistólica de 135-160 mmHg, medida en la consulta de forma no presencial mediante un sistema automatizado, a pesar de tomar 3 antihipertensivos o más que incluirían un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o bien un antagonista de los receptores de la angiotensina II. Se excluye a los pacientes con hipertensión arterial secundaria no tratada.

■ Intervención

Los pacientes reclutados se estratificaron según las cifras de potasio sérico (de 4,3 a < 4,7 mmol/l o de 4,7 a 5,1 mmol/l) y según si eran diabéticos o no. Mediante un sistema web interactivo no especificado se aleatorizaron en 2 grupos (relación 1:1):

- Grupo tratado con tratamiento antihipertensivo habitual + espironolactona + patiromer (n = 147;
- Grupo tratado con tratamiento antihipertensivo habitual + espironolactona + placebo (n = 148; GPL).

Variables de resultado

Variable principal

- Diferencia en la proporción de pacientes que seguían en tratamiento con espironolactona a las 12 semanas.

Variables secundarias

- Diferencia en el cambio en la presión sistólica automatizada entre ambos grupos desde el inicio hasta la semana 12 (o la última medición de presión disponible hasta realizar cualquier cambio en el tratamiento antihipertensivo).
- Diferencias entre los grupos en cuanto a la espironolactona: dosis acumulada, duración del tiempo de exposición y tiempo hasta la interrupción.
- Tiempo y proporción de pacientes con potasio sérico ≥ 5,5mmol/l. Cambios en la albuminuria.
- Resultados del cuestionario EuroQol-5D-5L.
- Cambios en la presión sistólica en el domicilio.

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

- Seguridad del fármaco: efectos secundarios descritos, parámetros de laboratorio y situación clínica del paciente.

■ Tamaño muestral



Se estimó en 280 pacientes el tamaño muestral necesario para detectar una diferencia entre ambos grupos, al menos, del 20% en la proporción de pacientes que permanecen con espironolactona en la semana 12, con una potencia del 90% (α = 0,05). Además se detectó una diferencia de 4 mmHg de cambio en la presión arterial sistólica automatizada con una potencia del 80%.

■ Promoción

El estudio fue patrocinado por Relypsa (Redwood City, California, Estados Unidos), empresa integrada en Vifor Pharma. Cinco de los 9 autores son empleados de la empresa Relypsa. Worldwide Clinical Trials fue el responsable de la gestión y recopilación de los datos. Todos los autores tuvieron acceso a los datos del estudio, que fueron analizados por la empresa patrocinadora. Los autores se comprometen a compartir los datos individualizados del estudio a partir de los 24 meses de la publicación del estudio.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos eran homogéneos en cuanto a características basales: media de edad en el grupo con placebo (GPL): 68,5 ± 11 y en el grupo con patiromer (GPTR): 67,8 ± 12,2; predominio de varones (52% en ambos grupos); raza blanca (GPL, 98%; GPTR, 99%); la mitad de los pacientes eran diabéticos (GPL, 49%; GPTR, 50%); presión sistólica automatizada (GPL, 144,9 mmHg; GPTR, 143,3 mmHg) y potasio sérico > 5,1 mmol/l (GPL, 9%; GPTR, 13%); filtrado glomerular medio semejante (GPL, 36,1 ml/min/1,73 m²; GPTR, 35,4 ml/min/1,73 m²).

Resultado primario

Véase la tabla 1.

Variables secundarias

- 1. Tensión arterial sistólica (tabla 2).
- 2. Dosis acumulada de espironolactona (v. tabla 2).

Tabla 1. Diferencias en la variable principal en ambos grupos

| Variables | Espironolactona y placebo (n = 148) | Espironolactona y patiromer (n = 147) | Diferencia (IC del 95%) | Valor de p |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|------------|
| Pacientes con espironolactona en la semana 12 | 98 (66%) | 126 (86%) | 19,5% (10-29) | < 0,0001 |

IC: intervalo de confianza.

Tabla 2. Resultados en las variables secundarias

| Variables | Espironolactona y placebo (n = 148) | Espironolactona y patiromer (n = 147) | Diferencia (IC del 95%) | Valor de p |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|---------------|
| TAS basal/TAS 12.ª semana (mmHg) | 144,9/133,9 | 143,3/131,9 | | |
| ΔTAS 0-12.a semana (mmHg) | -10,8 (13,2-8,3) | -11,7 (14,1-9,3) | | |
| Dosis acumulada de espironolactona (mg) | 2.580,7 | 2.942,3 | 384,7 (140,4-629) | 0,0021 |

ΔTAS: variación de la tensión arterial sistólica entre la basal y la semana 12; TAS: tensión arterial sistólica.

- 3. Concentración sérica de espironolactona: en la semana 1 de tratamiento, 271 pacientes (93%) tenían concentraciones detectables; 258 (96%) pacientes en la semana 4; 226 (91%) en la semana 8, y 202 (91%) en la semana 12 de tratamiento.
- 4. Tiempo de exposición a la espironolactona: la media del tiempo de exposición fue 68,6 días en el GPL y 75,6 días en el GPTR, con una diferencia de 7,1 días (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,2-12; p = 0,0045).
- 5. Potasio sérico ≥ 5,5 mmol/l a las 12 semanas: mayor proporción en el GPL, el 9 frente al 6% (p < 0,0001).
- 6. Tensión arterial sistólica (TAS) a las 2 semanas de suspender la espironolactona: la TAS aumentó 6 mmHg (IC del 95%, 4,2-7.8%).
- 7. Albuminuria: no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento.
- 8. Cuestionario EQ-5D-5L: mejor resultado de la puntuación en el GPTR; puntuación media de 2,8 en el GPL frente a 4,8 en el GPTR.
- 9. Parámetros de laboratorio: el filtrado glomerular (FG) a las 12 semanas descendió en ambos grupos (GPL, 2,1 ml/min/1,73 m² y GPTR, 1,4 ml/min/1,73 m²). El descenso del FG fue superior al 50% solo en 4 pacientes del GPL y en 1 paciente en el GPTR. En ningún paciente con FG basal < 50 ml/min/1,73 m² hubo un descenso del FG superior al 50%. Los niveles de magnesio y calcio permanecieron normales en ambos grupos.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios fueron leves-moderados y aparecieron en el 53% de los pacientes tratados con placebo (79/148) y el 56% de los tratados con patiromer (82/147). Los más frecuentes fueron los gastrointestinales (16% en el GPL y 16% en el GPTR). No hubo diferencias en las concentraciones de calcio y magnesio en ambos grupos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con patiromer en pacientes con hipertensión arterial refractaria y enfermedad renal crónica avanzada que inician tratamiento con espironolactona facilita la persistencia de este tratamiento al mejorar el control de las cifras de potasio sérico. Es un fármaco bien tolerado y seguro.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, con un tamaño muestral que le confiere una potencia adecuada y analizado por intención de tratar. Estudia la capacidad de establecer y mantener el tratamiento con espironolactona, administrada de forma concomitante con placebo o patiromer. La población estudiada son pacientes con enfermedad renal crónica (con un filtrado glomerular entre 25 y 45 ml/min) e hipertensión resistente, bien definida esta última particularidad con criterios concretos. Como es sabido, se trata de una población especialmente susceptible tanto a los eventos cardiovasculares como a los efectos secundarios de los tratamientos dirigidos a reducirlos, principalmente la hiperpotasemia.

Precisamente, la inclusión de estos pacientes dota al ensayo de un aspecto más novedoso frente a trabajos anteriores donde se les había excluido.

Con un análisis más detallado de la población, se observa que entre los grupos hay una buena distribución de las comorbilidades basales, como la diabetes, la insuficiencia cardiaca o la fibrilación auricular, así como de otras características importantes, como sexo y edad, mientras que las diferencias raciales no están bien representadas.

La medición de los metabolitos de la espironolactona y su concentración sérica elimina el sesgo por abandono, fundamental para evaluar la aparición de hiperpotasemia posterior; no obstante, no se especifica con la misma exactitud la adherencia al patiromer.

Como era de esperar, en ambos grupos la espironolactona disminuyó las cifras de presión arterial. Sin embargo, no se observaron diferencias considerables entre el GPL y el GPTR a pesar de un uso más extendido del antialdosterónico en el segundo grupo. Como los mismos autores sugieren, es posible que un seguimiento más prolongado pusiera de manifiesto estas diferencias.

En este ensayo se analizan variables clínicas y de laboratorio relevantes (filtrado glomerular, potasemia, albuminuria, etc.), pero no se evalúa la existencia de un beneficio real en la morbimortalidad cardiovascular derivado del mantenimiento de la espironolactona a lo largo del tiempo, de nuevo limitado por el tiempo de seguimiento.

Este tiempo de seguimiento tan corto es, probablemente, a juicio de los revisores, la principal limitación del estudio, ya que no permite contestar a la pregunta de si a largo plazo se mantendrán estos resultados con idéntico perfil de seguridad.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

En este ensayo clínico se ha verificado su objetivo, que ha sido mostrar la eficacia del patiromer en el control de las cifras de potasio sérico en los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada e hipertensión resistente en tratamiento con espironolactona. No obstante, habría que valorar a más largo plazo si realmente este grupo poblacional se beneficia, en términos de morbimortalidad, de mantener el antialdosterónico.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Patiromer

Subespecialidad: Nefrología clínica Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Hipertensión resistente. Espironolactona. Hiperpotasemia. Enfermedad renal crónica

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

Conflicto de intereses

Las Dras. Melissa Cintra Cabrera y Laura Medina Zahonero declaran que no tienen conflictos de interés. El Dr. Roberto Alcázar ha recibido financiación para actividades de formación continuada de los laboratorios Vifor Fresenius, Rubió y AstraZeneca.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

Bakris GL, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Mayo MR, Garza D, et al.; AMETHYST-DN Investigators. Effect of patiromer on serum potassium in patients with hyperkalemia and diabetic kidney disease: the AMETHYST-DN randomized clinical trial. JAMA 2015;314:151-61.

Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med 2015;372:211-21.

¿La microangiopatía trombótica en la hipertensión maligna se asocia con mutaciones genéticas del complemento?

Cavero T, Arjona E, Soto K, Caravaca-Fontán F, Rabasco C, Bravo L, et al.; on behalf of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Severe and malignant hypertension are common in primary atypical hemolytic uremic syndrome. Kidney Int. 2019;96:995-1004.

Análisis crítico: Marian Goicoechea, Úrsula Verdalles, Ana Pérez de José*

Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

NefroPlus 2020:12(1):43-45

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento



Estudio multicéntrico retrospectivo observacional. Estudio de casos y controles que incluye a 55 pacientes diagnosticados de síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa) y a 110 pacientes con hipertensión arterial maligna (HTAm) de etiología diferente al SHUa. El estudio analiza:

- La frecuencia de la HTAm grave en pacientes con SHUa.
- Las características clínicas, histológicas y la existencia de alteraciones genéticas en pacientes con SHUa según la gravedad de la HTA.
- La respuesta al tratamiento con eculizumab y plasmaféresis.
- La frecuencia de microangiopatía trombótica (MAT) en pacientes con HTAm secundaria a otras enfermedades distintas al SHUa.

Se incluyó a pacientes desde 2000 hasta 2016, con una mediana de seguimiento de 30 meses.

Asignación



No es un estudio aleatorizado.

■ Enmascaramiento



Al tratarse de un análisis retrospectivo, no procede.

■ Ámbito



Cohorte control: 110 pacientes con HTAm secundaria a otras causas distintas del SHUa procedentes de un único hospital (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid).

Pacientes



Criterios de inclusión

Pacientes diagnosticados de SHUa definido por:

- Recuento plaquetario disminuido (< 150 × 10⁹/l) o descenso del recuento plaquetario superior al 25% respecto a los valores basales.
- Existencia de anemia hemolítica microangiopática, con descenso de hemoglobina, aumento de lacta-

to-deshidrogenasa, descenso de haptoglobina, presencia de esquistocitos en sangre periférica y prueba de Coombs negativa.

 Actividad de ADAMTS13 normal (> 10%) y toxina de Shiga negativa.

Criterios de exclusión

- Ausencia de estudio genético.
- Ausencia de fondo de ojo en pacientes con HTA de grado 2.

■ Intervención

Todos los pacientes recibieron tratamiento antihiper-

- 46 pacientes recibieron plasmaféresis.
- 26 pacientes recibieron eculizumab.
- 4 pacientes no recibieron plasmaféresis ni eculizumab. Los pacientes tratados con eculizumab recibieron una dosis inicial de 900 mg i.v. semanal durante 4 semanas y luego 1.200 mg cada 2 semanas. Se suspendió la plasmaféresis en todos los pacientes que comenzaron el tratamiento con eculizumab.

Variables de resultado

Variable principal

Respuesta hematológica y renal. La respuesta hematológica se definió por la normalización del recuento plaquetario y la desaparición de marcadores de anemia hemolítica microangiopática. La respuesta renal se definió por el descenso de creatinina sérica, al menos, el 25%, junto con la suspensión de la necesidad de diá-

Variables secundarias

Necesidad de tratamiento renal sustitutivo, con diálisis crónica (> 3 meses) o trasplante renal.

■ Tamaño muestral



El total de la muestra en el grupo de casos fue 75 pacientes con SHUa; se excluyó a 20 por no disponer de estudio genético o fondo de ojo. Finalmente se analizó

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

a 55 pacientes. El total de la muestra en el grupo control fue 110 pacientes con HTAm secundaria a otras causas distintas del SHUa.

■ Promoción

Manuel Praga, Santiago Rodríguez de Córdoba, Emilia Arjona, Ana Huerta, Enrique Morales, Ana Ávila, Mario

Espinosa, Miguel Blasco y Fernando Caravaca-Fontán han recibido honorarios de Alexion por su participación en charlas y como miembros del consejo consultivo. Ninguna de estas actividades ha influido en los resultados o en su interpretación en este artículo. El resto de los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Grupo de pacientes con SHUa: se comparan según el grado de hipertensión y según el diagnóstico de HTAm. No se encuentran diferencias importantes en ninguna de las variables, excepto en el grado de disfunción renal, que aumenta con el mayor grado de hipertensión. También se comparan según la presencia o no de mutaciones en los genes del complemento, y no se encuentran diferencias importantes.

Grupo de pacientes controles con HTAm: no se muestran las características demográficas, clínicas ni bioquímicas de este grupo. Solo se muestra la etiología de la HTAm.

Resultados principales en relación con el diagnóstico

El 65% de los pacientes con SHUa presentó, en el momento del diagnóstico, HTA grave de grado 2 o 3, y, de estos pacientes, el 53% cumplía criterios de HTAm al realizar el fondo de ojo.

El 35% de los pacientes con SHUa presentó variantes patogénicas en el estudio genético del complemento (no hubo diferencias en la proporción de pacientes con anomalías genéticas entre los pacientes con criterios de HTAm y sin HTAm; el 37 frente al 33%).

En la cohorte control de pacientes con HTAm no asociada a SHUa, la prevalencia de MAT fue muy baja (5%).

Resultados en relación con el tratamiento y el pronóstico

El 84% de los pacientes recibió tratamiento con plasmaféresis y el 47% con eculizumab. La respuesta hematológica y renal fue superior en el grupo de pacientes que recibió eculizumab (81%) frente al 24% con el tratamiento con plasmaféresis. La supervivencia renal fue mayor en el grupo de pacientes tratado con eculizumab, del 85% a los 5 años de seguimiento frente al 41% en el grupo que no recibió dicho tratamiento. La respuesta al tratamiento con eculizumab fue independiente de las cifras de PA y de la existencia de variantes patogénicas en el estudio genético. La necesidad de tratamiento con hemodiálisis en el momento del diagnóstico, el porcentaje de glomeruloesclerosis en la biopsia renal y el tratamiento con eculizumab fueron las variables predictivas de las respuestas renal y hematológica a largo plazo en los pacientes diagnosticados de SHUa.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La HTA grave y la HTAm son muy frecuentes en los pacientes con SHUa primario, mientras que la MAT es poco frecuente en pacientes con HTAm secundaria a otras etiologías.

El tratamiento con eculizumab es superior al tratamiento con plasmaféresis tanto en la respuesta renal como en la hematológica. La respuesta al tratamiento con eculizumab es independiente de las cifras de PA o diagnóstico de HTAm, y de la existencia de mutaciones genéticas en el estudio del complemento.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Las MAT son un grupo de enfermedades caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y afectación de órgano diana. En los últimos años se ha tratado mucho la clasificación de las MAT y se ha alcanzado el consenso de que todas las MAT que no puedan ser diagnosticadas como púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) o síndrome hemolítico urémico típico asociado con gérmenes productores de toxina de Shiga sean denominadas síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)¹. Dentro de este gran grupo se encuentran los casos de SHUa mediados por una desregulación de la vía alternativa del complemento, conocidos como SHUa primario, y casos de HTAm que producen una MAT secundaria, conocidos como SHUa secundarios. Sin embargo, pacientes con SHUa primario² pueden comenzar como una HTAm y, al contrario, pacientes con diagnóstico de HTAm pueden presentar mutaciones en los genes del complemento que regulan la vía alternativa y, por tanto, encuadrarse dentro del diagnóstico de SHUa primario. El principal mensaje de este estudio es que los pacientes que comienzan con HTAm y SHUa pueden presentar alteraciones en los genes que regulan el complemento y evolucionar favorablemente si son tratados con eculizumab, mientras que es muy raro que los pacientes que comienzan con HTAm secundaria a otra etiología presenten MAT.

Karouri et al. realizaron un estudio similar que incluyó a 137 pacientes diagnosticados de SHUa con y sin emergencia hipertensiva. No encontraron diferencia en el porcentaje de mutaciones genéticas entre pacientes con y sin hipertensión, lo que sugiere un papel de la desregulación del complemento en la etiopatogenia de la MAT asociada con la hipertensión maligna^{3,4}. La diferencia con el trabajo de Cavero es que los pacientes con HTAm no respondieron al tratamiento con eculizumab de forma importante, aunque mostraron una mejor supervivencia renal a largo plazo (5 años): el 46% en los tratados frente al 23% en los no tratados.

Limitaciones del estudio: carácter retrospectivo observacional, cohorte de 55 pacientes diagnosticados de SHUa multicéntrica y reclutados durante un periodo de tiempo muy largo en el que se modifican aspectos terapéuticos importantes, como el inicio de la prescripción con eculizumab. Los protocolos de diagnóstico e inicio de tratamiento en los diferentes centros hospitalarios pueden ser heterogéneos. El grupo de pacientes caso diagnosticados de HTAm fue reclutado en un único centro.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La relevancia de este estudio es su aplicabilidad a la práctica clínica: cuando un paciente acude a urgencias con una emergencia hipertensiva y una microangiopatía trombótica asociada puede presentar una alteración en la regulación del complemento y se puede beneficiar del tratamiento con eculizumab. La HTAm asociada con otras etiologías no suele cursar con microangiopatía trombótica. El tamaño muestral y el carácter retrospectivo del estudio implican que se debe continuar analizando la asociación entre disfunción endotelial, hipertensión arterial y alteración en la regulación del complemento.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Microangiopatía trombótica **Subespecialidad:** Nefrología clínica **Tipo de artículo:** Diagnóstico y tratamiento

Palabras clave: Microangiopatía trombótica. Hipertensión arterial maligna. Tratamiento sustitutivo renal. Respuesta hematológica.

Complemento

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Moderado

Conflicto de intereses

La Dra. Marian Goicoechea ha recibido honorarios por su participación en charlas de Alexion. Las Dras. Úrsula Verdalles y Ana Pérez de José declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa L, Espinosa M, et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrologia. 2015;35:421-47.
- 2. El Karoui K, Boudhabhay I, Frémeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome and hypertensive crisis. Kidney Int. 2019;96:1239.
- 3. El Karoui KE, Boudhabhay I, Petitprez F, Vieira-Martins P, Fakhouri F, Zuber J, et al. Impact of hypertensive emergency and complement rare variants on presentation and outcome of atypical hemolytic uremic syndrome. Haematologica. 2019;104:2501-11.
- 4. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, Fervenza FC, Frémeaux-Bacchi V, Kavanagh D, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) controversies conference. Kidney Int. 2017;91:539-51.

¿Mejora el denosumab la microarquitectura ósea en el primer año del trasplante?

Bonani M, Frey D, Graf N, Wüthrich RP. Effect of denosumab on trabecular bone score in de novo kidney transplant recipients. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:1773-80

Análisis crítico: Constanza M. Trujillo-Gargano*, Cristian Acosta-Sörensen*, Armando Torres-Ramírez[†] Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

NefroPlus 2020;12(1):46-50

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Objetivo

Determinar el efecto del denosumab sobre la microarquitectura ósea, valorada mediante el índice trabecular óseo (TBS, trabecular bone score; véase el apartado «Notas metodológicas»), en receptores de trasplante renal de novo durante el primer año.

■ Tipo de diseño y seguimiento

Subanálisis de un ensayo clínico (EC) controlado y unicéntrico de 1 año de duración. Se analiza el TBS basal y a los 6 y 12 meses en un grupo de pacientes control y en otro tras administrar denosumab.

Asignación



Asignación aleatoria 1:1, sin placebo, abierta para el enfermo y el profesional clínico.

■ Enmascaramiento



Solo para quienes realizaron la absorciometría por ravos X de doble nivel de energía (DXA), la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT) y los marcadores óseos.

Ámbito



Receptores de trasplante renal del Hospital Universitario de Zúrich, Suiza.

Pacientes



Del total de 90 pacientes aleatorizados en el EC POSTOP (Prolia for Osteoporosis of Trasplant Operated Patients)1, se determinó el TBS en 44 (21 del grupo control y 23 del grupo con denosumab). Todos recibieron triple terapia inmunosupresora (esteroides, anticalcineurínico y micofenolato mofetilo). Los criterios de exclusión fueron: hiper- o hipopara-

tiroidismo grave, hiper- o hipocalcemia, osteoporosis grave (puntuación T < -4,0) o función inestable del inierto renal.

■ Intervención

Grupo control: recibió suplementación oral de calcio (1 g/día) y vitamina D (800 UI/día).

Grupo con denosumab: recibió 60 mg de denosumab basal y a los 6 meses, más la misma suplementación oral de calcio y vitamina D.

Variables de resultado

Variables principales

- Porcentaje de pacientes con descenso, en términos absolutos, de TBS a los 6 y 12 meses del trasplante respecto al basal.
- Cambios porcentuales de TBS a los 6 y 12 meses respecto a la situación basal.

Variables secundarias

- Correlación de los valores de TBS con la densidad mineral ósea (DMO) de columna lumbar y fémur.
- Correlación de los cambios de TBS con los de DMO a los 12 meses respecto a la situación basal.

■ Tamaño muestral



En el EC original POSTOP se calculó para observar el 4% de diferencia en el cambio de DMO lumbar al año a favor de denosumab (43 pacientes por grupo). En este subanálisis se incluyó a 44 pacientes (21 en el grupo control y 23 en el grupo con denosumab), que corresponden a aquellos en quienes se pudo determinar el TBS.

■ Promoción

Se declaró ausencia de financiación comercial.

^{*}Ambos autores han contribuido por igual a la revisión.

[†]Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Basalmente, el grupo de denosumab mostró mayor DMO de la cadera y una tendencia a una edad y una proporción de hombres mayores.

Ver tabla 1.

Variables principales

Ver tabla 2.

En los 2 grupos se observó elevación del TBS respecto a los valores basales. La media de las diferencias entre grupos no fue significativa a los 6 meses: 2,485% (de -0,102 a 5,07), ni a los 12 meses: 1,542% (de -1,924 a 5,009).

Variables secundarias

Se observó una correlación positiva de los valores de TBS con la DMO de columna lumbar basalmente y a los 6 y 12 meses (p < 0,001 en cada punto). También existió correlación positiva con la DMO de cadera total, aunque de menor magnitud.

Los cambios en 1 año de la DMO en la columna lumbar no se correlacionaron con los de TBS (p = 0.095), especialmente en el grupo con denosumab (p = 0.77).

Como en el estudio original, denosumab incrementó de manera considerable la DMO de la columna lumbar al año, mientras que en el grupo control se mantuvo sin cambios

Efectos secundarios

No procede (ya notificado en el EC original).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Al parecer, el denosumab modifica favorablemente la microarquitectura ósea, además de la densidad ósea, en el primer año del trasplante renal.

La valoración del TBS puede aportar información complementaria a la DXA sobre la salud ósea en el trasplante renal.

Tabla 1. Características basales de los grupos

| | Grupo control (n = 21) | Grupo con denosumab (n = 23) |
|----------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------|
| Edad (años), mediana | 49,1 | 53,1 |
| Hombres (%) | 52 | 74 |
| FGe (12 meses) | 55,7 ± 17 | 52,7 ± 16,4 |
| Dosis acumulada de esteroides (mg) (intervalo intercuartílico) | 3.590 (2.969-4.334) | 3.513 (2.963-4.110) |
| IMC (kg/m²) | 25,2 ± 3,8 | 26,9 ± 3,5 |
| PTH (ng/l), mediana | 97,5 | 116 |
| DMO de la columna lumbar (g/cm²) | 0,938 ± 0,128 | 1,006 ± 0,158 |
| DMO de la cadera total (g/cm²) | 0,843 ± 0,082 | 0,932 ± 0,137* |
| TBS | 1,303 ± 0,098 | 1,32 ± 0,104 |
| | | |

^{*}p = 0.01.

DMO: densidad mineral ósea; FGe: filtrado glomerular estimado; IMC: índice de masa corporal; PTH: hormona paratiroidea; TBS: índice trabecular óseo.

Tabla 2. Cambios en el índice trabecular óseo (TBS) a los 6 y a los 12 meses del trasplante con respecto a la situación basal

| Variables principales | Grupo I (n = 21; control) | Grupo II (n = 23; denosumab) |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------|
| Número de pacientes con descenso del TBS a los 6 meses | Eventos: 9 | Eventos: 2 |
| RAR, % (IC del 95%) | 0,34 (0,10-0,58) | |
| RRR, % (IC del 95%) | 0,80 (| 0,17-0,95) |
| NNT (IC del 95%) | 2,93 (| 1,72-9,93) |
| Número de pacientes con descenso del TBS a los 12 meses | Eventos: 6 | Eventos: 3 |
| RAR, % (IC del 95%) | 0,16 (-0,08 a 0,39) | |
| RRR, % (IC del 95%) | 0,54 (-0,60 a 0,87) | |
| NNT (IC del 95%) | 6,44 (-12,20 a 2,55) | |
| Cambios porcentuales de TBS a los 6 y 12 meses respecto a la situación basal | Grupo I (n = 21) | Grupo II (n = 23) |
| 6 meses | 1,508 ± 4,710 | 3,993 ± 3,680 (NS) |
| 12 meses | 2,096 ± 6,647 | 3,638 ± 4,299 (NS) |

IC: intervalo de confianza; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; NS: no significativo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El índice trabecular óseo o TBS analiza la textura ósea obtenida mediante DXA en la columna lumbar utilizando un software específico. El TBS analiza la microarquitectura ósea y valores bajos se asocian, en población general y en receptores de trasplante renal, con fractura osteoporótica mayor con independencia de la DMO^{1,2}. En mujeres con osteoporosis posmenopáusica, el denosumab mejora el TBS de manera independiente a la DMO³.

Metodología

Se trata de un subanálisis de un ensayo clínico diseñado para detectar una diferencia del 4% en la DMO lumbar con denosumab en comparación con el grupo control⁴. En el presente estudio, solo se pudo incluir el 50% de los pacientes originales. Por tanto, no tiene suficiente potencia estadística para demostrar diferencias en el TBS.

Por el limitado número de casos, no se pudo estratificar el efecto de denosumab en receptores con osteoporosis pretrasplante o sin ella.

El tiempo de seguimiento del estudio es corto (1 año) y los cambios de TBS no se pueden relacionar con el riesgo de fractura.

Resultados

El estudio demuestra un incremento superior de TBS en el grupo con denosumab frente al grupo control a los 6 meses. A los 12 meses, no existen diferencias considerables entre grupos.

En el grupo control se observó un incremento continuo de la TBS a lo largo del estudio, seguramente por el uso de suplementos de calcio y vitamina D.

El TBS se correlacionó con la DMO en cada punto del estudio (basal, 6 y 12 meses). Sin embargo, los cambios en 1 año de DMO y TBS no guardaron relación en el grupo con denosumab. Esto sugiere que el fármaco mejora la microarquitectura ósea de manera independiente a la DMO.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio no permite concluir que denosumab más calcio y vitamina D mejora la microarquitectura ósea durante el primer año del trasplante respecto a calcio y vitamina D.

Este estudio puede servir de prueba de concepto para diseñar ensayos clínicos de intervención farmacológica orientados a prevenir los cambios de DMO y TBS postrasplante renal en pacientes con alto riesgo de fractura.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Alteraciones del metabolismo óseo y mineral tras el trasplante renal. Tratamiento de la osteoporosis

Subespecialidad: Trasplante renal

Palabras clave: Trabecular bone score (TBS). Osteoporosis. Denosumab. Trasplante de riñón

Nivel de evidencia: C

Grado de recomendación: IIb

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Índice trabecular óseo (TBS, trabecular bone score): valoración de la salud ósea

- Radiografía de columna torácica y lumbar (Rx-CTL): la Rx-CTL lateral centrada en T7 y L3 es el método de elección para el diagnóstico de una fractura vertebral. Está especialmente indicada cuando se objetiva una pérdida de altura, cifosis torácica o bien dolor dorsolumbar de inicio reciente⁵.
- Densidad mineral ósea (DMO): la DMO estimada con DXA es el método de práctica clínica para valorar la masa ósea, entendida como la cantidad de mineral por unidad de área⁶.
- El TBS analiza la textura ósea obtenida mediante DXA en la columna lumbar utilizando un software específico y estima la microarquitectura ósea¹.
- La HR-pQCT analiza la masa ósea volumétrica (mg de hidroxiapatita por cm³) del hueso trabecular del radio y la tibia, y la microestructura trabecular aportando su número y separación. En lo que respecta a hueso cortical, analiza su densidad volumétrica, grosor y porosidad. Finalmente, mediante análisis computacional también estima la resistencia ósea. Se trata de una técnica muy informativa, pero no disponible para la práctica clínica en la mayoría de los centros⁶.
- Microindentación ósea (MiO): la MiO es una técnica mínimamente invasiva que analiza las propiedades mecánicas del hueso al medir la resistencia del hueso cortical a la apertura de grietas microscópicas. Cuanto más profundo penetre la aguja exploratoria en la cara anterior de la tibia, menos resistente será el tejido óseo al impacto⁷. El parámetro final utilizado es el índice de resistencia *in vivo* (BMSi).
- Histomorfometría ósea: la biopsia ósea sin descalcificar tras doble marcaje con tetraciclinas es el método de referencia para valorar el remodelado óseo y la mineralización aunque no se relaciona con la masa ósea. Es una técnica invasiva disponible en pocos centros, pero en los casos de osteoporosis refractaria aporta información imprescindible para elegir el tratamiento más apropiado⁸.

■ NOTAS CLÍNICAS

Denosumab

Anticuerpo monoclonal anti-RANKL que no se elimina por vía renal y que puede utilizarse con filtrados < 30 ml/min. El denosumab incrementa el riesgo de cistitis, aunque no de pielonefritis aguda, infección urinaria u otras infecciones en el trasplante renal⁴. Al contrario de lo que ocurre con los bisfosfonatos, el denosumab no se incorpora a la matriz ósea y se han descrito fracturas vertebrales tras su retirada⁹. Por tanto, se recomienda un tratamiento alternativo de la osteoporosis cuando se suspenda.

Esteroides

La dosis acumulada de esteroides es un factor de riesgo modificable de pérdida de masa ósea y fracturas tras el trasplante renal. La retirada rápida de esteroides se asocia con una reducción de la tasa de fracturas¹⁰. La exposición reducida (5 mg de prednisona a partir del día 42) sin otro tratamiento óseo se asocia con un ligero descenso de la DMO en la columna al año, pero sin cambios en la cadera/cuello femoral, ni en el TBS o en el BMSi¹¹.

Conflicto de intereses

Los Dres. Constanza Mercedes Trujillo-Gargano, Cristian Acosta-Sörensen y Armando Torres-Ramírez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Silva BC Leslie WD. Trabecular Bone Score: A new DXA-derived measurement for fracture risk assessment. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017:46:153-80.
- 2. Naylor KL, Lix LM, Hans D, Garg AX, Rush DN, Hodsman AB, Leslie WD. Trabecular bone score in kidney transplant recipients. Osteoporos Int. 2016;27:1115-21.
- 3. McClung MR, Lippuner K, Brandi ML, Zanchetta JR, Bone HG, Chapurlat R, et al. Effect of denosumab on trabecular bone score in postmenopausal women with osteoporosis. Osteoporos Int. 2017;28:2967-73.
- 4. Bonani M, Frey D, Brockmann J, Fehr T, Mueller TF, Saleh L, et al. Effect of twice-yearly denosumab on prevention of bone mineral density loss in de novo kidney transplant recipients: A randomized controlled trial. Am J Transplant. 2016;16:1882-91.
- 5. Torres A, Torregrosa V, Marcen R, Campistol JM, Arias M, Hernández D, et al. Mineral metabolism disorders, vertebral fractures and aortic calcifications in stable kidney transplant recipients: The role of gender (EMITRAL study). Nefrologia. 2016;36:255-67.
- 6. lyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK, Dworakowski E, Cremers S, Zhang C, et al. Kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal: paradoxical effects at the central and peripheral skeleton. J Am Soc Nephrol. 2014;25:1331-41.
- 7. Pérez-Sáez MJ, Prieto-Alhambra D, Díez-Pérez A, Pascual J. Advances in the evaluation of bone health in kidney transplant patients. Nefrologia. 2018;38:27-33.
- 8. Lorenzo V. Atlas de osteodistrofia renal. SEN. https://www.senefro.org/modules.php?name=webstructure&idwebstructure=25
- 9. Tripto-Shkolnik L, Fund N, Rouach V, Chodick G, Shalev V, Goldshtein I. Fracture incidence after denosumab discontinuation: Real-world data from a large healthcare provider. Bone. 2020;130:115-50.
- 10. Nikkel LE, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Boutroy S, Dube G, et al. Reduced fracture risk with early corticosteroid withdrawal after kidney transplant. Am J Transplant. 2012;12:649-59.
- 11. Pérez-Sáez MJ, Herrera S, Prieto-Alhambra D, Vilaplana L, Noqués X, Vera M, et al. Maintenance low dose systemic glucocorticoids have limited impact on bone strength and mineral density among incident renal allograft recipients: A pilot prospective cohort study. Bone. 2018;116:290-4.

¿Mejoran los catéteres rectos los resultados en diálisis peritoneal?

Chow KM, Wong SSM, Ng JKC, Cheng YL, Leung CB, Pang WF, et al. Straight versus coiled peritoneal dialysis catheters: A randomized controlled trial. Am J Kidney Dis. 2020;75:39-44.

Análisis crítico: Aránzazu Sastre, Carmen Barnes, Mario Prieto*

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de León. León

NefroPlus 2020;12(1):51-54

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento



Ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado. 21 meses de seguimiento.

El objetivo principal del ensayo es evaluar la hipótesis a priori de que «los catéteres rectos mejoran los resultados del tratamiento con diálisis peritoneal (DP)».

Asignación



Aleatorizado en proporción 1:1; asignación informática.

■ Enmascaramiento



Diseño abierto, no ciego para los investigadores.

■ Ámbito



Multicéntrico, 2 centros, en Hong Kong, en un ámbito PD first.

Pacientes



Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad renal crónica, ERC5.
- Mayores de 18 años
- Requerimiento de inserción de catéter Tenckhoff.
- Firma de consentimiento.

Criterios de exclusión

- Pacientes con contraindicación conocida de DP.
- Participación en otro estudio de intervención dentro de los últimos 30 días antes de la aleatorización.
- No se excluyó a los pacientes que requirieron reinserción de catéter.
- Se excluyó a los pacientes con obesidad extrema y con perspectiva de precisar adhesiólisis laparoscópica, omentopexia o tunelización de la vaina del recto.

■ Intervención

Aleatorización de la colocación de catéter Tenckhoff con doble manguito y trayecto recto entre los manguitos: recto (47 cm) o en espiral (62 cm).

Colocados por nefrólogos expertos (colocación mínima de 50 catéteres) mediante inserción quirúrgica

Variables de resultado

Variable principal

- Incidencia de disfunción del catéter que requiera intervención quirúrgica.
- Disfunción: se refiere al fallo de drenaje (tiempo de drenaje > 45 minutos).
- La intervención incluiría recolocación o reinserción, ambas por cirugía abierta o laparoscópica. La disfunción temporal resuelta con laxantes o fibrinolíticos no se tiene en cuenta.

Variables secundarias

- Tiempo hasta que se requiere la intervención.
- Dolor a la perfusión después de 1 mes de tratamiento (valorado mediante escala analógica visual; rango: 0-10).
- Riesgo de peritonitis.
- Fallo de la técnica.
- Supervivencia del catéter. El tiempo se contabilizó desde la colocación del catéter hasta el día en que se abandonó por mal funcionamiento mecánico y/o infeccioso. Los resultados fueron censurados por trasplante renal, recuperación de función renal o el final del estudio

Tamaño muestral



Se incluyó a 316 pacientes desde junio de 2015 hasta marzo de 2017. A todos los pacientes se les hizo un seguimiento, al menos, durante 1 año. Se excluyó a 8 pacientes y se remitieron para colocación de catéter por vía laparoscópica por obesidad grave. Finalmente, 308 pacientes fueron aptos para ser incluidos en el estudio. En el grupo de catéter recto se incluyó a 153 pacientes; 2 pacientes presentaron una incorrecta colocación de catéter, uno en la vejiga y otro en el espacio preperitoneal (análisis por intención de tratar). Pacientes incluidos: 151 (análisis según se trataron). En el grupo de catéter en espiral se incluyó a 155 pacientes

■ Estadística

Se estimó el tamaño muestral para detectar, con una potencia del 80%, la reducción de las migraciones tras la

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

inserción del catéter, desde el 15% con el catéter en espiral hasta el 7% con el catéter recto, y se determinó un tamaño de 264 catéteres (software PASS 2000; NCSS). El análisis se hizo por intención de tratar, incluyó a todos los participantes que tuvieron asignación aleatoria a un grupo u otro, y también según se trataron, que incluyó a todos los pacientes que recibieron DP. Los resultados del tratamiento y los datos se compararon entre grupos usando prueba del orden logarítmico, prueba de la t o de la U de Mann-Whitney. Los porcentajes entre grupos se compararon con la prueba de la χ^2 ; los resultados que incluyen menos de 10 eventos se analizaron con la prueba exacta de Fisher. Los análisis de supervivencia se hicieron con Kaplan-Meier con

la prueba del orden logarítmico. P < 0,05 se consideró estadísticamente significativa.

■ Ética

Se realizó de acuerdo con The Principles of Good Clinical Practice guidelines of the International Conference on Harmonisation. El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por los comités de ética locales (CREC Ref. No. 2015.197).

■ Promoción

No se recibió financiación comercial. El ensayo está financiado por la fundación de la Universidad China de Hong Kong.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se incluyó a 151 pacientes en grupo de catéter recto y a 155 en el de catéter en espiral. Las características basales de los 2 grupos fueron comparables respecto a edad (61 años), albuminemia basal, tamaño corporal (índice de masa corporal [IMC]: 24,9 y 25,5 kg/m²) y comorbilidades. El 58% presentaba diabetes mellitus y el 27% había requerido una intervención quirúrgica anteriormente. Tenían un IMC > 35 kg/m² 4 (2,6%) pacientes con catéter recto y 5 (3,2%) pacientes con catéter en espiral. Ningún paciente perdió el sequimiento. Menos del 10% requirió diálisis inmediata. La proporción de peritonitis fue 0,37 episodios por año.

Resultados de la variable principal y variables secundarias

Ver tabla 1.

Requirieron recolocación quirúrgica abierta 8 episodios y otros 2, intervención laparoscópica, atrapados en todos los casos por omento o epiplón. No hubo recidiva en los catéteres recolocados. La mayoría de las complicaciones ocurrieron después de las 8 semanas, con una mediana de 7,5 meses, excepto en 3 pacientes con catéter en espiral.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El uso de catéteres Tenckhoff rectos en comparación con catéteres en espiral redujo la tasa de disfunción que conlleva la intervención quirúrgica.

Limitaciones del estudio

Resultados poco extrapolables a otros centros con bajo volumen de pacientes y raza no asiática.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Un catéter que funcione correctamente y no dé problemas es una condición *sine qua non* para realizar DP. Por tanto, la elección del catéter es clave para el éxito de la técnica. El uso de un catéter recto o en espiral ha mostrado distintos resultados en diferentes estudios. En la publicación de Chow se pretende dar respuesta a esta cuestión con un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y un número importante de casos, con alta calidad en la metodología (adecuado tamaño muestral, calculado previamente, técnica correcta de aleatorización, sin pacientes perdidos en el seguimiento, variables de resultado definidas con nitidez en el ECA y correcto análisis estadístico; además, la *hazard ratio* de la variable principal a favor del catéter recto es importante [> 5], 8,69, lo que confiere solidez a las conclusiones). No obstante, hay algunos aspectos matizables.

- En este ECA, en el análisis por intención de tratar se pierde la significación en la diferencia de la variable principal, que, en cambio, aparece en el análisis por protocolo; parece importante porque en el análisis por protocolo se pierde el balance proporcionado por la aleatorización. Además, estos pacientes excluidos pueden sesgar los resultados del ensayo¹, máxime cuando se les ha excluido por problemas mecánicos de la colocación.

| | Pacientes: número | Pacientes con catéter | Pacientes con catéter | |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------|
| | total (308) N (%) | en espiral (155) N (%) | recto (153) N (%) | р |
| Análisis a partir de la aleatoriza | ción: análisis por intenc | ión de tratar | | |
| Variable principal | | | | |
| Disfunción del catéter | 12 (3,9%) | 9 (5,9%) | 3 (1,93%) | 0,1 (ns) |
| Análisis tras iniciar tratamiento | con DP: análisis por pro | tocolo | | |
| Variable principal | | | | |
| | Pacientes; número total (308) N (%) | Pacientes con catéter en espiral (155) N (%) | Pacientes con catéter recto (151) N (%) | р |
| Disfunción del catéter | 10 (3,3%) | 9 (5,9%) | 1 (0,7%) | 0,02 |
| El catéter en espiral tiene un riesgo | mayor de disfunción; HR | = 8,69 (IC del 95%, 1,10-68,6 | 5; p = 0,04) | |
| Variables secundarias | | | | |
| Tiempo hasta que se requiere la intervención | | tmico; diferencia en las curvas téter, a favor del catéter recto | | sin |
| Dolor en la perfusión | | 1,0 | 0,0 | < 0,001 |
| Riesgo de peritonitis | No hay asociación con r (HR = 0,87; IC del 95% | | | |
| Supervivencia del catéter | No hay asociación con s (HR = 0,95; IC del 95% | supervivencia del catéter , 0,73-1,23; p = 0,7) | | |

- Como hay 10 nefrólogos distintos que colocan catéteres, convendría describir cómo se distribuyó la colocación de los 308 catéteres y evaluar la variabilidad intra- e intercolocadores.
- El tamaño muestral quizá sea insuficiente para demostrar diferencias en la supervivencia del catéter a favor de los rectos, como se ha podido demostrar en el metaanálisis²; el tamaño muestral es suficiente para demostrar que existe una diferencia a favor de los catéteres rectos en la variable principal.
- Debe tenerse en cuenta que la incidencia de disfunción es muy baja en esta muestra (3,9%) en comparación con otros ensayos (Stegmayr³, 29%; Ouyang⁴, 6,3%) que también muestran, en cualquier caso, superioridad a favor del catéter recto. La incidencia tan baja podría deberse a efecto centro si bien el estudio es multicéntrico, pero solo de 2 centros en la misma ciudad y características similares.
- También pueden influir las características de la raza asiática y la exclusión de pacientes muy obesos y con perspectiva de necesitar adhesiólisis u omentopexia por laparoscopia.
- En el estudio de Stegmayr³ se especula que la longitud del segmento intraperitoneal también podría ser una variable que debería tenerse en cuenta en la ratio de atrapamiento, ya que un catéter en espiral que quede delante del omento puede favorecer el atrapamiento comparado con un catéter recto con su entrada por debajo del omento. En este caso, no se describe la longitud del segmento intraperitoneal.
- Se ha argumentado que el catéter en espiral podría producir menos dolor en la perfusión porque minimiza el efecto «chorro» sobre el peritoneo; sin embargo, en este estudio fue al contrario, de manera importante, aunque con escasa diferencia en la intensidad.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los catéteres rectos presentan menor tasa de disfunción con necesidad de cirugía, así como menor incidencia de dolor.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Tipo de catéter peritoneal Subespecialidad: Diálisis peritoneal

Tipo de artículo: Ensayo aleatorizado controlado

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Catéter peritoneal. Disfunción

Nivel de evidencia: Alto

Grado de recomendación: Moderado

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés con el contenido aquí expuesto ni con ayuda económica relacionada con este contenido.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Molina Arias M, Ochoa Sangrador C. Ensayo clínico (V). Estrategias de análisis. Pérdidas de información. Análisis por intención de tratar. Evid Pediatr. 2015;11:52.
- 2. Hagen SM, Lafranca JA, Ijzermans JNM, Dor FJMF. A systematic review and meta-analysis of the influence of peritoneal dialysis catheter type on complication rate and catheter survival. Kidney Int. 2014;85:920-32.
- 3. Stegmayr BG, Wikdahl A, Bergström M, Nilsson C, Engman U, Arnerlöv C, Petersen E. A randomized clinical trial comparing the function of straight and coiled Tenckhoff catheters for peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 2005;25:85-8.
- 4. Ouyang CJ, Huang FX, Yang QQ, Jiang Z-P, Chen W, Qiu Y, Yu X-Q. Comparing the incidence of catheter-related complications with straight and coiled Tenckhoff catheters in peritoneal dialysis patients-A single-center prospective randomized trial. Perit Dial Int. 2015;35:443-9.

¿Disminuye el tiempo de hemostasia el uso de un apósito de alginato cálcico tras la realización de una angioplastia transluminal percutánea (ATP) en una fístula arteriovenosa?

Matsubara M, Banshodani M, Takahashi A, Kawai Y, Saiki T, Yamashita M, et al. Vascular access management after percutaneous transluminal angioplasty using a calcium alginate sheet; A randomized controlled trial, Nephrol Dial Transplant. 2019;34:1592-6.

Análisis crítico: Milagros Fernández Lucas*

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid

NefroPlus 2020;12(1):55-57

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento



Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo y unicén-

Asignación



Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 por medio de un sistema de aleatorización informático para evaluar el efecto hemostático de un apósito de alginato cálcico tras la realización de una ATP (grupo de intervención) frente a la utilización de un apósito sin fármaco (grupo control). El profesional clínico que realiza el procedimiento no conoce el grupo de aleatorización hasta finalizar la angioplastia, pero el ensayo no es ciego ya que se identifica el parche en el momento de su colocación.

Enmascaramiento



A ciego simple.

Ámbito



El ensayo clínico se ha realizado en Hiroshima, Japón, en el periodo comprendido entre noviembre de 2016 y julio de 2017. La indicación de ATP se realizó de acuerdo con las Guías de Acceso Vascular de la Sociedad Japonesa, que definen los siguientes valores para realizar una ATP: flujo del acceso vascular < 300 ml/min, índice de resistencia en la arteria humeral > 0,60 y diámetro mínimo en la estenosis < 1,6 mm. Estos criterios son distintos de los recomendados en las Guías Clínicas de Accesos Vasculares Españolas [Nefrología. 2017;37(Supl 1):1-177].

Pacientes



Criterios de inclusión

Pacientes en los que se ha realizado una ATP por disfunción del acceso vascular. Si el mismo paciente precisó varias ATP, solo se incluyó en el ensayo el primer procedimiento realizado.

Criterios de exclusión

Punción arterial; que se precisaran 3 o más punciones para realizar el procedimiento; que presentaran hematoma; que no se pudiera realizar la angioplastia, o que no consintieran los pacientes.

En 232 pacientes de hemodiálisis (HD) con disfunción del acceso vascular, 164 por estenosis y 36 por trombosis, se realizaron 424 ATP. Se incluyó a 200 pacientes en el ensayo, 100 en cada grupo de aleatorización.

■ Intervenciones

Grupo de intervención

Compresión manual para realizar la hemostasia en la zona de punción utilizando un apósito de alginato cálcico.

Grupo control

Compresión manual para realizar la hemostasia en la zona de punción utilizando un apósito sin fármaco.

■ Variables de resultado

Variable principal

El objetivo primario fue conocer el porcentaje de pacientes en que se logró la hemostasia a los 5, 10, 15 y más de 15 minutos después de comprimir en la zona de punción.

Variables secundarias

Porcentaje de pacientes que volvieron a sangrar, presentaron reacciones alérgicas, shock anafiláctico o seudoaneurisma en el sitio de punción.

■ Tamaño muestral



No se ha realizado una estimación del tamaño muestral. Se incluyó a 200 pacientes, 100 en cada grupo de aleatorización.

■ Promoción

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

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

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Antes de la realización de la ATP se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, tiempo en HD, duración del acceso vascular, nefropatía, índice de masa corporal, comorbilidades, número de fármacos antiagregantes (incluido sintrom), plaquetas, tamaño del catéter para realizar el procedimiento, uso de urocinasa local, tipo de acceso vascular (autóloga o protésica), localización del acceso vascular (muñeca o codo), tensión arterial al finalizar la ATP, momento de realizar la ATP en relación con la sesión de HD, localización de la punción en relación con la estenosis, complicaciones posteriores a la ATP. No se observaron diferencias en las variables analizadas entre los grupos aleatorizados.

Después del procedimiento, el investigador realizó una inspección del acceso vascular para descartar complicaciones. No se realizó ecografía del acceso vascular.

Procedimiento de ATP y de hemostasia

Se utilizaron catéteres de 4,5, 5,5, 6 o 7 French. La guía y el balón se determinaron de acuerdo con los hallazgos en la angiografía y se utilizó una presión de 2-30 atmósferas durante 30-60 segundos. Se consideró técnicamente satisfactorio si la estenosis residual fue < 30%. Al finalizar el procedimiento, se colocó un apósito en la zona de punción y se retiró la quía al mismo tiempo que se hacía compresión manual, midiendo cada 5 minutos el tiempo de hemostasia. Se comprobó la hemostasia a los 5, 10, 15 o más de 15 minutos. Si en el momento de comprobar la hemostasia, se objetivaba sangrado, se volvía a hacer compresión y se volvía a evaluar cada 5 minutos hasta los 15 minutos. Si persistiese el sangrado más allá de 15 minutos, se realizaría una compresión manual adicional o sutura si fuese necesario.

Variable principal y variables secundarias

El porcentaje de pacientes en que se logró la hemostasia a los 5 minutos fue considerablemente mayor en el grupo de intervención (el 57 frente al 39%; p = 0,01), pero no hubo diferencias más allá de los 5 minutos. El tiempo de hemostasia a los 10, 15 y más de 15 minutos fue del 25, el 8 y el 10% en el grupo de intervención y del 28, el 14 y el 19% en el grupo control. La tasa de resangrado fue similar en ambos grupos y no hubo complicaciones graves en ninguno de los grupos.

El análisis de regresión logística multivariable mostró que el uso del apósito con alginato cálcico (odds ratio [OR], 2,33; intervalo de confianza [IC], 1,26-4,37; p = 0,007), la cifra de plaguetas < 100.000/ul (OR, 0,19; IC, 0,04-0,69; p = 0,02), estar tratado con más de un antiagregante al día (OR, 0,50; IC, 0,26-0,94; p = 0,03) y la localización del acceso vascular (OR para el codo, 0,16; IC, 0,03-0.55; p = 0.008) fueron los factores predisponentes independientes para lograr o no la hemostasia en los primeros 5 minutos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Tras la realización de una ATP, la hemostasia realizada con un apósito de alginato cálcico reduce el tiempo de hemostasia en la zona de punción y debería ser considerada en pacientes con mayor riesgo de sangrado.

■ COMENTARIOS DE LA REVISORA

La ATP es el procedimiento más utilizado para el tratamiento de la disfunción del acceso vascular en pacientes de hemodiálisis. Además, si se tiene en cuenta el riesgo de sangrado en estos pacientes, podría ser de utilidad la utilización de un apósito que acortara el tiempo de hemostasia y, todavía más importante, que redujera el riesgo de complicaciones hemorrágicas. El alginato cálcico es un agente hemostático, que utilizado en apósito posterior a la ATP parece que acorta el tiempo de hemostasia. Sin embargo, llama la atención que este efecto solo se observe en los primeros 5 minutos y no haya diferencias a partir de este tiempo, que sería más relevante precisamente para los pacientes que más tardan en conseguir la hemostasia. Además, parece que la ventaja sería solo un menor tiempo de hemorragia, ya que no se observaron menor número de complicaciones. Asimismo, los autores encuentran que un recuento plaquetario por debajo de 100.000/µl, tomar más de un antiagregante o tener una fístula arteriovenosa de codo se asocia con mayor tiempo de hemostasia, por lo que recomiendan la utilización de este apósito en estos pacientes. Sin embargo, no se ha determinado un estudio básico de coagulación, que condiciona el tiempo de hemostasia en cualquier procedimiento.

La principal limitación del ensayo clínico es que no es a doble ciego, ya que los investigadores conocen el tipo de apósito utilizado en el momento de la colocación y que los resultados son poco relevantes. Tampoco se realiza un análisis de costes que compare el gasto en la utilización de ambos apósitos.

Por último, cabe mencionar que no existe ninguna referencia a la utilización de este tipo de apósitos en las Guías Clínicas de Accesos Vasculares Españolas [Nefrología. 2017;37(Supl 1):1-177].

■ CONCLUSIONES DE LA REVISORA

La utilización de un apósito de alginato cálcico para realizar la hemostasia de un procedimiento de angioplastia transluminal percutánea no reduce el tiempo de hemostasia de forma considerable ni reduce el número de complicaciones de sangrado.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Apósito de alginato cálcico y angioplastia transluminal (ATP)

Subespecialidad: Hemodiálisis

Palabras clave: Angioplastia transluminal. Apósito de alginato cálcico. Hemostasia posterior a la punción. Acceso vascular. Com-

plicaciones hemorrágicas **NIVEL DE EVIDENCIA:** Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: 2b.

Conflicto de intereses

La Dra. Milagros Fernández Lucas declara que no tiene conflictos de interés.

¿Influye la casa comercial proveedora de los materiales en la supervivencia de la técnica de diálisis peritoneal?

Boudville N, Ullah S, Clayton P, Sud K, Borlace M, Badve SV, et al. Differences in peritoneal dialysis technique survival between patients treated with peritoneal dialysis systems from different companies. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:1035-44.

Análisis crítico: J. Emilio Sánchez Álvarez*

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Cabueñes. Giión

NefroPlus 2020:12(1):58-60

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

Estudio retrospectivo y observacional basado en los datos de un registro (ANZDATA).

Enmascaramiento



Ninguno.

■ Ámbito



Australia y Nueva Zelanda.

Pacientes



Pacientes incidentes en diálisis peritoneal o DP (que continuaban en esta modalidad de tratamiento renal sustitutivo tras 90 días) entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre de 2014 (20 años). Se incluyó tanto a pacientes incidentes en DP como primera modalidad de tratamiento renal sustitutivo como aquellos que comenzaron la DP tras pasar por hemodiálisis o que hubieran perdido la funcionalidad de un injerto renal.

Intervención

Los pacientes se diferencian en grupos en función de la asignación (no aleatoria) a una u otra casa comercial (Baxter, Fresenius o Gambro).

Variables de resultado

Se valoran los resultados sobre la supervivencia de la técnica de DP y la mortalidad en función de la casa comercial que utilice cada uno de los pacientes. Inicialmente se realiza un análisis univariante, pero más tarde también se emplea un modelo multivariante teniendo en cuenta las variables recogidas en el registro ANZDATA.

■ Tamaño muestral



Dado el largo periodo de inclusión de pacientes (20 años), se incluye en el análisis de resultados un gran volumen de pacientes (16.575).

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los 3 grupos de pacientes no están igualmente representados en el estudio. Así, el 81% de ellos utilizan los sistemas de Baxter, el 17% emplean sistemas de Fresenius y solo el 2% usa sistemas de Gambro.

Además, los grupos son sustancialmente diferentes en cuanto a edad, sexo, patología de base, etnicidad, enfermedad de base, existencia de diabetes o no, etcétera.

Resultados de la variable principal

El 72% de los pacientes experimentaron lo que denominaron fallo de la técnica. Se trata de un evento compuesto que incluye muerte, trasplante renal, recuperación de la función renal, pérdida de seguimiento y lo que habitualmente se define como fallo de tratamiento, que es el paso a hemodiálisis por diferentes problemas (infradiálisis, infecciones, complicaciones mecánicas, etcétera).

El análisis de la base de datos concluye que la tasa de fallo de la técnica es superior en aquellos pacientes que utilizan los sistemas de Gambro (37,7%) frente a aquellos que emplean los de Baxter (32,2%) o Fresenius (31,7%).

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

En el análisis multivariante se puso de manifiesto que aquellos pacientes que utilizaban productos de Baxter corrían el menor riesgo de fallo de la técnica (se tomó como referencia). Los pacientes con productos de Fresenius tenían el 10% más de riesgo y los de Gambro, el 46%. Otros factores que contribuyeron al mayor riesgo de fallo de la técnica en el modelo multivariante fueron la edad, el origen étnico, la remisión tardía a Nefrología, el tabaquismo activo, la obesidad, la diabetes, el hecho de haber comenzado la DP entre 2000 y 2004, o de haberlo hecho en DP automática (frente a DP manual). Las comorbilidades cardiovascular y pulmonar, y las infecciones peritoneales contribuyeron también a aumentar el riesgo de fallo de la técnica.

Resultados de las variables secundarias

Se analizó también la supervivencia de los pacientes; en este caso, no se encontraron diferencias entre el riesgo de fallecer al introducir la casa comercial en el modelo multivariante. Sin embargo, tuvieron repercusiones sobre la mortalidad la edad, el hecho de haber comenzado en DP automática, el tabaquismo activo, la hipertensión arterial o la diabetes como causa de enfermedad renal, la comorbilidad y las infecciones peritoneales.

Aunque no se define como objetivo secundario, se presenta también como resultado el riesgo de infección peritoneal en los pacientes en DP. De acuerdo con los datos del registro, los pacientes con sistemas de Gambro presentaron mayor tasa de peritonitis (1,38 episodios por pacientes y año); en el caso de Fresenius, la tasa fue 0,88 episodios y los mejores resultados se tuvieron con Baxter, con solo 0,66 episodios por paciente y año.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Existen diferencias importantes entre los sistemas de DP de las distintas empresas que fabrican y comercializan los materiales; los mejores resultados en términos de supervivencia de la técnica e infección peritoneal se consiguen con sistemas de Baxter, seguido por Fresenius y ,finalmente, Gambro.

La casa comercial no influyó en el riesgo de mortalidad de los pacientes.

■ COMENTARIOS DEL REVISOR

Se presentan los resultados de un estudio con base en un registro de enfermos en tratamiento renal sustitutivo, como es el ANZDA-TA. Este registro está muy consolidado, tiene una alta calidad y publica frecuentemente análisis de sus datos.

En esta ocasión se valora la influencia que los diferentes sistemas de DP comercializados por las 3 empresas con mayor penetración en el mercado de la DP en Australia y Nueva Zelanda puedan tener sobre la supervivencia de la técnica, de los pacientes y sobre el riesgo de sufrir una infección peritoneal.

El principal valor de este estudio es el gran volumen de pacientes (más de 16.000) y el largo periodo de inclusión de estos (20 años). Con esta base, los resultados deben tenerse en cuenta.

Sin embargo, el estudio adolece de algunas limitaciones que conviene tomar en consideración.

En primer lugar, es discutible la definición de «fallo de la técnica» que utilizan los autores. La mayoría de los estudios definen fallo de la técnica de DP como la salida de programa por falta de eficacia dialítica, por una complicación derivada de esta (infecciosa, mecánica, etc.) o por causas sociales, como puede ser la pérdida de la capacidad de realizar la diálisis de forma autónoma por el paciente o ausencia de cuidador. En todos estos casos, el fallo de la técnica de DP implica el paso a la técnica de hemodiálisis (o a abordaje conservador si así se acordara). No puedo estar de acuerdo con el hecho de que el trasplante renal o la recuperación de la función renal puedan ser considerados causas de fallo de la técnica. Sugiero a los autores que utilicen la expresión «salida de la técnica» en lugar de «fallo».

Otro aspecto que pudiera influir en los resultados es la irregular distribución de los 3 grupos de pacientes. En el caso de aquellos que utilizan sistemas de Gambro, solo son el 2%; el grupo de Fresenius representa el 17% y finalmente con sistemas de Baxter está el 81% de la muestra. La infrautilización de un sistema, técnica o protocolo conlleva menor tasa de éxito. Análisis de resultados del propio registro ANZDATA han demostrado que las unidades de DP de menor tamaño tienen peores resultados en términos de supervivencia de técnica y pacientes al compararlos con unidades de mayor tamaño¹; por ello, la escasa experiencia que los profesionales tienen con sistemas de Gambro pudiera influir en los resultados, independientemente de los sistemas en sí mismos.

Además, tampoco se tiene en cuenta el papel que las características de los pacientes pueden tener sobre la prescripción de un sistema u otro. Por ejemplo, un paciente diabético, anúrico o alto transportador probablemente se beneficie de soluciones de DP con icodextrina como agente osmótico. Aquellas unidades que no empleen sistemas de Baxter no podrán pautar icodextrina (única empresa comercializadora de estas soluciones) y esto podría tener repercusiones en el fallo de la técnica que no se pueden valorar en el presente estudio.

Otra limitación del análisis está en las variables que recoge el propio registro o, más bien, en las que no recoge. A la hora de analizar los resultados en términos de supervivencia de la técnica o de los pacientes, resulta fundamental el papel que pudiera tener el empleo de soluciones con icodextrina. Varios estudios han encontrado que las soluciones con este agente osmótico aportan beneficios clínicos a los pacientes que las utilizan y también podrían tener influencia en la supervivencia de la técnica e, incluso, en la supervivencia de los pacientes^{2,3}.

■ CONCLUSIONES DEL REVISOR

Aunque este estudio resulta de interés, especialmente por el tamaño muestral y por el tiempo de seguimiento, sus resultados necesitan ser confirmados por estudios que incluyan variables que se sabe que tienen repercusiones en la supervivencia, tanto de la técnica como de los pacientes. El análisis de los datos de los registros, como este de ANZDATA, debe servirnos de base para el diseño de estudios que puedan aportar mayor evidencia.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Diálisis peritoneal

Subespecialidad: Tratamiento renal sustitutivo

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Registros. Infección peritoneal. Supervivencia

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

El Dr. J. Emilio Sánchez Álvarez declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Htay H, Cho Y, Pascoe EM, Darssan D, Nadeau-Fredette AC, Hawley C, et al. Multicenter registry analysis of center characteristics associated with technique failure in patients on incident peritoneal dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:1090-9.
- 2. Goossen K, Becker M, Marshall MR, Bühn S, Breuing J, Firanek CA, et al. Icodextrin versus glucose solutions for the once-daily long dwell in peritoneal dialysis: An enriched systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis. 2020;75:830-46.
- 3. Han SH, Ahn SV, Yun JY, Tranaeus A, Han DS. Effects of icodextrin on patient survival and technique success in patients undergoing peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:2044-50.

¿Es el uso intravenoso del agonista selectivo de los receptores opioides kappa difelicefalina (CR845) un tratamiento seguro y eficaz para el prurito moderado-intenso de los pacientes en hemodiálisis?

Fishbane S, Jamal A, Munera C, Wen W, Menzaghi F, for the KALM-1 Trial Investigators. A phase 3 trial of difelikefalin in hemodialysis patients with pruritus. N Engl J Med. 2020;382:222-32.

Análisis crítico: Vladimir Petkov Stoyanov¹, Juan Antonio Martín Navarro²*

¹Servicio de Nefrología. Beaumont Hospital. Dublín. Irlanda

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2020;12(1):61-65

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento



El KALM-1 es un ensayo clínico de fase 3, a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Consta de una fase de intervención de 12 semanas de duración, seguida de una fase de 2 semanas de evacuación de un posible efecto aditivo de la difelicefalina. Fase de reclutamiento de pacientes: de febrero a diciembre de 2018. La fase de extensión a un estudio abierto, actualmente en marcha, pretende evaluar la seguridad a largo plazo del medicamento.

Estudio registrado en ClinicalTrials.gov. NCT03422653.

Asignación



Asignación aleatoria 1:1 mediante Interactive Web-Response System y estratificación en función de patologías previas y el uso anterior de medicación antipruriginosa de base.

Los pacientes con prurito moderado-intenso se han identificado mediante una puntuación media superior a 4 (intervalo, 0-10) en el cuestionario de 24 horas Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS). La puntuación media se ha calculado mediante cumplimentación diaria del cuestionario durante un periodo de 7 días anterior al proceso de asignación aleatoria.

■ Enmascaramiento



Doble ciego.

■ Ámbito



Pacientes adultos, prevalentes en hemodiálisis, con prurito de moderado a intenso. En el estudio han participado 56 centros de Estados Unidos.

Pacientes



Un total de 378 pacientes de ambos sexos, de edad igual o mayor de 18 años, que cumplen con los

criterios de inclusión y exclusión participaron en el estudio.

Criterios de inclusión

- Tratamiento con hemodiálisis, al menos, 3 veces por semana durante un mínimo de 3 meses antes del inicio del proceso de selección.
- Un mínimo de 2 mediciones de Kt/V monocompartimental ≥ 1,2 o un mínimo de 2 determinaciones URR (tasa de reducción de urea) ≥ 65%, o una determinación KtV monocompartimental ≥ 1,2, además de una medición de URR ≥ 65% en días de diálisis diferentes durante los 3 meses anteriores al inicio del proceso de selección. El Kt/V es un índice basado en la cantidad de urea eliminada en una sesión (Kt) v el volumen de distribución de la urea en el paciente (V).
- Antes del proceso de asignación aleatoria:
 - ° Haber completado los cuestionarios WI-NRS hasta 8 días antes de la primera dosis.
 - Haber tenido una intensidad media del prurito existente previamente de moderado a intenso según el WI-NRS.
- Para ser apto para la inclusión en la fase de extensión abierta del estudio, cada paciente debe cumplir unos criterios adicionales en el momento de su
 - ° Haber recibido, al menos, 30 de las 36 dosis inicialmente previstas durante la fase a doble ciego del estudio.
 - Continuar cumpliendo los criterios de inclusión.

Criterios de exclusión (si se cumple cualquiera de los enumerados)

- Conocimiento de una inadecuada adherencia a diálisis que, a criterio del investigador, podría limitar la finalización del estudio o comprometer su validez.
- Trasplante renal programado durante el periodo del estudio.

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

- Inicio o cambio de tratamiento recibido para el prurito, incluidos antihistamínicos y corticoides (orales, i.v. o tópicos) dentro de los 14 días anteriores al periodo de cribado.
- Haber recibido otro medicamento de investigación durante los 30 días anteriores al inicio de cribado o haber planeado participar en otro estudio clínico mientras participa en la actual investigación.
- Haber sufrido prurito solo durante las sesiones de diálisis (según informa el paciente).
- Estar recibiendo tratamiento con luz UV-B e informar de que planea recibir dicho tratamiento durante el periodo del estudio.
- Haber participado anteriormente en estudios clínicos con CR845.
- Un paciente estaría excluido de la fase de extensión abierta del estudio si cumple cualquiera de los criterios adicionales en el momento de aceptación de esta:
 - Haber completado la fase a doble ciego del estudio, pero haber presentado efectos secundarios durante el curso del periodo de intervención, lo que implicaría exposición continuada al medicamento investigado.
 - Haber incumplido el protocolo de procedimiento durante la fase a doble ciego del estudio, indicativo de ineptitud para seguir los protocolos de intervención.

■ Intervenciones

- Periodo de 12 semanas de tratamiento i.v., en forma de bolos posteriores a diálisis. 158 pacientes recibieron una dosis de 0,5 µg/kg (calculada según peso seco) del fármaco CR845 frente a 165 pacientes tratados con placebo en idéntica cantidad y frecuencia de administración.

Los pacientes comunicaron individualmente, a diario durante las 12 semanas de intervención, la intensidad del prurito estimada mediante WI-NRS. Adicionalmente, la calidad de vida relacionada con el prurito se evaluó mediante 2 cuestionarios validados: el 5-D itch y el Skindex-10 específico para prurito urémico, cumplimentados en intervalos preestablecidos.

- Periodo de suspensión de 2 semanas, sin administración de CR845 o placebo, con control de posibles signos de dependencia física mediante el Short Opioid Withdrawal Scale (ShOWS) y el Objective Opioid Withdrawal Scale (OOWS). Análisis de efectividad realizados por intención de tratar en la población definida como todos los pa-

cientes incluidos en la asignación aleatoria.

Variables de resultado

Variable principal

Porcentaje de pacientes con una mejora (reducción) de, al menos, 3 puntos en el promedio semanal del WI-NRS entre el inicio y el final del periodo de intervención. La reducción de 3 puntos se considera clínicamente significativa en función del análisis psicométrico del estudio previo de fase 2.

Variables secundarias

Los cambios en el promedio de puntuación de los cuestionarios 5-D itch score y Skindex-10 entre el inicio y el final del periodo de intervención, y la proporción de pacientes con una mejora (reducción) de, al menos, 4 puntos en el cuestionario WI-NRS en el mismo periodo.

■ Tamaño muestral



Los autores calcularon un tamaño muestral de 350 pacientes necesario para alcanzar un poder estadístico del estudio del 79-90% o más para la detección de diferencias del 15-20% de la variable principal entre los grupos. Adicionalmente, los cálculos iniciales fueron comprobados mediante un análisis interno al reclutar al 50% de los inicialmente previstos 350 pacientes, realizado por un comité de control independiente. De los 378 pacientes inicialmente aleatorizados, en el análisis de datos final entraron 158 en el brazo de difelicefalina frente a 165 en el brazo placebo.

■ Promoción

El estudio ha sido financiado por Cara Therapeutics, de acuerdo con la información pública comunicada por los autores.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Las características demográficas y clínicas de base de ambos grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Grupo de la difelicefalina (n = 189): media de edad de 58,2 ± 11,2 años; tiempo en diálisis de 4,4 ± 4,0 años, y un promedio de WI-NRS de 7.1 ± 1.4 puntos.

Grupo placebo (n = 188): media de edad de 56,8 ± 13,9 años; tiempo en diálisis de 4,7 ± 4,2 años, y un promedio de WI-NRS de 7.3 ± 1.6 puntos.

No se observaron diferencias considerables en los parámetros de laboratorio potencialmente relacionados con el prurito, el uso de medicación contra el picor (antihistamínicos y corticoides), patologías concomitantes o puntuación en los cuestionarios 5-D y Skindex-10.

Tabla 1. Variable principal del estudio, datos observacionales

| | Grupo I, placebo (n = 188) | Grupo II, difelicefalina (n = 189) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| ≥ 3 puntos de mejora (reducción) del promedio semanal del 24 h WI-NRS desde el inicio hasta el final de periodo de intervención (12 semanas) | 51/165 (30,9%) | 82/158 (51,9%) |
| RAR, % (IC del 95%) | 21 (10,5-31,5) | |
| RRR, % (IC del 95%) | 68 (28-121) | |
| NNT (IC del 95%) | 5 (4-10) | |

NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción relativa del riesgo.

Variable principal

El uso de difelicefalina comportó una mejora considerable con una reducción del WI-NRS la semana 12 en el 49,1% de los pacientes tratados, en comparación con una mejora del 27,9% en el grupo placebo (riesgo relativo, 1,65; IC del 95%, 1,26-2,14; p < 0,001; tabla 1). El efecto terapéutico fue evidente desde la semana 1 y los análisis de sensibilidad fueron coherentes con el análisis primario.

Variables secundarias

Las 3 variables secundarias se analizaron según una jerarquía preestablecida y una estrategia de mantenimiento para el control del error de tipo I (tabla 2).

El tratamiento con difelicefalina se asoció con una mejora considerable (p < 0,001) de la calidad de vida asociada con el picor tanto en la puntuación total del cuestionario 5-D (-5,0 \pm 0,3 puntos durante el periodo de intervención) como en Skindex-10 (-17,2 \pm 1,3 puntos). Además, un porcentaje considerablemente mayor de pacientes tratados con difelicefalina alcanzó una reducción del WI-NRS igual o superior a 4 puntos (el 37,1 frente al 17,9%; p < 0,001).

Efectos secundarios

La incidencia global de efectos secundarios fue alta en ambos grupos (tabla 3), lo que provocó la interrupción del tratamiento en 15 pacientes (7,9%) del grupo de difelicefalina y en 9 pacientes (4,8%) del grupo placebo. El mareo fue la causa más frecuente para suspender el tratamiento con difelicefalina (en 3 pacientes, 1,6%).

No se observaron signos de dependencia física durante el periodo de 2 semanas de suspensión estimados mediante los cuestionarios ShOWS y OOWS.

No se observaron efectos secundarios como disforia, alucinaciones o euforia en el grupo de difelicefalina durante el periodo de estudio.

Tabla 2. Variables secundarias del estudio

| | Placebo (n = 188) | Difelicefalina (n = 189) | р |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------|---------|
| Cambios en la puntuación total del cuestionario 5-D itch durante las 12 semanas de intervención | -3,7 ± 0,3 | -5,0 ± 0,3 | < 0,001 |
| Cambios en la puntuación total del cuestionario Skindex-10 durante las 12 semanas de intervención | −12,0 ± 1,2 | -17,2 ± 1,3 | < 0,001 |
| Reducción ≥ 4 puntos de mejora (reducción) del promedio semanal del 24 h WI-NRS desde el inicio hasta el final de periodo de intervención (12 semanas) | 17,9% (12,1-25,8%) | 37,1% (28,3-46,9%) | < 0,001 |

Tabla 3. Efectos secundarios

| | Placebo | Difelicefalina |
|------------------------------------------------------------------|-------------|----------------|
| Periodo doble ciego de 12 semanas | n = 188 | n = 189 |
| Cualquier efecto secundario | 117 (62,2%) | 130 (68,8%) |
| Efectos secundarios que provocan la interrupción del tratamiento | 9 (4,8%) | 15 (7,9%) |
| Efectos secundarios más frecuentes | | |
| – Diarrea | 7 (3,7%) | 18 (9,5%) |
| – Mareo | 2 (1,1%) | 13 (6,9%) |
| – Vómitos | 6 (3,2%) | 10 (5,3%) |
| – Nasofaringitis | 10 (5,3%) | 6 (3,2%) |
| Efectos secundarios graves | 41 (21,8%) | 49 (25,6%) |
| Fallecimientos (por sepsis, ambos grupos) | 2 (1,1%) | 2 (1,1%) |
| Periodo de suspensión de 2 semanas | n = 179 | n = 176 |
| Cualquier efecto secundario | 44 (24,6%) | 35 (19,9%) |
| Efectos secundarios más frecuentes | | |
| – Dolor abdominal | 0 | 3 (1,7%) |
| – Caídas | 4 (2,2%) | 3 (1,7%) |
| – Diarrea | 3 (1,7%) | 2 (1,1%) |
| – Espasmos musculares | 3 (1,7%) | 0 |
| – Nasofaringitis | 4 (2,2%) | 0 |
| Efectos secundarios graves | 14 (7,8%) | 5 (2,8%) |
| Fallecimientos | 1 (0,6%) | 0 |

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes tratados con difelicefalina alcanzaron una reducción importante de la intensidad del prurito y una mejora de la calidad de vida relacionada con el prurito en comparación con aquellos tratados con placebo.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La enfermedad renal crónica avanzada presenta múltiples alteraciones metabólicas, cuya magnitud aleja de los focos de atención al prurito crónico. Sin embargo, desde el estudio DOPPS se conoce no solo su alta prevalencia (hasta 4 de cada 10 pacientes en diálisis sufren prurito moderado-intenso) sino también su íntima relación con la calidad de vida, la calidad del sueño, la coexistencia de cuadros depresivos y un incremento del riesgo de mortalidad de 17% asociado con el prurito¹.

El actual trabajo ofrece un enfoque alternativo al tratamiento del prurito en diálisis mediante el uso de un agonista selectivo de los receptores opioides kappa, de acción exclusivamente periférica sobre las neuronas y células inmunitarias. La administración intravenosa posterior a diálisis ha mostrado, además, un efecto rápido y potente en la primera semana de tratamiento.

En términos de planificación metodológica del trabajo, el tamaño muestral ha sido cuidadosamente planificado y ejecutado, con una serie de análisis internos para reevaluar su validez, lo que implica una potencial pérdida de datos durante el estudio. Con todo ello, el objetivo primario de la reducción de la intensidad del picor ha mostrado una diferencia importante en fases tempranas del periodo a doble ciego y se ha mantenido así hasta el final del estudio. Esta diferencia de efecto se mantiene importante después del análisis estratificado por el uso de medicación antipruriginosa de base, lo que reduce al mínimo los factores de confusión. El análisis de las variables secundarias muestra una mejora considerable de la calidad de vida asociada con el prurito y mayor grado de reducción de la intensidad del prurito en el grupo de difelicefalina, acorde con lo anteriormente expuesto.

A pesar del excelente diseño y ejecución del estudio, el elevado porcentaje de efectos secundarios en ambos grupos y la duración de seguimiento de 3 meses sugieren la necesidad de estudios de mayor extensión para proporcionar evidencia adicional sobre el perfil de seguridad. Aunque parece razonablemente descartado el riesgo de dependencia física mediante los resultados obtenidos durante las 2 semanas de interrupción del tratamiento, la existencia de mareos como causa de suspender precozmente el tratamiento en el 7,9%, además de efectos como hiperpotasemia (2,1%), neumonía (1,6%) e hipotensión (1,6%), requiere mayor precisión de los potenciales efectos negativos con el uso continuado en diálisis.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Difelicefalina puede ser un tratamiento eficaz para el prurito crónico en diálisis, pero el uso continuado requiere estudios de seguridad adicionales debido a los frecuentes efectos secundarios que se han puesto de manifiesto en el estudio KALM-1.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hemodiálisis, tratamiento del prurito urémico

Subespecialidad: Nefrología del adulto. Tratamiento renal sustitutivo. Hemodiálisis

Palabras clave: CR845. Difelicefalina. Prurito. Prurito urémico. Picor crónico. Diálisis. Hemodiálisis. ERCA. KALM

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

■ NOTAS METODOLÓGICAS

- Asociado a la variable principal: el valor final de p de la variable principal se calculó mediante la prueba estadística ponderada de Cui-Hung-Wang. La prueba de la variable principal fue bidireccional, a nivel alfa de 0,05.
- Asociado a variables secundarias: el valor estadístico en los cambios observados en las variables secundarias durante el periodo de estudio se estimó mediante el modelo de análisis de la covarianza ANCOVA, con el grupo de estudio como efecto fijo y puntuación de base de los cuestionarios y los factores de estratificación como covariables.

■ NOTAS CLÍNICAS

- Asociado al WI-NRS: el Worst Itching Intensity Numerical Rating Scale (WI-NRS) de 24 horas es un cuestionario validado de 11 puntos (de 0 a 10) con mayor puntuación que indica mayor intensidad del prurito y pretende cuantificar el peor prurito sufrido por el paciente en las 24 horas anteriores a rellenar el formulario.
- Asociado al 5-D itch: el cuestionario 5-D itch scale evalúa 5 dimensiones (grado, duración, dirección, discapacidad y distribución) relacionadas con el prurito en un periodo de 2 semanas. La puntuación varía de 5 a 25 puntos con mayor número indicativo de peor calidad de vida relacionada con el prurito.
- Asociado al Skindex-10: este cuestionario se elaboró específicamente para el prurito urémico cuantificando el efecto semanal del prurito en 3 áreas (enfermedad, ánimo y malestar psíquico, y funcionamiento social). La puntuación varía de 0 a 60 puntos, con mayores valores que indican peor calidad de vida asociada con el prurito.

Conflicto de intereses

Los Dres. Vladimir Petkov Stoyanov y Juan Antonio Martín Navarro declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pisoni R, Wikström B, Elder SJ, Akizawa T, Asano Y, Keen ML, et al. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Nephrol Dial Transplant. 2006;21:3495-505.

A patient with 2 presentations of membranoproliferative glomerulonephritis by HCV and Leishmania infestation

Fabrizzio Humberto Poma Saavedra, Sergio Bea Granell, Luis Carlos López Romero, Paula Aledón Viñes, Maria Peris Fernández, July Vanesa Osma Capera, Ruxandra Boteanu, Pablo González-Calero Borrás, Andrea Sofía Álvarez Muñoz, Julio Hernández Jaras

Clinical Nephrology Department. Hospital Universitario y Politécnico de La Fe. Valencia

NefroPlus 2020;12(1):66-69

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U

ABSTRACT

We present the clinical case of a patient with HIV coinfected with HCV and Leishmania who has 2 glomerular lesions at different times of different presentation. First lesion, cryoglobulinemic glomerulonephritis. The second lesion, proliferative membranous glomerulonephritis due to Leishmania infestation.

HIV infection increases the risk of kidney disease related to opportunistic infections and coinfection with hepatitis B or C virus. Renal damage can have different presentation and in different structures. The etiological treatment is important although immunosuppressive treatment is sometimes necessary when a disproportionate immune response is triggered.

Keywords: Membranoproliferative glomerulonephritis. Cryoglobulinemia. HCV. Leishmania.

Un paciente con 2 presentaciones de glomerulonefritis membranoproliferativa por VHC e infestación por Leishmania

Presentamos el caso clínico de un paciente con VIH coinfectado con VHC y Leishmania que tiene 2 lesiones glomerulares en diferentes momentos de presentación. La primera lesión, glomerulonefritis crioglobulinémica. La segunda lesión, glomerulonefritis membranosa proliferativa a causa de la infestación por Leishmania.

La infección por VIH aumenta el riesgo de enfermedad renal relacionada con infecciones oportunistas y la coinfección con el virus de la hepatitis B o C. La lesión renal puede tener diferente presentación y en diferentes estructuras. El tratamiento etiológico es importante, aunque a veces es necesario un tratamiento inmunosupresor cuando se desencadena una respuesta inmunológica desproporcionada.

Palabras clave: Glomerulonefritis membranoproliferativa. Crioglobulinemia. VHC. Leishmania.

INTRODUCTION

Patients with HIV have increased risk for both acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD) secondary to medication nephrotoxicity¹, HIV-associated nephropathy (HIVAN)²⁻⁵, and immune complex kidney diseases⁵⁻⁹. In addition, the aging

Corresponding: Fabrizzio Humberto Poma Saavedra

Clinical Nephrology Department.
Hospital Universitario y Politécnico de La Fe.
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106, 46026 Valencia.
fabrizzio48@hotmail.com

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

cohort of HIV-positive patients is at increased risk for kidney disease related to opportunistic infections and hepatitis B (HBV) or C virus co-infection (HCV)^{5,9,10}.

CASE REPORT

We present the case of a 50-year-old patient with antecedents of HIV, HCV and visceral Leishmania. Get treatment for HIV with ritonavir, darunavir and maraviroc; achieving virological suppression but without immunological recovery. He did not receive treatment for HCV. The Leishmania was treated.

He goes to the emergency room for anasarca, polyarthralgia, hypertension, dyspnea, hepatosplenomegaly and foamy urine. The complementary tests include proteinuria in the nephrotic range (9.5 g/24 h), glomerular hematuria, consumption of complement factors, hypergammaglobulinemia, and cryoglobulins in 25%. HCV viral load exceeds 5,000,000 copies and undetectable HIV.

Renal biopsy showed cryoglobulinemic glomerulonephritis with exudative focus and diffuse fibrinoid necrosis (fig. 1).

We decided to start treatment for HCV with daclastavir and sofosbuvir associated with rituximab plus prednisone. Three months later he presented proteinuria of 1.73 g/24 h, complement factors in the normal range and viral load of HIV/HCV undetectable

One year later, in routine controls, he presents with foamy urine and hepatosplenomegaly. The complementary tests showed proteinuria in the nephrotic range (7.31 g/24 h), pancytopenia and hypergammaglobulinemia. Viral load of HIV/ HCV was undetectable. Other negative autoimmunity tests, cryoglobulins in 2% and complement factors were in normal range.

The renal biopsy was repeated due to the evident analytical and clinical differences with the previous event. He showed proliferative membranous glomerulonephritis and mesangial deposits of C3+++, C1q+++, C4d+++, IgM++, Kappa++ and Lambda++. Infestation by Leishmania was observed (fig. 2).

The treatment of visceral leishmaniasis intensified liposomal amphotericin B and miltefosine.

After 6 months of control, he had a sustained impaired glomerular filtration rate and proteinuria of 1.0 g/24 h.

DISCUSSION AND CONCLUSION

Incidence of AKI in HIV-positive patients is higher than in patients without HIV. The etiology of CKD in patients with HIV varies from HIV-independent factors (such as hypertension, diabetes, and incomplete recovery from an episode of AKI) to HIV-related disorders (such as HIVAN and HIV immune complex kidney disease [HIVICK]). In addition, some risk factors are specific to HIV as the increased risk of kidney disease related to opportunistic infections and coinfection with hepatitis B or C viruses¹¹⁻¹³.

Our case is about an HIV patient with double glomerular injury by 2 different entities. The first episode was related to HCV infection and the second episode was related to Leishmania infestation. Although both episodes have the same glomerular lesions, the clinical and analytical presentations are quite different. In mixed cryoglobulinemia syndrome, kidney injury occurs in 20 to 60 percent of patients, typically as glomerulonephritis, and is seen more often 2 to 3 years after the first onset of this syndrome¹⁰. Mixed cryoglobulinemia syndrome is etiologically most often related to chronic HCV infection. It is much less frequently associated with hepatitis B virus (HBV), human immunodeficiency virus (HIV), or Epstein-Barr infection^{14,15}. Although it is very unfrequent, mixed cryoglobulinemia syndrome and Leishmania-induced MPGN cases have been described¹⁶.

Histological kidney examination reveals membranoproliferative glomerular changes in over 80 percent of patients, with both thickening of basement membrane and cellular proliferation, including a far greater influx of circulating macrophages than in other forms of proliferative glomerulonephritis¹⁷.

The general therapeutic approach in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome includes 2 broad principles: initial im-

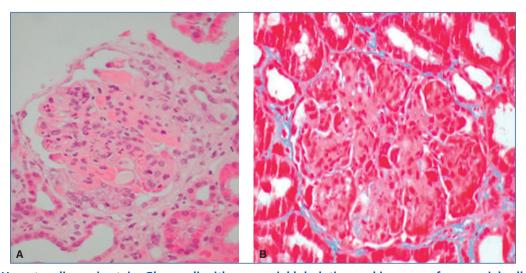


Figure 1. A) Hematoxylin-eosin stain. Glomeruli with mesangial lobulation and increase of mesangial cellularity in a global and intracapillary way. Inflammatory cells and polymorphonuclear neutrophils, with formation of exudative inflammatory foci and fibrinoid necrosis. The capillary lights are occluded by the presence of hyaline thrombi. B) Massons Trichrome stain. Glomerulus with capillary lights occluded by hyaline thrombi.

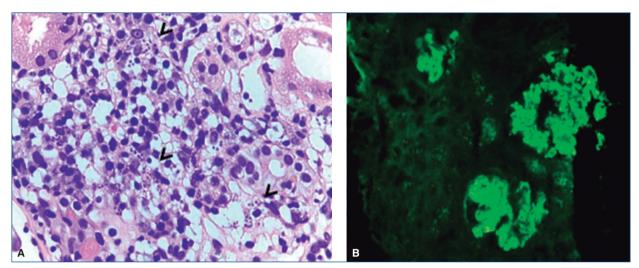


Figure 2. A) Hematoxylin-eosin stain. Leishmania (black arrow) and inflammatory cells. B) Immunofluorescence. Mesangial and capillary deposits of C3+++, C1q+++, C4d+++, IgM++, Kappa++ and Lambda++.

munosuppressive therapy usually combines a short course of glucocorticoids with either rituximab or cyclophosphamide and —in some patients— plasmapheresis and specific therapy of underlying disease^{18,19}.

The second presentation of MPGN, due to infestation by Leishmania, highlights hepatosplenomegaly without anasarca and proteinuria in the nephrotic range, without consumption of serum complement factors. We know that failure of treatment with visceral leishmaniasis or recurrence is common in patients with HIV infection, particularly in patients with CD4 counts below 200 cells/ml, as occurred in our patient¹⁰.

Direct injury to the interstitial parenchyma due to Leishmania spp has been reported²⁰. Rarely, chronic leishmaniasis may even be associated with renal AA amyloidosis²¹. With respect to glo-

merulonephritis, leishmaniasis causes a glomerulonephritis mediated by an immune complex with a pattern of MPGN. Glomerulonephritis mediated by the immune complex of cryoglobulin has also been reported in the context of leishmaniasis¹⁶. There are very few cases reported with direct glomerular damage as our case.

Statement of ethics

The present study adhered to the Declaration of Helsinki and the patient gave his consent for the details of his case to be published.

Disclosure statement

The authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

- 1. Gardenswartz MH, Lerner CW, Seligson GR, Zabetakis PM, Rotterdam H, Tapper ML, et al. Renal disease in patients with AIDS: a clinicopathologic study. Clin Nephrol. 1984;21:197.
- 2. Pardo V, Aldana M, Colton RM, Fischl MA, Jaffe D, Moskowitz L, et al. Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med. 1984;101:429.
- Rao TK, Filippone EJ, Nicastri AD, Landesman SH, Frank E, Chen CK, et al. Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. 1984;310:669.
- 4. D'Agati V, Appel GB. Renal pathology of human immunodeficiency virus infection. Semin Nephrol. 1998;18:406.
- Casanova S, Mazzucco G, Barbiano di Belgiojoso G, Motta M, Boldorini R, Genderini A, et al. Pattern of glomerular involvement in human immunodeficiency virus-infected patients: an Italian study. Am J Kidney Dis. 1995;26:446.

- Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. HIV-associated immune-mediated renal disease. Kidney Int. 1993;44:1327.
- Balow JE. Nephropathy in the context of HIV infection. Kidney Int. 2005;67:1632.
- 8. Kimmel PL, Phillips TM, Ferreira-Centeno A, Farkas-Szallasi T, Abraham AA, Garrett CT. Brief report: idiotypic IgA nephropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1992;327:702.
- Lai KN, Li PK, Lui SF, Au TC, Tam JS, Tong KL, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. N Engl J Med. 1991;324:1457.
- 10. World Health Organization. Report of the Fifth Consultative Meeting on Leishmania/HIV Coinfection. Geneva, Switzerland: World Health Organization Press; 2007.

- 11. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. Am J Kidney Dis. 2007;49:69.
- 12. Lunel F, Musset L, Cacoub P, Frangeul L, Cresta P, Perrin M, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. Gastroenterology. 1994;106:1291.
- Dimitrakopoulos AN, Kordossis T, Hatzakis A, Moutsopoulos HM. Mixed cryoglobulinemia in HIV-1 infection: the role of HIV-1. Ann Intern Med. 1999;130:226.
- Franceschini N, Napravnik S, Eron JJ Jr, Szczech LA, Finn WF. Incidence and etiology of acute renal failure among ambulatory HIV-infected patients. Kidney Int. 2005;67:1526.
- 15. Roe J, Campbell LJ, Ibrahim F, Hendry BM, Post FA. HIV care and the incidence of acute renal failure. Clin Infect Dis. 2008;47:242.
- Ortiz M, Mon C, Herrero J, Oliet A, Rodríguez I, Ortega O, et al. Glomerulonephritis and cryoglobulinemia: first manifestation of visceral leishmaniasis. Clin Nephrol. 2015;83:370-7.

- 17. D'Amico G, Colasanti G, Ferrario F, Sinico RA. Renal involvement in essential mixed cryoglobulinemia. Kidney Int. 1989;35:1004.
- 18. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, Pioltelli P, Sansonno D, Sollima S, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. Autoimmun Rev. 2011;10:444.
- 19. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis. 2009;68:310.
- 20. Dettwiler S, McKee T, Hadaya K, Chappuis F, van Delden C, Moll S. Visceral leishmaniasis in a kidney transplant recipient: parasitic interstitial nephritis, a cause of renal dysfunction. Am J Transplant. 2010:10:1486-9.
- 21. de Vallière S, Mary C, Joneberg JE, Rotman S, Bullani R, Greub G, et al. AA-amyloidosis caused by visceral leishmaniasis in a human immunodeficiency virus-infected patient. Am J Trop Med Hyg. 2009;81:209-12.

CASOS CLÍNICOS

Teriparatida en paciente trasplantada de riñón y páncreas con alto riesgo de fractura evaluada con tomografía periférica ósea de alta resolución: caso clínico

Luis Roberto León

d.Institute-ITAC. Buenos Aires. Argentina

NefroPlus 2020;12(1):70-74

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente con trasplante simultáneo de riñón y páncreas con alto riesgo de fractura, en que la deficiencia de parathormona (PTH) se consideraba el principal factor patogénico para mantener el remodelado óseo normal. Se planteó el uso de teriparatida (parathormona sintética 1-34) subcutánea y como método complementario de medición anterior y posterior al tratamiento, la tomografía computarizada periférica ósea de alta resolución de radio y tibia.

Palabras clave: Trasplante de riñón y páncreas. Teriparatida. Tomografía computarizada periférica ósea de alta resolución de radio y tibia.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes diabéticos de tipo 1 presentan habitualmente riesgo de fractura por fragilidad ósea. Después de un trasplante de riñón y páncreas, el riesgo aumenta. La teriparatida (parathormona [PTH] 1-34) puede considerarse un tratamiento alternativo en pacientes trasplantados con PTH disminuida y reducción de la masa ósea. Mediante tomografía computarizada periférica de alta resolución (HR-pQCT) se puede evaluar la microarquitectura ósea al analizar la densidad volumétrica de regiones corticales y trabeculares por separado, lo que permite la cuantificación de estas.

CASO CLÍNICO

Paciente de 34 años, diabética de tipo 1, hipotiroidea con complicaciones asociadas por su diabetes (neuropatía, retinopatía, vejiga neurógena y disautonomía). En julio de 2010 recibió un trasplante de páncreas aislado con derivación vesical. Se realizó inducción con timoglobulina y mantenimiento con tacrólimus,

Correspondencia: Luis Roberto León

Lafinur, 3222, Caba, Buenos Aires, Argentina lleon@intramed.net

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

micofenolato sódico y metilprednisolona. A los 12 meses se produjo rechazo mixto grave y presentó anticuerpos específicos del donante *de novo* con altos títulos sin respuesta al tratamiento con plasmaféresis, inmunoglobulina por vía intravenosa (IgIV) a altas dosis, rituximab y bortezomib, con pérdida del injerto.

La paciente evolucionó con disfunción renal y proteinuria, motivo por el cual recibió trasplante simultáneo de riñón y páncreas en 2013. Se realizó inducción con timoglobulina e IgIV (hipersensibilizada con anticuerpos preformados en altos títulos), asociada con corticoides, tacrólimus y micofenolato sódico.

Evolucionó favorablemente y mantuvo la función renal y pancreática en niveles normales. Otros antecedentes: hipotiroidea en tratamiento, premenopáusica, sin hábitos tóxicos y con una actividad física moderada. El índice de masa corporal era 22,5 kg/m².

La paciente presentaba parámetros de bajo remodelado óseo (persistencia de PTH intacta, fosfatasa alcalina total y ósea bajas) y sufrió fracturas costal derecha (2014), pélvica y de la muñeca derecha (2016). Los parámetros bioquímicos basales se presentan en la tabla 1. El control densitométrico con parámetros de baja masa ósea en columna y cadera se presenta en la tabla 2. No se pusieron de manifiesto fracturas vertebrales en los estudios radiológicos ni calcificaciones periféricas mediante puntuación de la evaluación (Adragao y Kauppila) ni valvulares en el ecocardiograma.

Tabla 1. Parámetros bioquímicos

| | Basal 12 meses | | 18 meses | Valores de referencia | |
|----------------------------------|----------------|-------|----------|----------------------------|--|
| Creatinina (mg/dl) | 1 | 0,85 | 0,85 | 0,6-1,10 | |
| Proteinuria (g/24 h) | 0 | 0 | 0 | 0-0,14 | |
| Calcio iónico (mmol/l) | 3,8 | 3,9 | 3,9 | 3,8-5 | |
| Fosfato (mg/dl) | 3,95 | 3,4 | 3,5 | 2,3-4,7 | |
| Magnesio (mEq/l) | 1,67 | 1,71 | 1,6 | 1,3-2,10 | |
| Fosfatasa alcalina total (UI/I) | 147 | 179 | 167 | Hasta 240 | |
| Fosfatasa alcalina ósea (UI/I) | 8,5 | 16,64 | 26,8 | 40-150 | |
| PTH (pg/ml) | 13 | 42 | 68 | 15-65 | |
| 25-OHD (ng/ml) | 30 | 35 | 30 | 7-53 (verano) | |
| Osteocalcina (ng/ml) | 16 | 20 | 36,4 | 11-43 (premenopáusica) | |
| Telopéptido C plasmático (ng/ml) | 0,441 | 0,443 | 0,385 | 0,30-0,57 (premenopáusica) | |
| Colesterol (mg/dl) | 167 | 189 | 159 | Hasta 200 | |
| Calciuria (mg/día) | 110 | 120 | 110 | 100-300 | |

Cau/creat u: 0,17 (VN hasta 0,25 mg/mg).

25-OHD: 25-hidroxicolecalciferol; Cau/creat u: calciuria/creatininuria; PTH: parathormona; VN: valores normales.

Se realizó estudio basal pretratamiento con tomografía ósea de alta resolución de radio y tibia distal (HR-pQCT) en el Instituto de Investigaciones Médicas (IDIM), de Buenos Aires, Argentina, en que se compararon los resultados obtenidos con los de un grupo de mujeres premenopáusicas (tabla 3 y fig. 1).

En ambas regiones estudiadas se observó una grave afección de la microarquitectura ósea trabecular, a expensas de menor número y grosor de las trabéculas. El tramado trabecular se presentaba muy heterogéneo. El sector cortical estaba preservado tanto en densidad como en espesor.

Debido al alto riesgo de fractura, al dolor óseo (baja masa ósea por densitometría y alteración de microarquitectura)

con parámetros de enfermedad de bajo recambio, a los antecedentes de diabetes y al uso de esteroides más inhibidores de la calcineurina, se indicó tratamiento con teriparatida (análogo de PTH) en dosis de 20 µg/día subcutánea durante 18 meses. La paciente no presentó efectos secundarios y durante esos meses se realizaron controles bioquímicos: urea, creatinina, calcio iónico, fosfato, magnesio, ácido úrico, colesterol, 25-hidroxicolecalciferol, calcio urinario, fosfatasa alcalina total, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, telopéptido C plasmático, calciuria durante 24 horas y PTH intacta (PTHi). Se agregó al tratamiento corrección con provitamina D (manteniendo niveles superiores a 30 ng) y calcio por vía oral más suplementación con alimentos ricos en calcio y proteínas.

Tabla 2. Densitometrías

| Sitio | | E | Basal | 18 meses | | |
|--------|-----------------|---------------------|--------------|---------------------|--------------|--|
| | Área | Puntuación <i>t</i> | Puntuación z | Puntuación <i>t</i> | Puntuación z | |
| L2-L4 | Columna AP | -2 | -1,6 | -2 | -1,6 | |
| Cuello | Fémur derecho | -3,2 | -2,9 | -2,6 | -2,4 | |
| Total | Fémur izquierdo | -3,4 | -3,1 | -2,9 | -2,7 | |

| Parámetros densitométricos (radio distal) | Paciente (basal) | Paciente (postratamiento, a los 18 meses) | Referencia de pacientes sanas premenopáusicas* | |
|-------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|--|
| Densidad total (mg Ha/cm³) | 265,9 | 274,9 | 330 ± 57 | |
| Densidad trabecular (mg Ha/cm³) | 68,5 | 74,6 | 160 ± 33 | |
| Densidad cortical (mg Ha/cm³) | 909,9 | 894,4 | 904 ± 44 | |
| Parámetros estructurales | | | | |
| Volumen óseo trabecular (%) | 5,7 | 6,2 | 13,40 ± 2,80 | |
| Número de trabéculas (1/mm) | 1,17 | 1,19 | 1,71 ± 0,22 | |
| Grosor trabecular (mm) | 0,05 | 0,05 | 0,08 ± 0,01 | |
| Separación trabecular (mm) | 0,81 | 0,79 | 0,52 ± 0,09 | |
| Heterogeneidad del tramado (mm) | 0,37 | 0,35 | 0,21 ± 0,06 | |
| Grosor cortical (mm) | 0,74 | 0,75 | 0,80 ± 0,15 | |
| Parámetros densitométricos (tibia distal) | | | | |
| Densidad total (mg Ha/cm³) | 225,3 | 229,8 | 318 ± 50 | |
| Densidad trabecular (mg Ha/cm³) | 70,6 | 69,7 | 169 ± 34 | |
| Densidad cortical (mg Ha/cm³) | 928,5 | 914,1 | 928 ± 32 | |
| Parámetros estructurales | | | | |
| Volumen óseo trabecular (%) | 5,9 | 5,8 | 14,10 ± 2,80 | |
| Número de trabéculas (1/mm) | 1,07 | 1,05 | 1,60 ± 0,24 | |
| Grosor trabecular (mm) | 0,06 | 0,06 | 0,09 ± 0,02 | |
| Separación trabecular (mm) | 0,88 | 0,89 | 0,55 ± 0,10 | |
| Heterogeneidad del tramado (mm) | 0,7 | 0,75 | 0,24 ± 0,05 | |
| Grosor cortical (mm) | 1,04 | 1,06 | 1,23 ± 0,19 | |

Ha: hidroxiapatita.

*Datos extraídos de Boutroy et al¹. Reproducidos y traducidos con permiso de Oxford University Press en representación de The Endocrine Society. OUP y The Endocrine Society no se hacen responsables en ningún caso de la precisión de la traducción. El titular de la licencia es el único responsable de la traducción en esta publicación.

La evolución después de 18 meses de tratamiento mostró unos parámetros bioquímicos en que se observó aumento de fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina (parámetros de formación ósea) y leve de PTHi con parámetros de resorción a niveles normales (v. tabla 1). La densitometría se presenta en la tabla 2. No se observaron calcificaciones. Se realizó HR-pQCT (tabla 3 y fig. 2).

Al comparar el estudio de los 18 meses con el basal, se observó una ganancia en la densidad y volumen óseo trabecular en el radio a expensas de mayor grosor de las trabéculas (+ 5,6%) y

mayor grosor cortical (+ 4,9%). En la tibia no se observaron cambios considerables. La paciente no volvió a presentar fracturas y decidió prolongar el tratamiento 24 meses.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los pacientes diabéticos de tipo 1 presentan mayor riesgo de fractura por *fragilidad ósea* a causa de una baja densidad mineral ósea, niveles disminuidos de factor 1 de crecimiento insulinoide (IGF-1), acumulación de productos de glucosilación avanzada, bajo peso y *riesgo de caídas* por deterioro visual, hi-

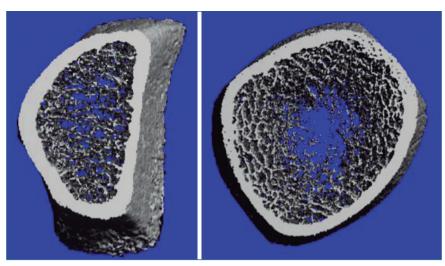


Figura 1. HR-pQcT. Valores basales de radio y tibia.

poglucemia, neuropatía periférica y amputación². Después de un trasplante de riñón y páncreas, el riesgo de fractura según los datos del United States Renal Data System (USRDS) representa el 4,7%, en comparación con el 5,9% del trasplante renal. La pérdida de masa ósea está vinculada, principalmente, al uso de glucocorticoides, donde la existencia previa de diabetes de tipo 1 per se se asocia con enfermedad de bajo recambio óseo, mientras que en otro grupo de pacientes con nefropatía diabética con insuficiencia renal progresiva se presentarían con alto recambio^{2,3}. Chiu et al.⁴ compararon pacientes con diabetes de tipo 1 que recibieron trasplante simultáneo de riñón y páncreas con pacientes con trasplante renal, incluyendo los no diabéticos, y se concluyó que el riesgo de fractura era mayor en el primero, mientras que Nikkel et al.² observaron bajos niveles de hospitalización por fracturas en pacientes con diabetes de tipo 1 posterior al trasplante simultáneo de riñón y páncreas, en comparación con el trasplante renal, particularmente en hombres.

La teriparatida es un fragmento de la PTH natural humana (1-34) que interactúa con el receptor de tipo 1 de la PTH que se localiza principalmente en los osteoblastos y en las células de los túbulos renales. El tratamiento intermitente con teriparatida incrementa el número de osteoblastos y la consiguiente formación de hueso («efecto anabólico»), efecto que es mediado por la disminución de la apoptosis osteoblástica y un aumento de la activación de los osteoblastos y de los preosteoblastos, motivo por el cual se utiliza para el tratamiento de la osteoporosis con alto riesgo de fractura⁵, así como en pacientes con enfermedad renal crónica y trasplantados con enfermedad ósea de bajo recambio⁶. La teriparatida (PTH 1-34) puede ser considerada como un tratamiento alternativo en la enfermedad mineral ósea en pacientes trasplantados con PTH baja y en hipocalcemias refractarias⁵. Se observó por densitometría o absorciometría de rayos X (DXA) en pacientes con enfermedad adinámica una mejora de la densidad de columna lumbar y no del cuello femoral⁷. Además, se pudo observar que la PTHi 1-34 aumenta de 2 a

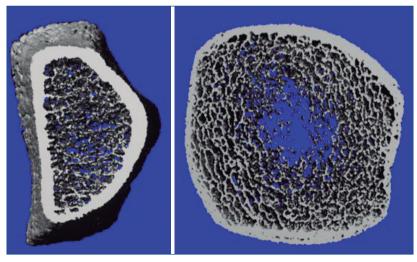


Figura 2. HR-pQcT. Valores a los 18 meses de tratamiento de radio y tibia.

3 veces el número de células T reguladoras (Treg) en seres humanos y ratones, lo que determina un efecto anabólico en el hueso cortical y trabecular⁸. Efectos secundarios fueron hipercalcemia, hiperuricemia e hipotensión⁴.

La técnica de la tomografía periférica de alta resolución de radio v tibia (HR-pOcT), denominada «biopsia virtual», permite evaluar in vivo la microarquitectura de los sectores trabecular y cortical del radio y de la tibia de manera precisa y no invasiva con una resolución de 82 um v se obtienen parámetros volumétricos y estructurales. Es un método muy prometedor para pronosticar mejor el riesgo de fracturas y la medición de la eficacia de los tratamientos antiosteoporóticos, entre otras potenciales aplicaciones clínicas9. Se sabe que la DXA es el método de referencia para el diagnóstico de la enfermedad ósea y la evaluación de los efectos del tratamiento. Sin embargo, solo nos proporciona una imagen bidimensional y no permite distinguir entre las regiones óseas corticales y trabeculares. Mediante la tomografía computarizada cuantitativa periférica de alta resolución (HR-pQCT), se puede analizar la microarquitectura ósea. Así, la densidad volumétrica de regiones corticales y trabeculares puede ser analizada por separado

y la microarquitectura ósea ser cuantificada^{10,11}. Mediante estudio prospectivo observacional a partir de HR-pQCT se investigaron los efectos sobre el esqueleto en el primer año del trasplante renal con suspensión temprana de corticoides, y se detectó la preservación de la densidad mineral ósea del esqueleto central, pero con deterioro de hueso periférico cortical y trabecular con reducción de la resistencia ósea directamente asociada con los valores altos (pérdida cortical) y bajos y altos de PTH (pérdida trabecular)¹².

Se presentó el caso de una paciente con trasplante simultáneo de riñón y páncreas con alto riesgo de fractura en que, considerando como factor patogénico principal la deficiencia de PTH para mantener el remodelado óseo normal, se administró teriparatida (PTH sintética 1-34) subcutánea y se obtuvo ganancia de hueso cortical y trabecular cuantificado por tomografía computarizada periférica ósea de alta resolución sin evidencia de fracturas posteriores.

Conflicto de intereses

El Dr. Luis Roberto León declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Boutroy S, Bouxsein ML, Munoz F, Delmas PD. In vivo assessment of trabecular bone microarchitecture by high-resolution peripheral quantitative computed tomography. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6508-15. https://doi.org/10.1210/jc.2005-1258.
- 2. Nikkel LE, Iyer SP, Mohan S, Zhang A, McMahon DJ, Tanriover B, et al. Pancreas-kidney transplantation is associated with reduced fracture risk compared with kidney-alone transplantation in men with type 1 diabetes. Kidney Int. 2013;83:471-8.
- Yves FC, de Fijter JW, Ringers J, Lemkes HHPJ, Hamdy NAT. Long-term follow-up study on bone mineral density and fractures after simultaneous pancreas-kidney transplantation. Kidney Int. 2004;66:2070-6.
- 4. Chiu MY, Sprague SM, Bruce DS, Woodle ES, Thistlethwaite JR, Josephson MA. Analysis of fracture prevalence in kidney-pancreas allograft recipients. J Am Soc Nephrol. 1998;9:677-83.
- Navarro J, Melero M, Díaz C, Pérez Villascastín B. Enfermedad ósea adinámica. REEMO. 2001;10:178-9.
- 6. Nogueira EL, Costa AC, Santana A, Guerra JO, Silva S, Mil-Homens C. Teriparatide efficacy in the treatment of severe hypocalcemia after kidney transplantation in parathyroidectomized patients: A series of five case reports. Transplantation. 2011;92:316-20.

- 7. Cejka D, Kodras K, Bader T, Haas M. Treatment of hemodialysis associated adynamic bone disease with teriparatide (PTH1-34): A pilot study. Kidney Blood Press Res. 2010;33:221-6.
- 8. Yu M, D'Amelio P, Malik TA, Vaccaro CH, Li J-Y, Hsu E, et al . Regulatory T cells are expanded by Teriparatide treatment in humans and mediate intermittent PTH-induced bone anabolism in mice. EMBO Reports. 2018;19:156-71.
- Zanchetta MB. Evaluación de la microarquitectura ósea mediante tomografía computada periférica de alta resolución (HR-pQCT). Aplicaciones clínicas. Actual Osteol. 2012;8:2938.
- 10. Nishiyama KK, Shane E. Clinical imaging of bone microarchitecture with HR-pQCT. Curr Osteoporos Rep. 2013;11:147-55.
- 11. Stein EM, Liu XS, Nickolas TL, Cohen A, Thomas A, Mahon DJ. Abnormal microarchitecture and reduced stiffness at the radius and tibia in postmenopausal women with fractures. J Bone Miner Res. 2010;25:2572-81.
- 12. Iyer SP, Nikkel LE, Nishiyama KK. Kidney transplantation with early corticosteroid withdrawal: paradoxical effects at the central and peripheral skeleton. J Am Soc Nephrol. 2014;25:1331-41.

Glomerulonefritis como diagnóstico diferencial de fracaso renal agudo asociado con neumonía neumocócica

Marta Mateos Llosa, Daniel Pérez Martínez, Enriqueta Andreu Soler, Amparo del Rey Carrión, Mario Royo-Villanova Reparaz, Alba Moreno Flórez

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

NefroPlus 2020;12(1):75-76

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Se presenta un caso de un paciente con neumonía neumocócica grave ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos que asocia un fracaso renal agudo. En esta situación, el diagnóstico diferencial más frecuente de dicho fracaso renal sería secundario al cuadro séptico (prerrenal, necrosis tubular aguda, etc.). Al encontrarnos un sedimento nefrítico en el análisis de orina, sospechamos la posibilidad de una glomerulonefritis (GN). Sabemos que la GN postestreptocócica es una entidad relativamente frecuente, pero encontrarla de manera simultánea a una infección estreptocócica en un adulto es extremadamente raro. La realización de una biopsia renal en un paciente crítico implica un riesgo muy alto. Proponemos que el análisis del complemento en esta situación puede ser una herramienta muy útil para establecer un correcto diagnóstico diferencial del fracaso renal agudo presentado en pacientes con infecciones estreptocócicas.

Palabras clave: Glomerulonefritis. Neumonía. Neumococo. Fracaso renal. Críticos.

El fracaso renal agudo (FRA) asociado con sepsis e infección grave es un cuadro bastante frecuente en nuestras unidades de cuidados intensivos (UCI) y se relaciona con un aumento de la mortalidad. Según distintas series, el FRA aparece entre el 22 y el 50% de los pacientes ingresados con sepsis en UCI, con una mortalidad asociada de alrededor del 40% 1-3. Los conocimientos sobre la fisiopatología son limitados por los escasos estudios histológicos y la imposibilidad de medir la microcirculación renal, aunque los principales mecanismos incluyen la isquemia, la hipoxia y la nefrotoxicidad⁴. Extrapolando la experimentación animal a la clínica, parece que en el FRA asociado con sepsis se observa vasoconstricción renal e isquemia. En estudios más recientes, también se han observado estados hiperdinámicos en que la circulación renal participa en la vasodilatación sistémica. Todo esto, junto con el hecho de que las lesiones pueden ser focales y los estudios histológicos, en animales o post mortem, se relacionan muy poco con la alteración funcional, hace que existan muchas sombras en el conocimiento de la fisiopatología del FRA en sepsis⁵.

Correspondencia: Daniel Pérez Martínez

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n, 30120 El Palmar, Murcia

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

Consideramos que otras etiologías del FRA deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial de los pacientes ingresados en la UCI con FRA y una infección asociada, ya que algunas pueden condicionar la evolución de la función renal en el futuro.

La glomerulonefritis (GN) tras una infección estreptocócica (postinfecciosa) es una entidad conocida desde hace muchos años como causa de síndrome nefrítico y disfunción renal. Está causada por cepas nefrogénicas, sobre todo estreptococos B hemolíticos del grupo A, pero también se han descrito casos secundarios a neumococos. En cambio, la aparición simultánea (coinfecciosa) de la glomerulonefritis se presenta, sobre todo, en niños y en algunas series de casos se ha observado de manera simultánea al desarrollo de una neumonía por neumococo⁶⁻⁹. Sin embargo, la relación entre GN e infección por neumocococo en adultos es muy rara¹⁰.

Parece que la etiopatogenia del cuadro obedece al depósito de inmunocomplejos y antígenos de neumococos en el glomérulo y la activación posterior de las vías clásica y/o alternativa del complemento, tras lo cual se produce una disminución de los niveles plasmáticos de C3⁹.

Presentamos el caso de un varón de 41 años sin antecedentes de interés que presenta tos no productiva acompañada de febrícula y molestias abdominales de 2 semanas de evolución. Los 2 días anteriores a su ingreso comienza con disminución de la diuresis, orina «oscura» y disnea de moderados esfuerzos, por lo que consulta. A su llegada a urgencias se encuentra hemodinámicamente estable con tensiones sistólicas en torno a 120 mmHg, sin signos de hipoperfusión, afebril, taquicárdico, taquipneico y con saturaciones del 86% con Ventimask. En la analítica general destaca una creatinina de 6 mg/dl, urea de 199 mg/dl, reactantes de fase aguda elevados (procalcitonina: 36 ng/dl) y sin leucocitosis. En la radiografía de tórax se observa velamiento completo de hemitórax izquierdo y se realiza entonces ecografía pulmonar que pone de manifiesto consolidación en dicho lugar con discreto derrame pleural. El paciente continúa taquipneico y desaturado a pesar de oxigenoterapia y en anuria desde su ingreso, por lo que se traslada a la UCI con el diagnóstico de neumonía comunitaria y fracaso renal agudo.

Una vez en la UCI, se inicia oxigenoterapia con sistema nasal de alto flujo con aumento de las saturaciones (97%), se extraen cultivos y se inicia tratamiento empírico con ceftriaxona y levofloxacino, y posteriormente se informa de un antígeno de neumococos en orina positivo.

A las pocas horas de su ingreso se realiza broncoscopia y se recogen muestras que se remiten a microbiología, donde se confirma aislamiento de neumococos en aspirado bronquial. El resto de las serologías y cultivos son negativos.

Durante su ingreso, el paciente presenta una evolución favorable, inicialmente inestable hemodinámicamente con necesidad de noradrenalina, que se puede suspender a las pocas horas de su ingreso. Respiratoriamente hay buen intercambio gaseoso con alto flujo que se suspende a los pocos días.

Desde el punto de vista renal, se encuentra en anuria desde su ingreso, por lo que se inicia hemodiafiltración veno-venosa con-

tinua. Ante el antecedente de posible hematuria y la observación de proteinuria en orina se sospecha una posible glomerulonefritis coinfecciosa por neumococos, por lo que se solicitan niveles de complemento. Encontramos un C3 bajo (56,1 mg/dl) y C4 en rango (33,4 mg/dl), lo que apoya el diagnóstico de GN9. Posteriormente, el paciente presenta mejora de la función renal y se le puede retirar el hemofiltro a los 6 días. Presenta buenas diuresis los días siguientes con creatinina al alta de 1,6 mg/dl. Ante la mejoría clínica se le da de alta tras 8 días de ingreso a planta de medicina interna. El paciente se mantiene estable con creatininas normalizadas y sin proteinuria, prácticamente asintomático y tan solo presenta disnea a grandes esfuerzos. Al cabo de 1 semana v tras la meioría clínica v radiológica, se realiza control de los niveles de C3 y C4 que se encuentran ya en un nivel normal (126 y 33,4 mg/dl, respectivamente). El paciente es dado de alta a domicilio v actualmente continúa con revisiones de la neumonía en consultas externas de medicina interna.

Consideramos que la GN debería ser un diagnóstico que tendría que tenerse en cuenta ante la presencia de un paciente con una infección estreptocócica y la aparición simultánea de un FRA que no parece encajar en los mecanismos fisiopatológicos conocidos de producción de disfunción renal asociada con la sepsis. Los niveles de C3 del complemento, asociado con un sedimento nefrítico, pueden ser una herramienta útil para su diagnóstico dado que la realización de biopsia conlleva un alto riesgo en los pacientes críticos.

Conflicto de intereses

Los Dres. Marta Mateos Llosa, Daniel Pérez Martínez, Enriqueta Andreu Soler, Amparo del Rey Carrión, Mario Royo-Villanova Reparaz y Alba Moreno Flórez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Bouchard J, Acharya A, Cerda J, Maccariello E, Madarasu R, Tolwani A, et al. A Prospective International Multicenter Study of AKI in the Intensive Care Unit. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:1324-31.
- 2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29:1303-10.
- 3. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri V, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006;34:344-53.
- 4. Seller-Pérez G, Más-Font S, Pérez-Calvo C, Villa-Díaz P, Celaya-López M, Herrera-Gutierrez ME. Acute kidney injury: Renal disease in the ICU. Med Intensiva. 2016;40:374-82.
- 5. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, Wald R, Martensson J, Maiden M, et al. Acute kidney injury in sepsis. Intensive Care Med. 2017;43:816-28.

- 6. Phillips J, Palmer A, Baliga R. Glomerulonephritis associated with acute pneumococcal pneumonia: A case report. Pediatr Nephrol. 2005;20:1494-5.
- 7. Carceller Lechón F, de la Torre Espí M, Porto Abal R, Écija Peiró J. Acute glomerulonephritis associated with pneumonia: a review of three cases. Pediatr Nephrol. 2010;25:161-4.
- 8. De Miguel SF, de Goicoechea Manzanares E, Gaboli M, Granados JMS, Herrera VM. Glomerulonefritis aguda post-infecciosa asociada a neumonía neumocócica. Bol Pediatr. 2009;49:51-3.
- 9. Cascais M, Almeida S, Cordinha C, do Carmo C, Gomes C, Correira AJ. Pneumonia-associated acute glomerulonephritis: Report of 2 cases. Clin Pediatr. 2019;58:582-85.
- Usmani SZ, Shahid Z, Wheeler D, Nasser K. A rare case of postinfectious glomerulonephritis caused by pneumococcus in an adult patient. J Nephrol. 2007;20:99-102.

Intracellular agents *Coxiella burnetii* and parvovirus B19 as triggers for DRESS syndrome in a peritoneal dialysis patient

Diana Cascais de Sá^{1,2}, Rita Leal^{1,2}, Andreia Borges^{1,2}, Helena Sá^{1,2}, Lídia Santos^{1,2}, Inês Coutinho³, Maria Manuel Brites³, Lucília Araújo⁴, Rui Alves^{1,2}

¹Nephrology Department. Coimbra's University Hospital Center. Coimbra. Portugal

NefroPlus 2020;12(1):77-81

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

ABSTRACT

DRESS syndrome is a rare but severe cutaneous type IV hypersensitivity drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Its pathophysiology is not well known but associated with viral reactivation of herpes virus and T-cells priming. It occurs 2 to 8 weeks after exposure to the accountable drug. There are less than 30 reported cases caused by vancomycin. In our case, there is an acute parvovirus B19 and *Coxiella burnetii* infection, intracellular microorganisms that are not traditionally associated with this syndrome. A 31-year-old woman with chronic kidney disease undergoing peritoneal dialysis developed a peritonitis treated with intra-peritoneal vancomycin. In three weeks, she initiated fever and diffuse maculopapular pruriginous rash. She had positive IgG/IgM phase-II antibodies for *Coxiella burnetii*, increased hepatic enzymes (cholestatic pattern), eosinophilia, increased IgE and cryoglobulins. She underwent a skin biopsy and started doxycycline, meropenem and steroids with good clinical evolution. In 2 weeks, the fever and rash relapsed and another skin biopsy was performed, with positive parvovirus B19 DNA. Vancomycin is a rare cause of DRESS, especially intra-peritoneal. Viral reactivation has been described, increasing the duration, severity and relapse probability of the syndrome. A young woman survived a DRESS syndrome vancomycin-associated with uncommon microorganisms as triggers.

Keywords: Peritoneal dialysis. DRESS syndrome. Vancomycin. Cryoglobulins. Coxiella burnetii. Parvovirus B19.

INTRODUCTION

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare but severe hypersensitivity drug reaction involving the skin and multiple organs. The diagnosis can be challenging and is largely clinical, with skin rash¹, fever, eosinophilia, atypical lymphocytosis and multiple organ failures, including liver, kidneys and lungs². The hallmark of DRESS is the prolonged latency, with symptoms appearing after 2 to 8 weeks after the initial

Corresponding: Diana Cascais de Sá

Nephrology Department. Coimbra's University Hospital Center. Praceta Prof. Mota Pinto, 3004-561 Coimbra, Portugal diana.cascaisdesa@gmail.com

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

drug exposure³. Pathogenesis is not fully understood but is thought to be related to immunosuppression upon drug hypersensitivity reaction and underlying viral infection, such as human herpesvirus 6 (HHV-6). This immunosuppression may lead to more severe systemic drug reactions². Current understanding of pathogenesis, triggers and predisposing factors is incomplete. Antibiotics, anticonvulsants, antidepressants and antiretrovirals have been implicated4. Studies have emphasized drug responses per se but also on the associated virus reactivation or anti-viral immunity. Registry of severe cutaneous adverse reaction (RegiSCAR) criteria appear to be the most widely used for diagnosis and includes at least 3 of the following characteristics: skin eruption; fever (>38.5 °C); lymphadenopathy in at least 2 sites; involvement of at least one internal organ; lymphocytosis (>4 x 10^3 /UL) or lymphocytopenia (<1.5 × 10^3 /UL); blood eosinophilia (>10% or 700/UL); and thrombocytopenia (<120 \times 10³/ UL)5. Cutaneous involvement is the most common clinical feature (70-100% of cases), with a diffuse maculopapular inflam-

²University Nephrology Clinic. Faculty of Medicine. Coimbra's University. Coimbra. Portugal

³Dermatology Department. Coimbra's University Hospital Center. Coimbra. Portugal

⁴Clinical Pathology Department. Coimbra's University Hospital Center. Coimbra. Portugal

matory reaction, erythroderma or pruritic eruptions. Visceral organ involvement is the major cause of morbidity and mortality, and most commonly liver, kidneys, lungs, heart and pancreas are affected. Immediate administration of high dose corticosteroids followed by a gradual tapering over 10 weeks is the treatment of choice. Systemic corticosteroids pose a dilemma during the management of infection.

CASE REPORT

A 31-year-old woman with chronic kidney disease of unknown cause, undergoing Automatic Peritoneal Dialysis (PD) for 3 years, with no known allergies, farm worker with daily contact with several animals, had an episode of a *Bacillus* spp. peritonitis prior to the present setting, for which she underwent intraperitoneal vancomycin. Three weeks later, she presented fever, malaise and a diffuse rash, with clear peritoneal fluid and no abdominal pain. Five days later her rash became confluent and maculopapular, affecting her palms, plants and face.

Diagnostic procedures

Hepatomegaly and palpable adenomegalies appeared (inguinal, submaxillary and occipital), which prompted her hospital admission. We highlight an hemoglobin of 10.7 g/dL, an aspartate transaminase of 74 U/L, an alanine transaminase of 127 U/L, an alkaline phosphatase of 177 U/L, a gamma-glutamyl aminotransferase of 105 U/L and a C-reactive protein of 10 mg/dL. Her imaging studies were normal. Blood and urine cultures were negative. Cryoglobulins were positive (with a cryocyte with no monoclonal component). Regarding the serologies, we found a positive Parvovirus B19 DNA and positive phase-II IgG antibodies for Coxiella burnetii. The remaining infectious and immune study was negative. She performed a positron-emission tomography scan that showed hypermetabolic supra and infra-diaphragmatic adenopathies, with a tracer uptake by the spleen and appendicular skeleton, probably relating to medullary reactivity.

Development

She was evaluated by Infectious Diseases for rash aggravation, with pruritus and sustained fever. She was evaluated by Dermatology who posed the diagnose of a viral exanthema, toxidermia and STILL syndrome. She performed a skin biopsy which showed phase-I negative and phase-II positive antibodies for *Coxiella burnetii*, with a negative PCR and negative cultures, therefore being non-specific although compatible with an infectious or drug-induced rash. In a nutshell, we concluded this syndrome was caused by both parvovirus B19 and *Coxiella burnetii*, with transient cryoglobulinemia.

Treatment

She underwent oral doxycycline, intra-venous (IV) meropenem and IV corticosteroids, maintaining a manual PD program and her everyday medication. On the 13th day, fever reappeared, prompting a re-evaluation by Infectious Diseases, who recom-

mended continuing doxycycline for another 3 weeks. Although there was no known cardiac valve lesion, she was a high-risk patient for development of chronic Q fever. She had a period of severe hypotension with need of aminergic support and was ultimately discharged on day 20, stable, with a normal CT scan and scheduled follow-up for Infectious Diseases, Dermatology and PD. She added prednisolone 10 mg, hydroxychloroguine 600 mg and topical betamethasone 1 mg/g (for the skin lesions) to her medication, meanwhile maintaining Continuous Ambulatory PD (CAPD). Two weeks later, she was readmitted for recurrent fever and rash and repeated the skin biopsy (fig. 1), revealing positive parvovirus B19 DNA in the skin tissue and positive serology, maintaining positive Coxiella burnetii phase II antibodies. Another 3 weeks later, she was readmitted for fever and abdominal pain, with a cloudy peritoneal effluent, diagnosed with a Staphylococcus aureus peritonitis. Due to the recent events, she was treated with intra-peritoneal (IP) daptomycin, ceftazidime and meropenem, which were altered to cefazolin and gentamicin after the antibiotic sensitivity pattern results, to which she had a good response. The sequence of events is outlined in figure 2.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

DRESS syndrome is a dermatological emergency with 10% mortality⁶. Its pathogenesis is not well understood —it is hypothesized to be an immunological reaction with viral involvement, associated with decreasing circulating B-cells and serum immunoglobulin level. This immunosuppression leads to viral reactivations which cause more severe systemic immune reaction. Inflammatory cytokines such as interleukin-5 peak several days before eosinophilia⁷, contributing to organ injury and promoting eosinophilia. Vancomycin is an uncommon cause of DRESS, with 23 cases reported until 2017⁸.

Reactivation of viruses is described with Epstein-Bar, HHV-6 and 7, and cytomegalovirus. It may increase the duration and severity of the disease and the likelihood of relapse. We believe the triggers in this case were the described intracellular agents. IP vancomycin is frequently used as empiric treatment of PD peritonitis for 2 to 4 weeks in methicillin-resistant staphylococcal infections. Due to the slow clearance of vancomycin in advanced renal failure, intermittent dosing of vancomycin is used, and doses are typically administered every 3 to 5 days.

The mainstay of treatment for DRESS is the withdrawal of the offending medication and corticosteroids, starting with 1 mg/kg/day of prednisone, with gradual taper over 3 to 6 months. Significant improvement is expected within a few days³. Rechallenge with the culprit drug is contraindicated. Studies about management of DRESS syndrome during active infection are scarce. One report demonstrated successful management of DRESS syndrome associated with infectious endocarditis involving intravenous immunoglobulins, N-acetylcysteine, montelukast, and gentamicin⁹. Previous cases have been successful in discontinuing antibiotics and starting high-dose corticosteroid following negative cultures¹⁰. A stepwise algorithm was pro-

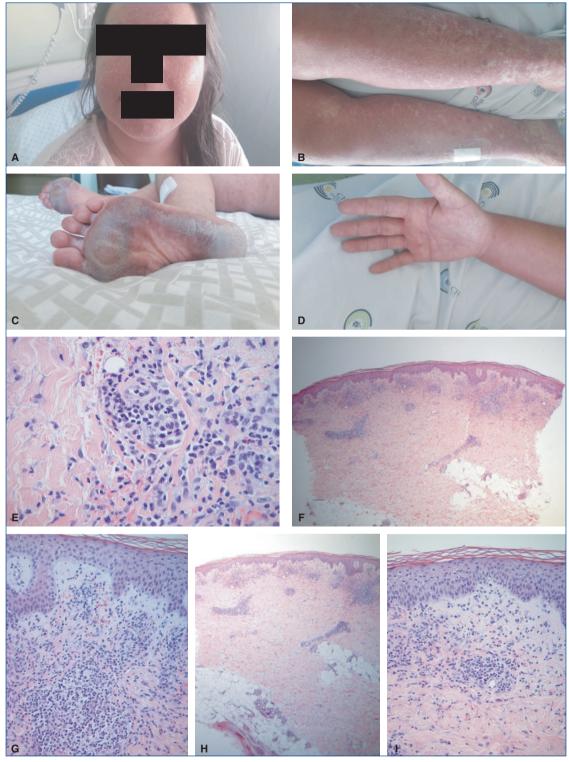


Figure 1. Aggravated cutaneous rash on the 5th day of evolution –maculopapular, confluent. A) Face. B) Lower limbs. C) Plantar surface of the foot. D) Palmar surface of the hands. E-I) Skin biopsy shows diffuse inflammation infiltrate, with mononuclear cells, which is compatible with a drug reaction and also with an infectious cause.

Figure 2. Timeline of clinical events.

posed to treat DRESS syndrome with parenteral corticosteroid until resolution of fever and rash followed by oral corticosteroid for 4 to 6 weeks, immediate withdrawal of the drug and symptomatic treatment such as antipyretics and topical emollients¹¹. Rapid taper of corticosteroid can result in reoccurrence of symptoms and prolonged hospital stay¹². We achieved recovery with 1,25 mg/kg daily of methylprednisolone for 3 days, though use of higher doses is reported¹³. Long-term sequelae of DRESS syndrome include infections, thyroiditis, type-I diabetes and acute interstitial nephritis¹⁴. There are very few reports of severe adverse effects from IP vancomycin and the antibiotic's increasing popularity is concerning because of the role its injudicious use plays in resistance, further emphasizing a conservative use. Susceptible patients have a genetic deficiency in the enzymes needed to metabolize certain drugs and certain human leukocyte antigens may predispose patients to hypersensitivity reactions¹⁵. Vancomycin-induced DRESS syndrome has spiked in the last years due to its increased use, higher trough targets and higher total dosage¹⁶.

Cryoglobulins are immunoglobulins which precipitate when the serum temperature is lower that the body's, usually found as part of 3 immunochemical patterns —types I, II and III¹⁷. Cryoglobulins associated with infections are usually type II (mixed polyclonal with a monoclonal component) or type III (mixed polyclonal). All kinds of microorganisms have been associated with cryoglobulins. Most type-II mixed cryoglobulinemia are associated with chronic hepatitis C infection and benefit from antiviral therapy, but a significant proportion remains

essential. We report a patient with type-II mixed cryoglobulinemia detected in the acute phase of the disease due to infection with parvovirus B19 who was successfully treated with corticosteroids. Parvovirus B19 implication in type-II mixed cryoglobulinemia has been controversial. Serologic evidence was not found in 2 series of patients with mixed cryoglobulinemia^{18,19}, with a case report showing a temporal association with B19 infection and a clear parallel between the kinetics of B19 infection and cryoglobulinemia, demonstrating a significant enrichment of the viral genome in the cryoprecipitate, thus supporting a causal relationship¹⁹.

DRESS syndrome associated with vancomycin is rare, even more if the route is intra-peritoneal, and it is easily missed. Familiarity with clinical features and pathogenesis is important to ensure a correct diagnosis and provide prompt treatment. In our case, a young patient with CKD undergoing PD survived a severe DRESS syndrome associated with vancomycin, presenting as trigger infections by uncommon intracellular agents. This association supports vancomycin judicious use and helps clinicians to make an earlier diagnose before devastating consequences ensue. Lack of awareness of this condition and its possible link to IP vancomycin may delay the diagnose and result in inappropriate empiric therapy.

Disclosure statement

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

REFERENCES

- Cardoso CS, Vieira AM, Oliveira AP. DRESS syndrome: a case report and literature review. BMJ case reports. 2011;2011:bcr0220113898.
- 2. Chen YC, Cho YT, Chang CY, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. Dermatol Sin. 2013;31:196-204.
- 3. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol. 2013;68:693.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: A literature review. Am J Med. 2011;24: 588-97.

- 5. Kim DH, Koh YI. Comparison of diagnostic criteria and determination of prognostic factors for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. Allergy Asthma Immunol Res. 2014;6:216-21.
- Hirahara K, Kano Y, Mitsuyama Y, Takahashi R, Kimishima M, Shiohara T. Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions. Clin Exp Dermatol. 2010;35:863-8.
- 7. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau J. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. Br J Dermatol. 1998;139:1026-32.
- 8. Wilcox O, Hassanein M, Armstrong J, Kassis N. Case report: atypical presentation of vancomycin induced DRESS syndrome: a case report and review of the literature. BMC Pulm Med. 2017;17:217.
- Della-Torre E, Yacoub MR, Pignatti P, Della-Torre F, Sabbadini M-G, Colombo G, et al. Optimal management of DRESS syndrome in course of infectious endocarditis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2013:110:303-5.
- 10. Sultan SJ, Sameem F, Ashraf M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: manifestations, treatment, and outcome in 17 patients. Int J Dermatol. 2015;54:537-42.
- Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. Dermatology. 2003;206:353-6.

- 12. Chiche L, Grados A, Harlé J-R, Cacoub P. Mixed cryoglobulinemia: a role for parvovirus B19 infection. Clin Infect Dis. 2010;50:1074-5.
- Díaz-Mancebo R, Costero-Fernández O, Vega-Cabrera C, Olea-Tejero T, Yébenes L, Picazo ML, et al. Dress syndrome and acute tubulointerstitial nephritis after treatment with vancomycin and beta-lactams - case report and literature review. Nefrología. 2012;32:685-7.
- Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nara T, Nishimura Y, Yamamoto S, Kishimoto S. DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. Int J Dermatol. 2007;46:654-5.
- 15. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, Pompeu Y, Phillips E. Fever, rash, and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. J Allergy Clin Immunol Pract. 2014;2:2.
- Young S, Ojaimi S, Dunckley H, Douglas MW, Kok J, Fulcher DA, et al. Vancomycin-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. Intern Med J. 2014;44:694-6.
- Magill SS, Edwards JR, Beldavs ZG, Dumyati G, Janelle SJ, Kainer MA. Prevalence of antimicrobial use in US acute care hospitals, May-September 2011. JAMA. 2014;312:1438-46.
- Martin Mola E, Gómez Busto F. Crioglobulinas: aspectos prácticos para su detección en el laboratorio. Med Clin (Barc). 1984;82: 502-6
- 19. Cacoub P, Boukli N, Hausfater P, Garbarg-Chenon A, Ghillani P, Thibault V, et al. Parvovirus B19 infection, hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. Ann Rheum Dis. 1998;57:422-4.

Propylthiouracil induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: A case report and review of the literature

Luísa Pereira¹, Ana Cabrita¹, Anabela Guedes¹, Teresa Jerónimo¹, André Fragoso¹, Sandra Sampaio¹, Pedro Leão Neves^{1,2}

¹Nephrology Department. Centro Hospitalar Universitário do Algarve. Faro. Portugal

NefroPlus 2020;12(1):82-86

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

ABSTRACT

The development of antineutrophil cytoplasmatic antibody (ANCA) during therapy with propylthiouracil (PTU) is not uncommon but occasionally has clinical significance. Risk factors associated with the development of ANCA associated systemic vasculitis when taking PTU have been described. We report and discuss a case with PTU-induced ANCA vasculitis with severe systemic manifestations, which improved with discontinuation of the antithyroid drug, plasmapheresis and on starting systemic immunosuppressive therapy.

Keywords: ANCA. Kidney-lung syndrome. Propylthiouracil. Systemic vasculitis.

INTRODUCTION

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis are a collection of relatively rare autoimmune diseases of unknown cause, characterized by inflammatory cell infiltration causing blood vessels necrosis. They present with a wide variety of signs and symptoms and, if left untreated, carry a significant burden of mortality and morbidity.

Several triggers have been associated with development of this entity, including chemicals, infection and drugs. Propylthiouracil (PTU) is a common anti-thyroid drug, which has been linked to ANCA associated vasculitis induction, although the exact mechanism remains unclear^{1,2}.

Despite the fact that progression into clinical overt vasculitis is rare, PTU-induced vasculitis may have different organ involvement patterns. Kidney involvement or ANCA-associated nephritis often presents as a rapidly progressive GN (RPGN) that can

Corresponding: Luisa Helena Pereira

Nephrology Department. Centro Hospitalar Universitário do Algarve. R. Leao Penedo, 8000-386 Faro, Portugal luisahelenapereira91@gmail.com

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

lead to end stage renal disease (ESRD) if not recognized and promptly treated.

Suspension of PTU alone or with associated immunosuppressive therapy may allow remission of vasculitis, even in severe cases³.

CASE REPORT

A 74-year-old woman presented to the Emergency Department with a 6-month history of asthenia and anorexia, without fever or significant weight loss. She also reported hemoptoic productive cough and dyspnea for the last 5 days, reason why she was treated with amoxicillin/clavulanate.

On physical examination she was afebrile, pale, breathless, with lower limbs edema. Pulmonary auscultation revealed bilateral crackles and chest X-ray showed multiple alveolar infiltrates with perihilar confluence (fig. 1).

She remained hospitalized in the Medicine Department with the diagnosis of community-acquired pneumonia, hypochromic microcytic anemia (hemoglobin, 7.6 g/l) and acute kidney injury (creatinine, 4.35 mg/dl). Empirical antibiotic therapy was started with ceftriaxone and azithromycin, after blood and urine cultures were obtained.

Four days later, clinical deterioration occurred with dyspnea, moderate hemoptysis, hemoglobin decrease and progressive creatinine rise (maximum of 7.1 mg/dl), with hematuria and

²Medicine and Biomedical Sciences Department. Algarve's University. Faro. Portugal



Figure 1. Initial chest radiography with bilateral multiple patchy opacities.

proteinuria (1 g/24 h). At this time, the patient was transferred to the Nephrology Department.

Thoracic computed tomography (CT) revealed multiple pulmonary infiltrates (fig. 2); upper digestive endoscopy/colonoscopy excluded gastrointestinal bleeding; hemolytic parameters were negative; blood and urine cultures were negative, and there were no signs of chronic kidney disease on renal ultrasound, favoring an acute onset.

Considering this rapidly progressive renal failure and diffuse alveolar hemorrhage, a kidney-lung syndrome was considered, and a complete immunological study was performed, while she started hemodialysis, plasmapheresis (7 sessions) and treatment with 3 pulses of methylprednisolone (500 mg/day).

Few days later, immunological study revealed positive (>300 IU/ml) ANCA myeloperoxidase (MPO), without any other relevant findings. Thyroid function tests were within the normal range.

As the patient was medicated with PTU for several years and this drug is associated with ANCA associated vasculitis, a causal relationship was suspected with PTU, which was immediately discontinued.

Additionally, she started monthly cyclophosphamide pulses (500 mg), which were continued for 2 months after discharge followed by maintenance azathioprine (75 mg/day) and steroid tapering.

There was a favorable clinical and biochemical evolution, with progressive improvement of dyspnea and no further hemoptysis

episodes. She was also able to suspend hemodialysis, maintaining nephrology surveillance. At Endocrinology outpatient clinic, PTU was replaced by methimazole (MMI), 5 mg once daily.

At evaluation 18 months later, we assisted to a stable creatinine improvement (1.87 mg/dL) and progressive decline of proteinuria (0.368-0.416 g/24 h), after corticosteroid and azathioprine withdrawal. She had no pharmacological complications or adverse reactions. ANCAs title remained negative (table 1).

DISCUSSION AND CONCLUSION

The presented case refers to PTU-induced ANCA associated vasculitis with diffuse alveolar hemorrhage and kidney dysfunction as initial manifestation with concomitant anemia, diffuse pulmonary infiltrates and hemoptysis.

Kidney-lung syndromes are serious and even fatal conditions if not promptly diagnosed and treated. They are defined by a combination of diffuse alveolar hemorrhage and glomerulonephritis. Pulmonary-renal syndromes are not a single entity, being caused by a wide variety of diseases such as systemic vasculitis which includes granulomatosis with polyangiitis (Wegener's), microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Other causes comprise Goodpasture's syndrome, associated with autoantibodies to the alveolar and glomerular basement membrane and systemic lupus erythematosus^{4,5}.

In patients treated with antithyroid drugs, there is a reported prevalence of ANCA which varies from 4 to 46%. Although ANCA are present with relative frequency in these patients, the prevalence of vasculitis is much lower (0-1.4%)^{3,6}.

In the case described, the patient was treated with PTU for several years. Given that this drug is associated with ANCA vasculitis, a causal relationship with PTU was established.

PTU is an antithyroid drug of the thioamide group. Adverse side effects include elevated liver enzymes, leukopenia, rash and arthralgia. Rarely, it can be associated with vasculitis, accounting for about 93% of thionamide-induced cases^{6,7}.

PTU can induce positive ANCA-vasculitis with polyclonal autoantibodies, although the mechanism is not fully understood. The altered state of self-tolerance present in these patients or an interaction between MPO and PTU resulting in an immunogenic compound may be responsible for development of the ANCA⁸.

PTU decreases thyroid hormone production by inhibiting the enzyme thyroid peroxidase. The nucleotide and amino acid structures of the latter and MPO approach a similarity of 50%, which could explain an interaction between PTU and the target antigens of ANCA, in particular MPO. Following activation, the neutrophils may release a large quantity of MPO and transform drugs into free radicals, resulting in vessel-wall injury^{6,8-10}.

Plus, PTU can accumulate in neutrophils, binding to MPO and changing its structure, which may serve as a neoantigen and

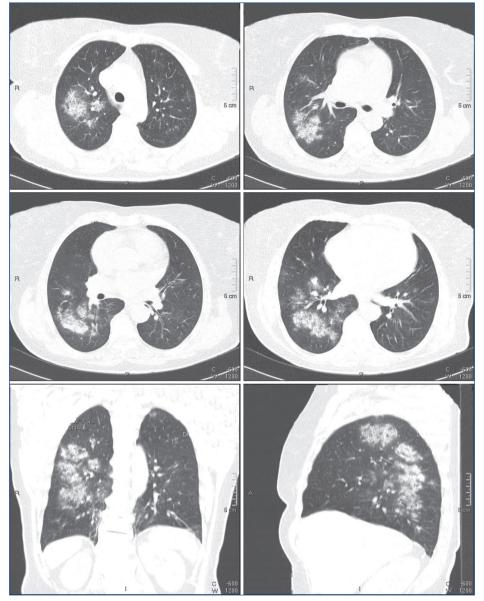


Figure 2. Thoracic CT showing bilateral multifocal consolidation along the bronchovascular bundle with mild groundglass opacity, particularly in the right lung; axial (first 4 images), coronal and sagittal planes, respectively.

trigger formation of autoantibodies. On the other hand, MPO itself might affect the structure of PTU and transform it into immunogenic cytotoxic metabolites, triggering ANCA production^{6,8}.

Therefore, PTU withdrawal seems to be essential in the treatment of all patients with PTU-induced ANCA associated vasculitis, and it might be also enough for those with non-specific systemic symptoms².

Positivity for ANCA does not necessarily predict the onset of symptoms and signs of vasculitis. Similarly, the presence of AN-CAs without associated vasculitis indicates that ANCAs alone are not sufficient to induce vasculitis¹¹⁻¹³. The rising titer level of ANCAs correlates with further risk of disease but does not predict when it will occur¹⁴.

Long-term exposure to PTU was found to be associated with an increased incidence of PTU-induced ANCA associated vasculitis, although there are no clear data on the cumulative threshold dose of PTU that would induce vasculitis^{2,6}.

About three-quarters of cases have been reported in women, which reflect the higher prevalence of thyroid disease in females. The average age of these patients is 44 years¹⁵.

The most frequent clinical manifestation of vasculitis associated with PTU is renal dysfunction (in 67%) featuring from mild hematuria and proteinuria to rapidly progressive glomerulonephritis. Arthralgia was described in 48% of patients, fever in 37% and skin lesions in 30%. Pulmonary manifestations are less frequent occurring in about 26% of patients and include diffuse

Table 1. Laboratory data

| | First presentation | Dx | Discharge | Month 3 | Month 6 | Month 18 | Normal range |
|-------------------------|-----------------------|------|-----------|----------|----------|----------|-----------------|
| Hemoglobin (g/dL) | 7.6 | 6.6 | 9.3 | 11.9 | 12 | 10.2 | 11.5-15.5 |
| MCV (fL) | 78.3 | 79 | 83.7 | 77 | 78 | 80 | 77-95 |
| Ferritin (mg/dL) | 278.5 | 433 | N/A | 118 | 220 | 225.7 | 20-300 |
| CRP (mg/L) | 35.2 | 139 | <3 | <3 | <3 | <3 | <5 |
| Screatinine (mg/dL) | 4.35 | 7.1 | 3.1 | 2.7 | 2.31 | 1.87 | 0.6-1.1 |
| ProtU (g/24hours) | 1.13 | 1.5 | 1 | 0.9 | 0.41 | 0.36 | 0.03-0.140 |
| Hematuria (RBC/ HPF) | 147 | 25 | N/A | 0 | 0 | 2 | 0-4 |
| MPO-ANCA (IU/mL) | N/A | >300 | N/A | 5 | 5.2 | 2.4 | <15 |
| PR3-ANCA (IU/mL) | N/A | 10.6 | N/A | Negative | Negative | Negative | <15 |
| TSH (μUI/L) | 0.47 | N/A | 1.22 | 0.93 | 1.54 | 1.09 | 0.35-4.94 |
| FT4 (ng/dL) | 1.29 | N/A | 1.8 | 2.6 | 2.8 | 2.4 | 0.52-3.88 |

ANCA: antineutrophil cytoplasmatic antibodies; CRP: C-reactive protein; Dx: diagnostic; FT4: free thyroxine; HPF: high power field; MCV: mean corpuscular volume; MPO: myeloperoxidase; N/A: not available; PR3: proteinase 3; ProtU: proteinuria; RBC: red blood cells; Screatinine: serum creatinine; TSH: thyroid stimulating hormone.

alveolar hemorrhage, diffuse interstitial pneumonia, bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia and adult respiratory distress syndrome^{1,2,4,12,14,16}.

Disease severity is generally milder and the overall prognosis is better, probably because of cessation of the potential immunogenic stimulus. In patients with organ involvement, the duration of immunosuppressive therapy and whether long-term maintenance therapy is needed is still inconclusive, but might be shorter than that in primary ANCA associated vasculitis^{1,2,6}.

Treatment recommendations for PTU-induced vasculitis depend on the severity of the disease and should be based on individual assessment. The first measure is the drug withdrawal. In situations of severe vasculitis with diffuse alveolar hemorrhage and kidney failure, as in the case presented, immunosuppressive treatment with systemic corticosteroids at high doses is recommended. There are controversies over whether immunosuppressive agents such as cyclophosphamide should be added to corticosteroids. Considering renal dysfunction and diffuse alveolar hemorrhage, we added plasmapheresis and immunosuppression therapy, as for ANCA associated vasculitis from other causes^{1,2,8,11}.

Induction therapy should be tapered over several months, although there are no specific guidelines about time and dosage. The precise duration of maintenance therapy thereafter is unclear. In the absence of specific guidelines, the therapy can be extrapolated from other causes of vasculitis with alveolar hemorrhage and renal dysfunction, guided by clinical issues with close monitoring of the patient. Despite of intensive therapy, renal function may not return to normal range^{2,3,8,11}.

After discontinuation of the offending drug, the use of immunosuppressive therapy and evidence of clinical/biochemical quiescence, ANCA might remain positive for up to several years, so caution is needed when monitoring the disease activity of PTU-induced ANCA associated vasculitis^{2,6}.

For the treatment of hyperthyroidism, even though PTU and MMI may have possible cross-sensitivity due to structural similarities, there are less reported ANCA associated vasculitis cases related to MMI, with no relapse of vasculitis after switching from one to another^{2,6}.

Based on reported cases and literature, patients with PTU treatment should be screened for ANCAs positivity before starting

this drug and periodically during follow-up, for early disease detection and consequent prognosis improvement⁶.

Referring to our case, diagnostic confirmation of alveolar hemorrhage could have been done by bronchoscopy, although transbronchial biopsies rarely provide a positive diagnosis of pulmonary vasculitis as diagnostic tissue is seldom obtained. Integrating clinical and radiological data of our patient (hemoptysis, hemoglobin decrease and the CT images), pulmonary involvement was assumed, and treatment was initiated with a good response. Additional imaging studies are dictated by the clinical scenario. If the patient did not get better and maintained hemoptysis, bronchoscopy would have been performed.

Regarding kidney biopsy, although it remains the default option for confirming a diagnosis of renal vasculitis and there might be some risk of an incomplete and incorrect diagnosis, it has also several risks. Not performing a kidney biopsy may be considered if there is typical presentation of a renal vasculitis with positive MPO-ANCA. Positive PR3 or MPO-ANCA in a patient with suspected nephritis has a >95% association with histology revealing necrotizing, crescentic glomerulonephritis, usually with few or no immune deposits¹⁷. In our case, since the patient had a typical presentation of a vasculitis and ulterior MPO positive antibody, we started treatment empirically, including plasmapheresis, which is known to increase the risk of bleeding. Knowing that renal biopsy could have an important role concerning prognosis, after recovery we tried to convince the patient to do the biopsy, but she refused. However, even the most severe subgroups can respond to therapy and maintain dialysis independence and, considering that no biopsy features guide the choice or duration of therapy, we did not insist¹⁷. Her clinical course until now has been unremarkable, but we did advise her that if she had a relapse, it could be necessary to perform the kidney biopsv.

Even though, this case report highlights the importance of diagnosis suspicion and the establishment of a potential cause of ANCA associated vasculitis, namely PTU, so that it can promptly be stopped. Also, this clinical presentation of a life-threatening kidney-lung syndrome is unusual in PTU associated ANCA vasculitis, justifying the need for treatment with plasmapheresis and immunosuppressive agents, as for ANCA associated vasculitis from other causes.

Disclosure statement

Luísa Pereira, Ana Cabrita, Anabela Guedes, Teresa Jerónimo, André Fragoso, Sandra Sampaio and Pedro Leão Neves have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

- 1. Bilge NŞY, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. PTU-induced ANCA-positive vasculitis: An innocent or a life-threatening adverse effect? Rheumatol Int. 2013:33:117-20.
- 2. Gao Y, Chen M, Ye H, Yu F, Guo XH, Zhao MH. Long-term outcomes of patients with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis. Rheumatology. 2008;47:1515-20.
- 3. Ferreira C, Costa T, Margues AV. Diffuse alveolar haemorrhage secondary to propylthiouracil-induced vasculitis. BMJ Case Rep. 2015;2015:10-3.
- 4. Nachman PH, Murphy SL. ANCA-associated vasculitis, adult. Glomerulonephritis. 2019;17:333-48.
- 5. Von Vietinghoff S, Suhling H. Pulmonary renal syndrome. Nephrologe. 2019;14:143-54.
- 6. Schamp V, Verfaillie C, Bonroy C, Vande Walle J, Raes A, Dehoorne J. Propylthiouracil induced ANCA-associated vasculitis in a 14-yearold girl. Acta Clin Belgica Int J Clin Lab Med. 2015;70:127-9.
- 7. Nakamori Y, Tominaga T, Inoue Y, Shinohara K. Propylthiouracil (PTU)-induced vasculitis associated with antineutrophil antibody against myeloperoxidase (MPO-ANCA). Intern Med. 2003;42: 529-33
- 8. Jacobs EMG, Hartkamp A, Kaasjager HAH. PTU-associated cutaneous vasculitis with ANCA anti-MPO and anti-PR3 antibodies. Neth J Med. 2003:61:296-9.
- 9. Dolman KM, von dem Borne AEGK, Goldschmeding R, Zevenbergen G, Maingay D, Nikkels RE, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. Lancet. 1993;342:651-2.

- 10. Lamt DCC, Lindsay RH. Accumulation of 2-[14c]propylthiouracil in human polymorphonuclear leukocytes. Biochem Pharmacol. 1979:28:2289-96.
- 11. Pietszkowski NC, De Carvalho GA, De Souza HN, Werka Jr CR, Borazo LA, Graf H, et al. Auto-imunidade ANCA (anticorpo anti-citoplasma de neutrófilos) positiva induzida por propiltiouracil: Relato de caso e revisão da literatura. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2007;51:136-41.
- 12. Vanek C, Samuels MH. Central nervous system vasculitis caused by propylthiouracil therapy: A case report and literature review. Thyroid. 2005;15:80-4.
- 13. Noh JY, Asari T, Hamada N, Makino F, Ishikawa N, Abe Y, et al. Frequency of appearance of myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) in Graves' disease patients treated with propylthiouracil and the relationship between MPO-ANCA and clinical manifestations. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;54:651-4.
- 14. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: Prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. Arthritis Rheum. 2000;43:405-13.
- 15. Fujieda M, Hattori M, Kurayama H, Koitabashi Y. Clinical features and outcomes in children with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive glomerulonephritis associated with propylthiouracil treatment. J Am Soc Nephrol. 2002;13:437-45.
- 16. Silva SV, Ferreira JP, Carvalho S, Seabra F, Marinho A. Antineutrophil cytoplasmatic antibody positive systemic vasculitis in a patient treated with propylthiouracil. Acta Reumatol Port. 2013;38:302-5.
- 17. Jayne D. Vasculitis When can biopsy be avoided? Nephrol Dial Transplant. 2017;32:1454-6.

Varón de 61 años remitido desde Atención Primaria por deterioro de función renal y síndrome poliadenopático

Yussel González Galván¹, Marcelo Quisberth Barrera¹, Miguel Perdiguero Gil², Francisco Javier Pérez Contreras², María Planelles Asensio³, Miguel Trigueros Mateos³, Mariano Andrés Collado⁴

NefroPlus 2020;12(1):87-92

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U

RESUMEN

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es una entidad fibroinflamatoria multisistémica recurrente recientemente reconocida, formadora de seudotumores, que incluye múltiples enfermedades que anteriormente eran consideradas idiopáticas y específicas del órgano, entre las cuales destacan varias formas de afectación renal. Presentamos un caso de un varón de 61 años con un cuadro clínico que se inició en 2009 y presentó durante su evolución diferentes manifestaciones aparentemente inconexas, como pansinusitis, pancreatitis crónica y afectación pulmonar con patrón reticulonodular difuso con múltiples adenopatías, por lo que se realizó biopsia de ganglio, constatándose cambios inflamatorios crónicos sin datos de linfoma ni sarcoidosis. Posteriormente se realizó colecistectomía por nódulo en la vesícula biliar y se informó de hiperplasia adenomiomatosa con intensos cambios inflamatorios.

Finalmente, Atención Primaria remitió al paciente por creatinina de 2,5 mg/dl, síndrome poliadenopático con proteínas totales de 9,2 g/dl y sopecha de mieloma.

Se amplió el estudio y se detectó hipergammapatía policional con IgG4 elevada e hipocomplementemia C3-C4, por lo que se programó biopsia renal para confirmar ER-IgG4. Esta mostró, en microscopia óptica con hematoxilina-eosina, un aumento de celularidad en el intersticio con denso infiltrado inflamatorio crónico, a expensas de células plasmáticas, que lo expande y fibrosa, mientras que los túbulos quedan atrapados y atróficos. No se pusieron de manifiesto alteraciones en la matriz mesangial, glomérulos ni vasos. En la inmunohistoquímica aparecieron más de 40 células plasmáticas por campo de gran aumento que expresaron IgG4, con lo que se confirmó el diagnóstico clínico de afectación grave intersticial en el contexto de ER-IgG4. El paciente fue tratado con corticoides y rituximab, y presentó buena evolución.

Palabras clave: Enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-lgG4). Insuficiencia renal aguda. Nefritis tubulointersticial. Rituximab. Adenopatía.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad relacionada con la inmunoglobulina G4 (ER-IgG4) es una entidad fibroinflamatoria multisistémica recurren-

Correspondencia: Miguel Perdiguero Gil

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante. C/Pintor Baeza, 11. 03010 Alicante perdiguero_mig@yahoo.es

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

te, recientemente reconocida, que tiende a la formación de seudotumores. Esta entidad puede presentarse con muy variadas manifestaciones clínicas que, de forma aislada, tienden a considerarse como idiopáticas o específicas del órgano, las cuales van desde un cuadro de pancreatitis agudas, tumores orbitarios, fibrosis retroperitoneal que puede condicionar una uropatía obstructiva e, incluso, la afectación renal con diversos grados de afectación predominante tubulointersticial.

El diagnóstico de estas enfermedades requiere un alto índice de sospecha y sin duda la biopsia renal puede ser la clave en el diagnóstico de esta entidad.

¹Sección de Nefrología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante

²Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

⁴Servicio de Reumatología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 61 años sin antecedentes médicos de interés, seguido en otro hospital, sin Servicio de Nefrología. El cuadro clínico actual se inicia 10 años atrás con un cuadro clínico de rinorrea persistente y anosmia valorado por Otorrinolaringología, que es etiquetado de pansinusitis, por lo que se realiza septoplastia sin mejora de las manifestaciones clínicas, por lo que recibe durante ese periodo ciclos ocasionales de corticoides, de 1 a 2 meses con dosis de 30 mg al día, para bajar el edema de la mucosa sinusal por persistir las manifestaciones clínicas (fig. 1).

Cinco años después se le diagnostica pancreatitis crónica con aparición de una lesión pancreática nodular en la tomografía computarizada (TC; fig. 2) y aparece insuficiencia pancreática y diabetes mellitus de tipo 2, por lo que se inicia tratamiento con metformina y enzimas pancreáticas. Un año más tarde es valorado por Neumología ante síntomas respiratorios y se objetiva en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica un patrón reticulonodular difuso y múltiples adenopatías. Por este motivo, también se realiza una tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) que pone de manifiesto una ocupación de los senos etmoidal y maxilar izquierdo. Se observa actividad difusa sobre ambas parótidas y adenopatías supradiafragmáticas e infradiafragmáticas de características metabólicas malignas (fig. 3). El paciente es valorado por Hematología para descartar un síndrome linfoproliferativo por la profusión de adenopatías generalizadas. En ese momento se realiza biopsia de ganglio cervical y se constatan cambios inflamatorios crónicos sin datos de linfoma ni sarcoidosis (no se dispone de la biopsia). En ese momento, el paciente también recibe un ciclo corto de corticoides con mejora de las manifestaciones clínicas y desaparición del infiltrado pulmonar.

Un año después en estudio de control se aprecia nódulo en vesícula biliar (fig. 4), por lo que se realiza colecistectomía por



Figura 1. Tomografía computarizada. Edema generalizado de todos los senos nasales y paranasales.



Figura 2. Tomografía computarizada. Imagen de lesión nódulo-quística en cola de páncreas.

sospecha de tumor biliar; el informe de Anatomía Patológica confirma una hiperplasia adenomiomatosa con intensos cambios inflamatorios (tampoco se dispone de las imágenes).

Los meses anteriores a nuestra valoración, el paciente es evaluado por celulitis orbitaria con exoftalmos y supuesta dacrioadenitis, y se le etiqueta como complicación secundaria a la septoplastia y recibe un nuevo ciclo de corticoides, dosis máxima de 30 mg al día con mejoría parcial de los síntomas.

Finalmente, ante el deterioro progresivo del paciente con aparición de síndrome constitucional, el médico de Atención Primaria solicita analítica y nos consulta por creatinina de 2,5 mg/dl, aunque la función renal previa era normal.

En la consulta, el paciente se presenta con astenia intensa y pérdida de unos 10 kg en los 3 últimos meses. En la exploración se aprecian adenopatías cervicales (fig. 5).

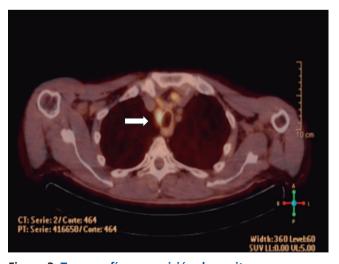


Figura 3. Tomografía por emisión de positronestomografía computarizada que muestra adenopatías hipermetabólicas paratraqueales.



Figura 4. Tomografía computarizada que muestra lesión nodular en pared de vesícula biliar.



Figura 5. Adenopatías cervicales visibles a simple vista.

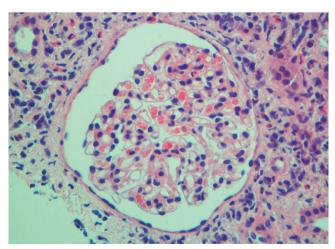


Figura 6. Microscopia óptica con hematoxilina-eosina (40x). En los glomérulos, no observamos aumento de la celularidad ni de la matriz mesangial que nos haga sospechar una glomerulopatía.

En la analítica inicial, la creatinina ha ascendido a 3,2 mg/dl sin alteraciones iónicas y presenta unas proteínas totales de 9,2 g/dl con hipergammapatía policional, ausencia de picos monocionales por inmunoelectroforesis, descenso de los niveles de C3 (64 mg/dl) y C4 (6,3 mg/dl). En el sedimento de orina, solo destaca un valor de leucocitos de 2-5/campo y un cociente de albúmina/creatina de 56 mg/g de creatinina.

La ecografía abdominal muestra ambos riñones con el tamaño conservado, sin dilatación de las vías excretoras. Hay un moderado engrosamiento del urotelio en el interior de ambos riñones. La citología de orina es negativa para células malignas.

Con la sospecha de enfermedad relacionada con lgG4, se programa la realización de biopsia renal ecodirigida.

En esta muestra en microscopia óptica con hematoxilina-eosina en los glomérulos, no observamos aumento de la celularidad ni de la matriz mesangial que nos haga sospechar una glomerulopatía (fig. 6); en el intersticio se aprecia aumento de celularidad, con denso infiltrado inflamatorio crónico que lo expande y fibrosa, por lo que los túbulos quedan atrapados y se vuelven atróficos (fig. 7). A mayor aumento, gran predominio de células plasmáticas (fig. 8). La tinción tricrómica de Masson verifica la fibrosis intersticial (fig. 9). La inmunofluorescencia no muestra depósitos de inmunoglobulinas ni complemento. En la inmunohistoquímica aparecen más de 40 células plasmáticas por campo de gran aumento que expresaron IgG4 (fig. 10), por lo que se confirma el diagnóstico clínico de afectación grave intersticial en el contexto de ER-IgG4.

Posteriormente, en la biopsia revivimos los niveles séricos de lgG4 (964 mg/dl; v.n. 8,0-140) y también se solicitan nive-

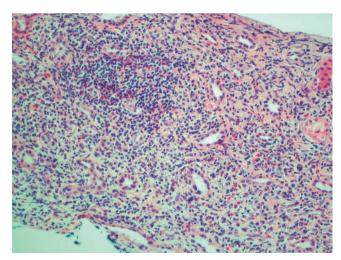


Figura 7. Microscopia óptica con hematoxilina-eosina (20x). En el intersticio aparecen las imágenes patológicas. En condiciones normales, es un espacio casi virtual que se dispone entre los túbulos. En esta figura se observa un denso infiltrado inflamatorio de predominio crónico que expande y fibrosa el intersticio de forma que los túbulos quedan atrapados y atróficos.

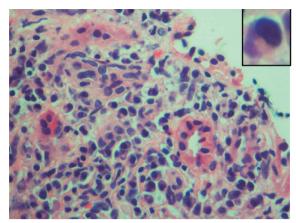


Figura 8. Microscopia óptica con hematoxilina-eosina (40x). La población inflamatoria se compone casi exclusivamente de células plasmáticas. Estas células, representadas con detalle en la esquina, presentan un núcleo excéntrico y amplio citoplasma con una región clara paranuclear que corresponde al aparato de Golgi, donde sintetizan las inmunoglobulinas.

les de plasmablastos por citometría de flujo, que muestra el 0,08% de plasmablastos (0,85/µl), lo que significa un ligero aumento, puesto que la cifra normal es del 0,01% o menor.

Así pues, tenemos un paciente que a lo largo de 10 años ha presentado diversas manifestaciones aparentemente inconexas, como pansinusitis, pancreatitis, patrón intersticial pulmonar, síndrome poliadenopático, seudotumor de vía biliar, seudotumor orbitario y, finalmente, afectación renal.

El paciente inicia corticoterapia a dosis de 1 mg/kg/día con una mejoría clínica espectacular, recuperación del apetito, reducción visual de las adenopatías cervicales, pero desde el inicio del tratamiento desarrolla diabetes esteroidea de difícil control a pesar

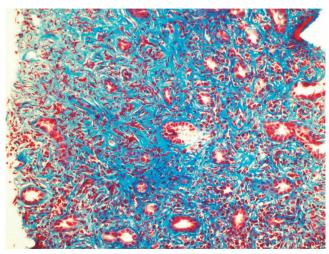


Figura 9. Tinción tricrómica de Masson (20x). Verifica la importante fibrosis del intersticio ya que tiñe de azul el colágeno.

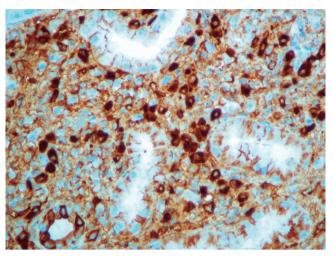


Figura 10. Inmunohistoquímica con tinción de IgG4 (40x). Casi todas las células plasmáticas que observamos con hematoxilina-eosina se tiñen de marrón, lo que quiere decir que expresan IgG4 y, si las contamos, aparecen más de 40 por campo de gran aumento.

de elevadas dosis de insulina, por lo que pasamos a tratamiento con rituximab, 2 pulsos de 1 g separados entre sí por 15 días, y rápida reducción de la dosis de prednisona en 1 mes hasta su suspensión.

El paciente presenta una recuperación completa de la función renal a los 4 meses del inicio del tratamiento (creatinina de 1,1 mg/dl), ganancia ponderal de unos 15 kg, que el paciente atribuye a la recuperación del olfato y el gusto, así como a la desaparición del síndrome poliadenopático.

Hasta el momento, el paciente ha recibido 2 pulsos más de rituximab de 1 g separados 6 y 9 meses, en función de la recuperación de los linfocitos B periféricos y de los niveles de linfoplasmablastos. Los niveles de IgG4 descienden hasta 123 mg/dl.

La última PET-TC realizada al año y medio del inicio del tratamiento muestra reducción importante del síndrome poliadenopático y persiste a nivel retroperitoneal un grado de actividad hipermetabólica.

DISCUSIÓN

La enfermedad relacionada con IgG4 (ER-IgG4) es una afección mediada por el sistema inmunitario, fibroinflamatoria, multisistémica y recurrente, recientemente reconocida, y formadora de seudotumores que puede afectar a casi cualquier órgano^{1,2} y, a menudo, se presenta con compromiso multiorgánico, aunque los más afectados son el páncreas, las glándulas salivales, las glándulas lacrimales, los ganglios linfáticos, el retroperitoneo y los riñones^{1,3,4}.

La media de edad en el momento del diagnóstico es de, aproximadamente, 60 años y existe un predominio masculino con una relación hombre/mujer de 8:3⁵, características que comparte nuestro paciente.

Incluye múltiples enfermedades que anteriormente eran consideradas idiopáticas y específicas del órgano, como la pancreatitis autoinmune, enfermedad de Mikulicz, tiroiditis de Riedel y enfermedad de Ormond^{1,6-8}, así como diversas formas de afectación renal, como la glomerulonefritis membranosa, púrpura de Schönlein-Henoch, nefropatía por IgA, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis por cambios mínimos. amiloidosis amiloide A. insuficiencia renal obstructiva en el contexto de la obstrucción de las vías urinarias cuando existe fibrosis retroperitoneal, etc.9. No obstante, la lesión parenquimatosa más frecuente es una nefritis tubulointersticial^{2,6}, por lo que en nuestro caso tenemos que descartar causas farmacológicas, infecciosas, idiopáticas, neoplásicas, alteraciones metabólicas y asociadas a enfermedades sistémicas⁶, ya que puede confundirse con el síndrome de Sjögren, aunque este tiene un perfil serológico de autoinmunidad claramente definido o la vasculitis asociada con anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos (ANCA) asociada4.

Para establecer el diagnóstico de ER-IgG4, el imperativo clínico es correlacionar los datos clínicos, serológicos, radiológicos y patológicos⁴. Ninguno de estos enfoques por sí solo proporciona evidencia definitiva para la clasificación precisa de los pacientes⁵.

Nuestro caso presentaba afectación poliadenopática, pancréatica, de las vías aéreas superiores, pulmonar, lacrimal y renal; y esta asociación de órganos está descrita² dentro del gran espectro clínico de esta entidad.

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, es frecuente encontrar niveles séricos elevados de IgG total, IgG4 > 135 mg/dl e IgE > 360mg/dl, los cuales se constataron. Sin embargo, ahora se reconoce que los niveles séricos de IgG4 son normales en un porcentaje sustancial de pacientes con diagnóstico clínico-patológico de ER-IgG4. La sensibilidad de la IgG4 sérica oscila entre el 50 y el 90%, con una especificidad altamente variable y tan baja como el 60%1. La existencia de un nivel elevado de IgG4 en suero ya no se considera esencial para el diagnóstico de ER-IgG4. De hecho, algunos sistemas de órganos y regiones anatómicas (p. ej., el retroperitoneo) tienen menos probabilidades de estar asociados con una elevación de IgG4 en suero que otros⁴. Entre otros hallazgos se objetivó hipocomplementemia, la cual se ha identificado en el 25% de los pacientes con ER-lgG4, sobre todo en aquellos con afectación renal, pulmonar, aórtica y de glándulas submandibulares, y se ha relacionado con mayor actividad¹.

Desde el punto de vista radiológico, en la PET-TC realizada se objetivaron adenopatías supradiafragmáticas e infradiafragmáticas de características metabólicas malignas. Sin embargo, esta técnica, que es útil en lesiones hipermetabólicas (de naturaleza inflamatoria, infecciosa o neoplásica), no permite diferenciar entre las diversas etiologías con este patrón¹.

Histológicamente, los hallazgos considerados característicos de ER-IgG4 son un infiltrado linfoplasmocitario, sobre todo a ex-

pensas de células plasmáticas IgG4+ con más de 10 células plasmáticas por campo de gran aumento, fibrosis «estoriforme» (ambos encontrados en la biopsia renal que se le realizó al paciente) y flebitis obliterante^{4,10}.

En cuanto al tratamiento, se debe analizar si el paciente lo requiere o no, con una respuesta afirmativa en la gran mayoría de los casos. Los argumentos a favor incluyen la mejor respuesta y pronóstico del órgano afectado con el inicio temprano de la terapia, la posibilidad de tener compromiso multiorgánico que pudiera beneficiarse, como fue el caso de nuestro paciente, y la respuesta generalmente favorable que existe con este. Las excepciones incluirían pacientes con enfermedad mínimamente sintomática o sin mayores implicaciones pronósticas (aumento aislado y no limitante de tamaño de glándulas salivales o lacrimales, adenopatías), en los cuales se excluye compromiso de otros órganos, además de pacientes con compromiso predominantemente fibroso, que se benefician más de la intervención quirúrgica que de la farmacológica (seudotumores orbitales o mesenteritis esclerosante)¹¹.

La enfermedad responde (la definición de «respuesta» en la práctica se conceptúa a criterio del médico tratante¹²) usualmente con dosis altas de glucocorticoides, pues como término medio se emplean 40 mg/día y se realiza una disminución gradual de estas¹¹. Es, de hecho, la respuesta a la corticoterapia un criterio diagnóstico más⁴. No obstante, la tasa de recaídas durante y después de la disminución gradual de glucocorticoides es alta^{13,14}, por lo que el consenso internacional recomienda una disminución mucho más gradual de la dosis, en un periodo de 3 a 6 meses¹⁵.

En nuestro caso, se inició 6-metil-prednisolona a 1 mg/kg/día y se logró una espectacular mejoría clínica, aunque apareció una diabetes esteroidea, con la evidencia de que hasta el 27% de los pacientes en una evaluación prospectiva reciente experimentaron diabetes de nueva aparición o exacerbaciones de diabetes existente con el uso de glucocorticoides¹6, probablemente debido a la mala tolerancia de estos dada la predilección de la ER-lgG4 por causar daño pancreático¹6. Debido al efecto adverso, se decidió la suspensión de la corticoterapia e iniciar tratamiento con rituximab (2 bolos de 1.000 mg con una diferencia de 15 días), en vista de la creciente evidencia a favor del uso de este último. Muchas series de casos sugieren que el agotamiento de las células B con rituximab podría ser una terapia efectiva para tratar la ER-lgG4¹7.18, sobre todo para pacientes con enfermedad multiorgánica¹9.

Un ensayo piloto abierto con pacientes de alto riesgo de recaída, enfermedad refractaria debido a la existencia de compromiso multiorgánico y fracaso de la terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (DMARD, por sus siglas en inglés), empleó rituximab como terapia de inducción a dosis de 1.000 mg en los días 1 y 15, sin corticoides simultáneos (26 pacientes) o con descenso gradual de estos en los primeros 2 meses (4 pacientes), y se logró que el 97% de los individuos obtuvieran respuesta a los 6 meses, con el 47% en remisión completa¹⁹.

Es interesante destacar que existe evidencia de que los DMARD no son útiles para inducir la remisión por sí solos, pero pueden tener beneficios en el mantenimiento tras la remisión inducida por los corticoides²⁰.

CONCLUSIONES

En el caso presentado queremos destacar la importancia de la historia clínica detallada que posiblemente pudiera haber diagnosticado al paciente varios años antes de la aparición del deterioro de la función renal y la importancia de la relación clínico-patológica que con las muestras obtenidas anteriormente también podría haber dado la clave para el diagnóstico. En nuestro caso, y siendo marca de nuestra especialidad buscar hasta el final el porqué de la afectación renal, la relación estre-

cha con los anatomopatólogos, aportando los datos clínicos necesarios, para la realización de técnicas de inmunohistoquímica con lgG4, es clave para obtener el diagnóstico. Además, consideramos que el tratamiento con rituximab es una opción eficaz, así como que el seguimiento mediante las poblaciones de linfocitos B periféricos, plasmablastos y niveles de lgG4 permite reducir la dosificación del fármaco con un perfil favorable de efectos secundarios respecto al tratamiento con corticoides.

Conflicto de intereses

Los doctores Yussel González Galván, Marcelo Quisberth Barrera, Miguel Perdiguero Gil, Francisco Javier Pérez Contreras, María Planelles Asensio, Miguel Trigueros Mateos y Mariano Andrés Collado no presentan conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ardila-Suárez O, Abril A, Gómez-Puerta J. Enfermedad relacionada con IgG4: revisión concisa de la literatura. Reumatol Clin. 2017;13:160-6.
- 2. Wallace Z, Zhang Y, Perugino C, Naden R, Choi H, Stone J. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. Ann Rheum Dis. 2019;78:406-12.
- 3. Evans R, Cargill T, Goodchild G, Oliveira B, Rodriguez-Justo M, Pepper R, et al. Clinical manifestations and long-term outcomes of IgG4-related kidney and retroperitoneal involvement in a United Kingdom IgG4-related disease cohort. Kidney Int Rep. 2019;4: 48-58.
- 4. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi HK, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. Ann Rheum Dis. 2020;79:77-87.
- Pradhan D, Pattnaik N, Silowash R, Mohanty SK. IgG4-related kidney disease. A review. Pathol Res Pract. 2015;211:707-11.
- 6. Brito-Zerón P, Ramos-Casals M, Bosch X, Stone J. The clinical spectrum of IgG4-related disease. Autoimmun Rev. 2014;13:1203-10.
- 7. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. Lancet. 2015;385:1460-71.
- 8. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. N Engl J Med. 2012;366:539-51.
- 9. Legatowicz-Koprowska M. IgG4-related disease: Why is it so important? Cent Eur J Inmunol. 2018:43:204-8.
- Deshpande et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol. 2012;25:1181-92.
- 11. Khosroshahi A, Wallace Z, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. Arthritis Rheumatol. 2015;67:1688-99.

- 12. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. Int J Rheumatol. 2012;2012: 259408.
- 13. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut. 2009;58:1504-7.
- 14. Sandanayake NS, Church NI, Chapman MH, Johnson GJ, Dhar DK, Amin Z, et al. Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:1089-96.
- Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, Mahajan VS, Kulikova M, Pillai S, et al. IgG4 -related disease: Clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. Arthritis Rheumatol. 2015;67:2466-75.
- Masaki Y; for the All-Japan IgG4-Research Team. Glucocorticoids for the treatment of IgG4-related disease (Abstract). 2nd international IgG4-related disease symposium, Wakiki, Hawaii, 2014.
- Khosroshahi A, Bloch DB, Deshpande V, Stone JH. RTX therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. Arthritis Rheum. 2010;62:1755-62.
- Maritati F, Corradi D, Versari A, Casali M, Urban ML, Buzio C, et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. Ann Rheum Dis. 2012;71:1262-4.
- 19. Carruthers M, Topazian M, Khosroshahi A, Witzig T, Wallace Z, Hart P, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, openlabel trial. Ann Rheum Dis. 2015;74:1171-7.
- Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, Clain JE, Gleeson FC, Klebig RR, et al. Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and RTX: The Mayo Clinic experience. Gut. 2013;62:1607-15.

Amiloidosis secundaria. Posible papel de la obesidad y los estados inflamatorios

Manuela Moreno-Ramírez¹, María Teresa Mora Mora¹, Mery Jazmín de los Santos Beriguete²

¹Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

NefroPlus 2020;12(1):93-95

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 42 años que ingresa por síndrome nefrótico puro. Se realiza biopsia renal tras la cual se diagnostica amiloidosis secundaria. La paciente evoluciona de forma tórpida y fallece en pocas semanas. La amiloidosis secundaria es una enfermedad secundaria a inflamación de diversas etiologías. En nuestro caso, existían 2 posibles desencadenantes: fibrosis pulmonar intersticial (una enfermedad pulmonar que provoca inflamación crónica si bien no se ha descrito ningún caso secundario a esta patología) y la obesidad (una etiología incipiente de esta patología).

Palabras clave: Amiloidosis secundaria. Obesidad. Inflamación crónica. Neumopatía intersticial usual. Fibrosis pulmonar idiopática.

La inflamación subyacente a la amiloidosis secundaria puede tener múltiples causas, como enfermedades autoinmunes, infecciones, tumores, estados inflamatorios crónicos e, incluso, se han descrito casos idiopáticos en los cuales no se logra identificar el proceso causal. Presentamos un caso clínico abierto, en el cual la rápida y tórpida evolución clínica no permitió filiar con exactitud la etiología de esta enfermedad.

Mujer de 42 años, fumadora en activo, que padecía una fibrosis pulmonar idiopática (FPI) secundaria a neumopatía intersticial usual (NIU) diagnosticada mediante biopsia pulmonar por toracoscopia 5 años atrás en otro hospital. Tratada con pirfenidona sin mejoría, estaba en tratamiento crónico con esteroides con colonizaciones bacterianas e infecciones respiratorias frecuentes (más de 2 ingresos/año). Afectada por varios cólicos nefríticos y por deterioro leve de la función renal con proteinuria alrededor de 1 g/24 horas, fue derivada a nuestra consulta. Además, había sido valorada en endocrinología por pérdida importante de peso (IMC: 18 kg/m²) en 2-3 años, a raíz del empeoramiento de su

Correspondencia: Manuela Moreno-Ramírez

Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Ronda norte, s/n. 21005 Huelva. España. morenoramirez.manuela@gmail.com

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

problema respiratorio, por lo que estaba en tratamiento con suplementos nutritivos orales.

Ingresa en nuestro servicio por síndrome nefrótico puro con deterioro de la función renal, artromialgias generalizadas y diarrea. En pruebas complementarias tenía creatinina de 3,9 mg/dl, proteinuria de 12 g/24 h, sin pico monoclonal en sangre ni orina, hipoalbuminemia, dislipemia, proteinograma compatible con proceso inflamatorio, inmunidad negativa (anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, anticuerpos anticardiolipinas, antipéptido citrulinado y antimembrana basal glomerular), complemento, factor reumatoide y enzima convertidora de la angiotensina normales, serología vírica negativa (VHB, VIH, VHC y *Treponema pallidum*) y cultivo para tuberculosis negativo, con reactantes de fase aguda elevados de forma mantenida. Se realizó biopsia renal diagnóstica de amiloidosis renal secundaria por estudio de inmunohistoquímica (figs. 1 y 2).

Ampliamos el estudio de otras causas de amiloidosis secundaria, con niveles de transtirretina, que fueron normales. No solicitamos estudio genético de fiebre mediterránea familiar por ausencia de episodios febriles, porque no había antecedentes familiares y porque subyacía una enfermedad inflamatoria pulmonar de larga evolución.

La evolución clínica se hizo tórpida y con complicaciones, y destacaron la desnutrición, las infecciones respiratorias recurrentes con capacidad vital respiratoria reducida (lo que limitó ampliar

²Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

Figura 1. Corteza renal con depósitos de amiloide en intersticio, glomérulo renal y vasos sanguíneos. Tinción PAS (ácido peryódico de Schiff). Mediano aumento.

el estudio pulmonar), la necesidad de iniciar hemodiálisis y un cuadro de hematuria persistente con coágulos con varias cistoscopias y tomografía computarizada abdominopélvica normales. Finalmente, la paciente falleció tras 1 mes de ingreso.

La FPI pertenece al grupo de las enfermedades pulmonares idiopáticas difusas (EPID), caracterizadas por alteraciones anatomopatológicas que afectan a las estructuras alveolointersticiales. La FIP se manifiesta histológicamente por la NIU. Es una enfermedad rara, más prevalente en varones mayores de 50 años, que se presenta de forma insidiosa con disnea progresiva y tos seca. No se conoce bien su etiología, se piensa que existe una predisposición genética y un desencadenante externo; y, aunque la tomografía axial computarizada de alta resolución muestra alteraciones características en el 90% de los pacientes, el diagnóstico de certeza requiere biopsia pulmonar^{1,2}.

En la bibliografía revisada, hasta la fecha actual no se ha descrito ningún caso de amiloidosis secundaria a este proceso, pero se cree que el estado de inflamación crónica en la paciente pudo contribuir al desarrollo de la amiloidosis. En cambio, se han descrito casos de amiloidosis pulmonar como responsables de la EPID²; extrapolado a nuestro caso, en la biopsia pulmonar no había datos de enfermedad por depósitos.

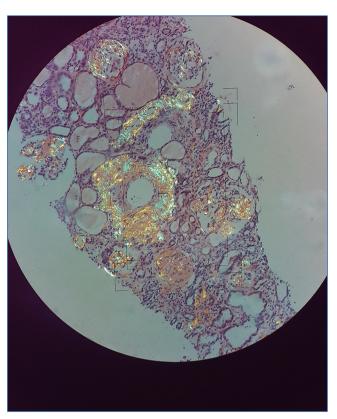


Figura 2. Corteza renal con depósitos de amiloide, donde se demuestra birrefringencia (verde manzana) en intersticio, glomérulo renal y vasos sanguíneos. Tinción con rojo Congo. Microscopio de luz polarizada. Mediano aumento.

Asimismo, algunos estudios han sugerido que existe una relación entre obesidad e inflamación crónica e, incluso, se han descrito algunas series de casos³-5 de amiloidosis idiopática cuyo desencadenante podría ser la obesidad. En modelos animales, dicha asociación está mejor estudiada. Los adipocitos producen células inflamatorias, principalmente, factor de necrosis tumoral α , interleucina 6 y leptinas, pero también amiloide A sérico, lo que prolonga el estado de inflamación crónico asociado con la obesidad, por lo que se ha observado que en el tejido graso de ratones de peso normal existe el 10-15% de macrófagos antiinflamatorios, mientras que, en ratones obesos, este contiene el 45-60% de macrófagos proinflamatorios^{6,7}. Por todo ello, planteamos que la obesidad previa que padecía la paciente hubiese podido contribuir al desarrollo de la enfermedad.

Respecto a la hematuria macroscópica que no se llegó a filiar por la ausencia de lesiones en las pruebas de diagnóstico por la imagen y en las cistoscopias, sospechamos que fue una afectación más del depósito amiloide a nivel vesical que contribuyó a un desenlace mortal. También podemos comunicar varios casos descritos^{8,9}.

Finalmente concluimos que la amiloidosis es una enfermedad grave de elevada morbimortalidad y con múltiples causas, que en ocasiones plantea todo un reto para el profesional clínico, por lo que nos gustaría destacar el papel de la obesidad como causa emergente por su prevalencia en nuestro medio.

En cuanto a las opciones terapéuticas, han sido escasas y el pronóstico, sombrío. Sin embargo, cabe hacer mención a los resultados esperanzadores que ofrece tocilizumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la interleucina 6, con más experiencia de uso en la amiloidosis secundaria a procesos reumatológicos¹⁰.

Financiación

Las autoras declaran que no han recibido financiación para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Martinez FJ, Collard HR, Pardo A, Raghu G, Richeldi L, Selman M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Nat Publ Gr. 2017;3:1-20.
- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Sueiro A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Arch Bronconeumol. 2003;39:580-600.
- 3. Alsina E, Martin M, Panadés M, Fernández E. Renal AA amyloidosis secondary to morbid obesity? Clin Nephrol. 2009;72:312-4.
- Heijden RA van der, Bijzet J, Meijers WC, Yakala GK. Obesity-induced chronic inflammation in high fat diet challenged C57BL/6J mice is associated with acceleration of age-dependent renal amyloidosis. Nat Publ Gr. 2015;(November):1-15.
- Stankovic Stojanovic K, Georgin-Lavialle S, Poitou C, Buob D, Amselem S, Grateau G, et al. AA amyloidosis is an emerging cause of nephropathy in obese patients. Eur J Intern Med. 2017;39: e18–20.

- Blank N, Hegenbart U, Dietrich S, Brune M, Beimler J, Röcken C, et al. Obesity is a significant susceptibility factor for idiopathic AA amyloidosis. Amyloid. 2018;25:37-45.
- Naeser P, Westermark P. Amyloidosis in ageing obese-hyperglycemic mice and their lean litter-mates. A morphological study. Acta Pathol Microbiol Scand A. 1977:85:761–7.
- Nesbitt AL, Khan M, Hoag N, Lokan J. Primary bladder amyloidosis as a cause of haematuria. BMJ Case Rep. 2018;2018:bcr2018225414.
- Garcia-Escudero LA, Arruza EA, Leunda SJ, Infante RR, Padilla NJ, Ortiz BE. [Secondary amyloidosis of the bladder and massive hematuria]. Actas Urológicas Españolas (English Ed). 2010;34:111-5.
- 10. Miyagawa I, Nakayamada S, Saito K, Hanami K, Nawata M, Sawamu-kai N, et al. Study on the safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, in patients with rheumatoid arthritis complicated with AA amyloidosis. Mod Rheumatol. 2014;24:405-9.

Enfermedad renal glomeruloquística como hallazgo en la biopsia renal preimplante

Manuela Moreno-Ramírez¹, Florentino Villanego², Alejandro Caro Romero³, Juan Manuel Cazorla², Luis Alberto Vigara², Javier Naranjo², Ana García², José Pérez Reguena³, José María Báez³, Auxiliadora Mazuecos²

¹Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva

NefroPlus 2020;12(1):96-97

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

La biopsia renal preimplante puede aportar información útil para la aceptación de injertos procedentes de donantes añosos o con comorbilidad asociada. Presentamos un caso de enfermedad renal glomeruloquística (ERGQ) diagnosticada en un donante de órganos.

Ofrecen un riñón de un varón de 49 años de grupo sanguíneo 0+ con antecedentes de hipertensión arterial de 11 años de evolución e irregular control, cardiopatía hipertensiva, sin diabetes, obesidad de grado I, síndrome de apnea obstructiva del sueño e ictus isquémico hemiprotuberancial 8 años antes sin secuelas, fumador activo (consumo acumulado de 15 paquetes/ año) y bebedor.

Ingresa en la UCI en situación de coma profundo secundario a hemorragia subaracnoidea masiva con datos de lesión neural irreversible. Pasadas 24 horas se objetiva muerte encefálica y se solicita extracción y donación de órganos y tejidos a la familia, que acepta.

En el momento de la donación, presentaba una creatinina de 1,1 mg/dl sin proteinuria. Constaba, entre sus antecedentes, un episodio de microalbuminuria en el contexto de un cólico nefrítico con función renal normal sin otras alteraciones en el sedimento. Ecográficamente, los riñones presentaban tamaño y morfología normales y se objetivaba buena vascularización y cortical ligeramente adelgazada (1 cm).

Debido a estos datos, tras la extirpación de los riñones, solicitamos estudio anatomopatológico preimplante. En el análisis de

Correspondencia: Manuela Moreno-Ramírez

Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Juan Ramón Jiménez. Ronda norte, s/n. 21005 Huelva. España. morenoramirez.manuela@gmail.com

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

las cuñas de biopsia se observaron hallazgos sugerentes de ERGQ, por lo que se desestimó el implante.

El estudio anatomopatológico final del órgano muestra una superficie externa lisa y sin anomalías en la coloración. En la superficie de corte se observa una cortical ligeramente adelgazada con aparente pérdida de delimitación corticomedular (fig. 1). En la microscopia óptica destaca una atrofia y quistificación de más del 50% de los glomérulos en distintos estadios de evolución (fig. 2). Los túbulos y el intersticio son normales. En los vasos hay datos de aterosclerosis leve-moderada (fig. 3). Se confirma así el diagnóstico de ERGQ.

La ERGQ es una entidad rara, descrita principalmente en niños y neonatos, caracterizada por la dilatación quística del espacio de Bowman, y asocia colapso y retracción de ovillos glomerulares¹.

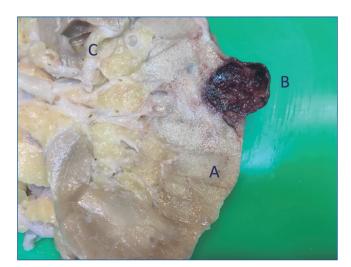


Figura 1. Corte macroscópico. Cortical ligeramente adelgazada (A), hemorragia secundaria a cuña para estudio microscópico (B) y quiste simple (C).

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

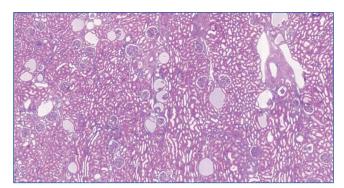


Figura 2. Microscopia óptica: corte de hematoxilinaeosina que muestra glomérulos en distintos estadios de quistificación. Intersticio y túbulos sin alteraciones.

Según su etiología, se describen 5 tipos: 1) asociado a poliquistosis renal (dominante o recesiva, asociada o no con enfermedad hepática); 2) familiar o asociado con enfermedades hereditarias (diferentes genes descritos); 3) sindrómico (no obstructivo); 4) sindrómico con patología obstructiva (con o sin displasia), y 5) adquirido².

La presentación clínica es inespecífica y muy variable, y destaca HTA de difícil control y/o deterioro progresivo de la función renal. En adultos puede tener un curso silente o paucisintomático. El diagnóstico a edades más tempranas se relaciona con peor pronóstico y mayor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal³.

En nuestro caso, la ausencia de otra patología asociada (obstrucción, displasia, anomalías congénitas o historia familiar de

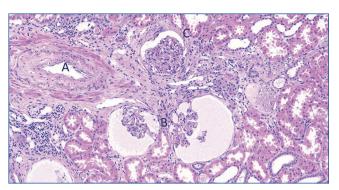


Figura 3. Microscopia óptica: corte de hematoxilinaeosina, arteriola con hiperplasia de la íntima levemoderada (A) junto con glomérulos quísticos (B) y un glomérulo sano (C).

enfermedad renal) orientan a una forma esporádica o adquirida. Dentro de estas, Lennerez et al. proponen 2 subcategorías: isquémica y provocada por drogas. La forma isquémica puede ser unilateral y asocia cambios vasculares e isquémicos a nivel sistémico. Dados los antecedentes de nuestro paciente, esta podría ser la etiología más probable.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lennerz JK, Spence DC, Iskandar SS, Dehner LP, Liapis H. Glomerulocystic kidney: one hundred-year perspective. Arch Pathol Lab Med. 2010;134:583-605.
- 2. Nakao E, Suga T, Endoh M, Nomoto Y, Sakai H. Glomerulocystic kidney-report of an adult case. Intern Med. 1993;32:742-4.
- Sahay M, Gowrishankar S. Glomerulocystic disease. NDT Plus. 2010;3:349-50.



EL RETO ELECTROLÍTICO/ÁCIDO-BÁSICO

Presentación de la sección

Inauguramos esta nueva sección que pretende aportar formación sobre los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-básico, uno de los campos de la nefrología clínica cuyo conocimiento en profundidad es uno de los elementos de distinción de la especialidad Nefrología. Debido al interés que despiertan los cursos de actualización en trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-básico que organiza cada 2 años la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) en el Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid, los editores de NefroPlus plantearon a los coordinadores de esta actividad la oportunidad de publicar casos clínicos presentados en este curso por los alumnos, orientados a la formación continuada y en el formato requerido por la publicación.

El caso clínico que inaugura esta sección tiene entre sus autores al profesor Alberto Tejedor, tristemente fallecido el pasado 19 de mayo de 2020. Alberto fue coordinador de los cursos de electrolitos de la S.E.N. desde el año 2003 hasta el recientemente celebrado en febrero de 2020. Con esta iniciativa, los editores de NefroPlus queremos rendir un homenaje muy especial a nuestro querido compañero Alberto, gran fisiólogo renal, formador y comunicador excepcional, y entrañable amigo. Sirva esta sección para inculcar a los nefrólogos, aún no iniciados, la pasión por los trastornos del medio interno que el profesor Tejedor, con su maestría habitual, nos transmitía en todas sus conferencias y actividades. Y como muestra...

«Hoy sois vosotros los que os preparáis para recibir este don o esta maldición, que es "saber de ácido-base y electrolitos". Don, porque, si lo manejáis bien, podéis entender mucho mejor a vuestros pacientes, ayudar a otros especialistas e, incluso, predecir el futuro (en términos iónicos, claro). Y maldición, porque, cuando estéis en vuestro hospital de destino, seréis el último escalón del nivel más alto de la asistencia sanitaria y, si enfrentados a un problema, no lo sabéis resolver, nadie de vuestro entorno os podrá ayudar. Es entonces cuando entonas lo que llamamos la "plegaria del desespero", y que empieza diciendo: "a ti, Burton Rose, que jamás entendí; a ti, Mitch Halperin, cuyo libro nunca supe bien en qué orden leer; a vosotros, Maxwell y Kleeman, autores del más gordo de mis pisapapeles, en esta hora de zozobra os invoco. Tened piedad de este brujo que ha olvidado sus conjuros y le ha caducado la suscripción al UpToDate".»

Alberto Tejedor, Introducción al Curso de Electrolitos de la S.E.N., Madrid, 14 de enero de 2011.

Síndrome pierde sal cerebral

Luis Alberto Sánchez Cámara^{1,2}, Alberto Tejedor^{1,2,3}, Daniel Barraca¹, Patrocinio Rodríguez Benítez¹, Rosa Melero¹, Marian Goicoechea^{1,3}

¹Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NefroPlus 2020;12(1):99-103

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El síndrome pierde sal cerebral es una causa infrecuente de hiponatremia hipoosmolar que conceptualmente consiste en la deshidratación y pérdida de sodio como consecuencia de la liberación masiva de péptidos natriuréticos tras una lesión cerebral. Se trata de una entidad que, en ocasiones, es muy difícil de diferenciar en la práctica clínica del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Establecer bien el límite entre ambos síndromes es esencial, pues el tratamiento es diferente en cada caso. La teoría señala que el principal factor que nos permite diferenciar entre ambas entidades es el estado de la volemia del paciente, lo cual no siempre es sencillo de determinar. Presentamos un caso de 4 episodios de hiponatremia hipoosmolar en la misma paciente durante un periodo de casi 2 meses que, analizado de forma retrospectiva, es altamente sugerente de síndrome pierde sal cerebral.

Palabras clave: Pierde sal. Hiponatremia. Hidroelectrolítico. SIADH. Tolvaptán. Úrico.

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia, definida como una concentración plasmática de sodio inferior a 135 mmol/l, es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente y una causa de importante morbimortalidad¹. El síndrome pierde sal cerebral es una entidad infrecuente y no del todo bien definida, en la cual, tras una lesión cerebral (isquémica², hemorrágica^{3,4}, postraumática⁵⁻⁷, posneuroquirúrgica^{8,9} o infecciosa^{10,11}, entre otras), el paciente desarrolla hiponatremia en el contexto de una depleción de volumen secundaria a una importante pérdida neta de sodio. Entre las diferentes hipótesis etiopatológicas de este síndrome, destaca la evidencia de un aumento de los péptidos natriuréticos¹² que desencadenarían una natriuresis masiva y, como consecuencia, la pérdida neta de agua (hipovolemia y deshidratación) y mayor pérdida de sodio (hiponatremia). El diagnóstico diferencial respecto al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) representa un verdadero reto, aunque existen determinadas características clínico-analíticas que permiten acotar los límites de ambos síndromes^{13,14}.

Correspondencia: Luis Alberto Sánchez Cámara

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. C/ Dr. Esquerdo, 46, 28007 Madrid sanchezcamaramd@gmail.com

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

Presentamos un caso de hiponatremia que refleja la complejidad que conlleva, en la práctica, diferenciar entre ambos síndromes.

CASO CLÍNICO

Mujer de 61 años, con antecedentes personales principales de cáncer de mama derecha tratado en 2004 (mastectomía con linfadenectomía, quimioterapia y radioterapia) en remisión completa y un papiloma atípico del plexo coroideo en el IV ventrículo diagnosticado en 2011 y extirpado de manera completa, sin recibir radioterapia ni quimioterapia. Cuatro años más tarde (julio de 2015) ingresa para recibir tratamiento quirúrgico sobre recidiva en ángulo pontocerebeloso y en suelo de IV ventrículo (fig. 1). Tras la cirugía, presenta una evolución tórpida en la unidad de reanimación con numerosas complicaciones y destaca la necesidad de derivación ventricular externa por cuadro de hidrocefalia, infección posterior de dicha derivación por *Escherichia coli* y *Pseudomonas aeruginosa* y necesidad de traqueostomía por acúmulo de secreciones respiratorias.

Tras el traslado a planta de hospitalización, la paciente presenta hiponatremia hipoosmolar sintomática progresiva hasta cifras de sodio plasmático de 124 mmol/l. Estaba euvolémica, pero con presión sistólica (PAS) ≤ 90 mmHg. La bioquímica de orina sugería un patrón de antidiuresis con osmolaridad urinaria elevada (655 mOsm/kg) y osmolaridad plasmática de 260 mOsm/kg. Los niveles de hormonas tiroideas y cortisol fueron normales y presentaba, además, hipouricemia marcada, que mantuvo durante todo el ingreso, sin superar los 3 mg/dl. Por todo ello, se

²Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM). Madrid

³Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

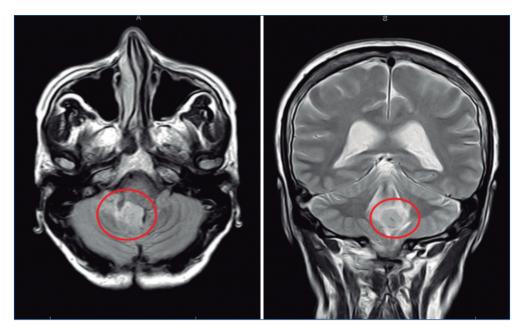


Figura 1. Recidiva de papiloma atípico en el interior del IV ventrículo, con extensión hacia la cisterna del ángulo pontocerebeloso a través del agujero de Luschka.

interpretó el cuadro como un probable síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y se redujo el aporte de agua libre (fig. 2, recuadro amarillo). De forma llamativa, el día anterior presentó un aumento del ritmo de diuresis, sin que se hubiera modificado el aporte hidrosalino (fig. 2, flecha roja). La natremia se corrigió hasta casi normalizarse en el día +12 tras el inicio de la hiponatremia (figs. 2 y 3). A partir del día +13, las cifras de natremia se estabilizaron y presentó a la exploración física signos de depleción de volumen, pero con cifras de presión arterial normal. Se decidió aumentar los aportes tanto de sodio como de volumen total en forma de suero salino isotónico (SSF: 0,9%) (fig. 2, recuadro naranja). El día +20 presentó un segundo episodio de hiponatremia sintomática hasta cifras de sodio plasmático de 129 mmol/l (fig. 3), acompañado por hipotensión (PAS de 90 mmHg). La diuresis había aumentado de nuevo de forma considerable en las 48 horas anteriores (fig. 2, flecha amarilla). Se aumentó el ritmo de sueroterapia (fig. 2, recuadro verde) y se consiguió la rápida normalización de las cifras de presión arterial.

En los siguientes días presentó corrección paulatina de la natremia hasta 132 mmol/l en el día +29. Desde el día +30 presentó un tercer episodio de hiponatremia sintomática, nuevamente precedida de un importante aumento de diuresis (fig. 2, flecha verde), con nadir de natremia de 127 mmol/l. En este momento, la paciente se encuentra euvolémica, normotensa y con un patrón bioquímico, tanto plasmático como urinario, compatible con SIADH (hiponatremia hipoosmolar en paciente euvolémica, con normofunción tiroidea y suprarrenal e hipouricemia sostenida). Con esta sospecha diagnóstica y tratándose del tercer episodio de hiponatremia sintomática en menos de 30 días, se inició tratamiento con tolvaptán. Se administró una dosis de 7,5 mg el día +30 y presentó una mejora progresiva de la natremia hasta cifras de 136 mmol/l, en el día + 34 (fig. 3). Ante la rápida correc-

ción de la natremia se decidió la suspensión transitoria del tolvaptán. El día +36 y en un contexto de signos físicos de depleción de volumen con caída de presión arterial, presentó un cuarto episodio de hiponatremia sintomática (hasta 128 mmol/l), que requirió aumentar los aportes de suero salino fisiológico (fig. 2, recuadro rojo). Finalmente, se consiguió una corrección progresiva y sostenida de la natremia (142 mmol/l), y la paciente fue dada de alta 56 días después del inicio hiponatrémico.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Este caso clínico refleja la difícil frontera que separa el SIADH del síndrome pierde sal cerebral. Analizando el caso de forma retrospectiva, se pueden afirmar los siguientes puntos clave que inclinan la balanza a favor del diagnóstico de síndrome pierde sal cerebral: 1) en todas las agudizaciones de las hiponatremias se produjo anteriormente un aumento destacable de la diuresis con hipotensión posterior (fig. 2, flechas); 2) la respuesta a la restricción de volumen no fue favorable, mientras que la evolución mejoró claramente tras el aumento del aporte de suero salino fisiológico (SSF: 0,9%; fig. 2), y 3) pese a que no se calculó durante el ingreso la excreción fraccional de urato, sospechamos que probablemente estuviera elevada ya que la paciente mantuvo siempre una hipouricemia marcada sin datos de malnutrición o tubulopatía. Esto ocurre tanto en el SIADH como en el síndrome pierde sal, pero el hecho de que no se corrigiera la hipouricemia a pesar de la corrección de la natremia (fig. 4) implica otra característica propia del síndrome pierde sal ya descrito en varios trabajos 13,15,16.

Por tanto, el SIADH y el síndrome pierde sal son entidades diferentes, pero difíciles de distinguir en la práctica clínica. El estado de volemia, la respuesta a la sueroterapia y la fracción de excreción de urato se han posicionado como las principales variables

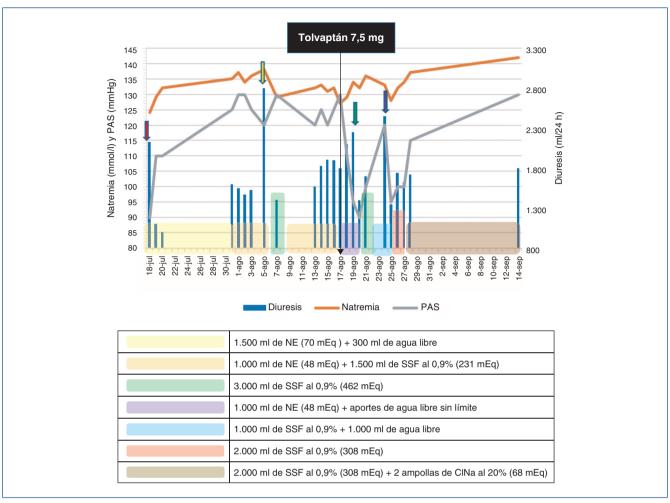


Figura 2. Evolución de la natremia, presión arterial sistólica (PAS), diuresis y aportes diarios de nutrición enteral (NE) y sueros hidrosalinos fisiológicos (SSF; los aportes de sodio se reflejan en miliequivalentes [mEq] en la tabla).

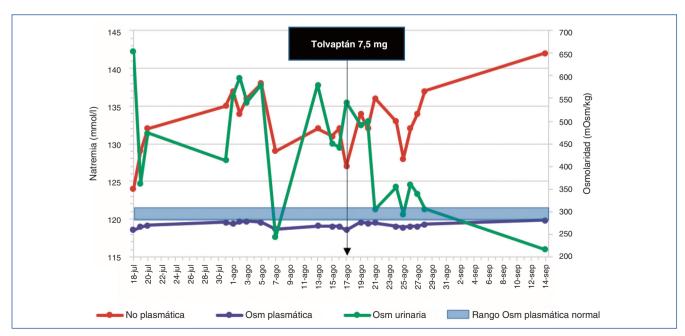


Figura 3. Evolución de la natremia, la osmolaridad plasmática y la osmolaridad urinaria.

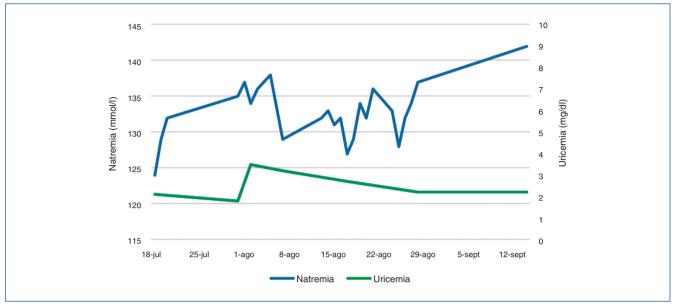


Figura 4. Evolución de la uricemia respecto a la natremia. La hipouricemia sostenida durante todo el ingreso refleja un probable aumento de la excreción fraccional de urato. Se observa cómo la hipouricemia persiste a pesar de corregirse la natremia, fenómeno característico del síndrome pierde sal.

diferenciadoras de ambos síndromes, que precisan un abordaje terapéutico distinto. Hay que destacar la utilidad del algoritmo de fracción de excreción de urato corregido por la natremia¹⁷, sobre todo al comienzo del cuadro clínico, dado que no precisa otros parámetros (como la presión venosa central) de difícil disponibilidad o determinación.

Conflicto de intereses

Los Dres. Luis Alberto Sánchez Cámara, Alberto Tejedor, Daniel Barraca, Patrocinio Rodríguez Benítez, Rosa Melero y Marian Goicoechea declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Amin A, Deitelzweig S, Christian R, Friend K, Lin J, Belk K, et al. Evaluation of incremental healthcare resource burden and readmission rates associated with hospitalized hyponatremic patients in the US. J Hosp Med. 2012;7:634-9.
- Saleem S, Yousuf I, Gul A, Gupta S, Verma S. Hyponatremia in stroke. Ann Indian Acad Neurol. 2014;17:55-7.
- Revilla-Pacheco FR, Herrada-Pineda T, Loyo-Varela M, Modiano-Esquenazi M, Ohtonari T, Hashimoto M, et al. Cerebral salt wasting syndrome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Neurol Res. 2005;27:418-22.
- Tanaka T, Uno H, Miyashita K, Nagatsuka K. Cerebral salt-wasting syndrome due to hemorrhagic brain infarction: a case report. J Med Case Rep. 2014;8:259.
- 5. Lohani S, Devkota UP, Hardesty DA, Kilbaugh TJ, Storm PB, Rabinstein AA, et al. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: etiology, incidence, and severity correlation. World Neurosurg. 2011:76:355-60.
- Csipak G, Hagau N. Cerebral salt wasting syndrome in patients with minor head trauma - two case reports. Rom J Anaesth Intensive Care. 2016;23:155-8.
- 7. Rajagopal R, Swaminathan G, Nair S, Joseph M, Aijazi I, Abdullah Al Shama FM, et al. Hyponatremia in traumatic brain injury:

- A practical management protocol. World Neurosurg. 2017; 108:529-33.
- 8. Upadhyay UM, Gormley WB, Abla AA, Wait SD, Forbes JA, Pati S, et al. Etiology and management of hyponatremia in neurosurgical patients. J Intensive Care Med. 2012;27:139-44.
- 9. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ, Kirkman MA. Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients. Endocrinol Nutr. 2016;63:230-8.
- Celik U, Celik T, Tolunay O, Baspinar H, Komur M, Levent F, et al. Cerebral salt wasting in tuberculous meningitis: Two cases and review of the literature. Neuro Endocrinol Lett. 2015;36:306-10.
- 11. Inamdar P, Masavkar S, Shanbag P. Hyponatremia in children with tuberculous meningitis: A hospital-based cohort study. J Pediatr Neurosci. 2016;11:182-7.
- 12. Youmans SJ, Fein MR, Wirkowski E, Maesaka JK. Demonstration of natriuretic activity in urine of neurosurgical patients with renal salt wasting. F1000Res. 2013;2:126.
- Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. Determining fractional urate excretion rates in hyponatremic conditions and improved methods to distinguish cerebral/renal salt wasting from the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Front Med (Lausanne). 2018;5:319.

- 14. Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N, Zheng Y, Zheng FP, Li H, et al. Evolution and evolving resolution of controversy over existence and prevalence of cerebral/renal salt wasting. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2020;29:213-20.
- 15. Imbriano LJ, Mattana J, Drakakis J, Maesaka JK, Han MJ, Kim SC, et al. Identifying different causes of hyponatremia with fractional excretion of uric acid. Am J Med Sci. 2016;352:385-90.
- 16. Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? Kidney Int. 2009;76:934-8.
- 17. Maesaka JK, Imbriano L, Mattana J, Gallagher D, Bade N, Sharif S. Differentiating SIADH from cerebral/renal salt wasting: Failure of the volume approach and need for a new approach to hyponatremia. J Clin Med. 2014;3:1373-85.

Free Open Access Medical Education (FOAMED)

Marco Montomoli

Servicio de Nefrología. Hospital de Dénia-Marina Salud. Dénia. Alicante

NefroPlus 2020;12(1):104-105

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Me gustaría estrenarme en la revisión semestral de una página web de interés para el nefrólogo comentando lo que ya es una filosofía difundida y compartida entre muchos profesionales y que, en el ámbito médico, se define con el acrónimo anglosajón FOAMED (Free Open Access Medical Education).

Como se intuye fácilmente, se trata de unas herramientas gratuitas de educación y divulgación científica.

Una de estas iniciativas (AJKD Blog: Official blog of the American Journal of Kidney Diseases) ya se describió en un número anterior de Nefroplus (vol. 10, n.º 1, pág. 93, junio de 2018). Desde entonces, muchas más se están sumando, debido también a la implicación de centros universitarios y sociedades científicas que promueven la difusión y/o desarrollo con becas y premios a este tipo de iniciativas.

Un ejemplo es el Innovations in Kidney Education Contest de la American Society of Nephrology, que ha promovido la difusión de proyectos muy destacables, en los últimos años, entre los cuales me gustaría destacar 2:

1. GLOMCON (fig. 1). Se trata de una iniciativa en lengua inglesa para promover la colaboración entre nefrólogos, en la cual destacan seminarios web de forma semanal con ponentes de prestigio internacional, donde los asistentes interactúan mediante un chat. Las sesiones son grabadas y quedan disponibles para su visualización.

Página web: https://glomcon.org/

Youtube: https://www.youtube.com/channel/UC7FG1vWfV-QSwOcJHO35lOAg

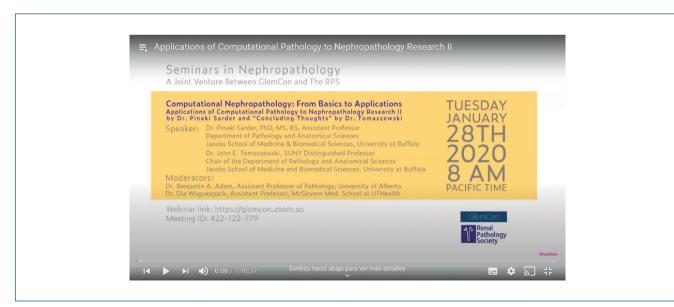


Figura 1. GLOMCON: The Glomerular Disease Study & Trial Consortium.

Correspondencia: Marco Montomoli

Servicio de Nefrología. Hospital de Dénia-Marina Salud. Av. Marina Alta, s/n, 03700 Dénia, Alicante marcomontomoli@hotmail.it

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

La popularidad del evento es tal que ya se está realizando una versión en castellano donde colaboran los principales centros hospitalarios de Centroamérica y Sudamérica, y también hay una colaboración entre la misma GLOMCON y la YNP (Young Nephrology Plataform) de la ERA-EDTA para que cada mes el autor sea un miembro joven de la ERA-EDTA.

2. NEPHSIM (fig. 2). Se trata de una aplicación móvil, donde mediante casos clínicos que se desarrollan por formularios se puede aprender o se puede enseñar cómo establecer un diagnóstico diferencial, comprender la fisiopatología, revisar el análisis de las alteraciones electrolíticas y mucho más.

La creadora de esta iniciativa, la Dra. Samira Farouk, ha sido invitada recientemente a explicar su experiencia en el Congreso Virtual de la ERA-EDTA 2020 (título de la ponencia: Harnessing the power of social media and innovative medical education tools to be a better nephrologist).

Página web: www.nephsim.com

Me gustaría finalizar este artículo invitando al lector a una relación recíproca de consejos sobre páginas web de interés, por lo cual os animo a enviar vuestras sugerencias al siguiente correo electrónico: marcomontomoli@hotmail.it.

Conflicto de intereses

El Dr. Marco Montomoli declara que no tiene conflictos de interés

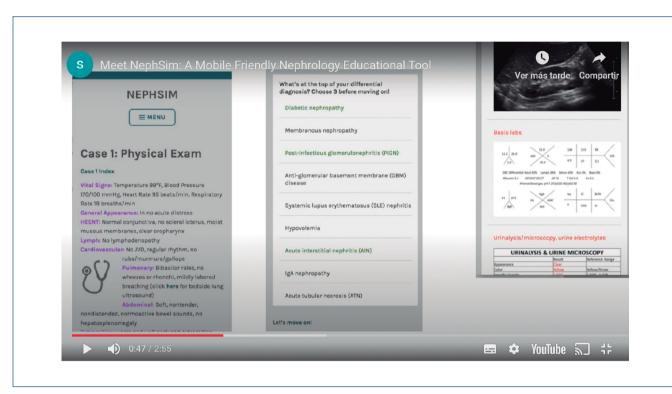


Figura 2. NEPHSIM es una aplicación móvil gratuita y educativa a partir de casos clínicos.