

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT



■ REVISIONES MONOGRÁFICAS

- Infección por SARS-CoV-2. Una visión práctica
- Impacto asistencial de las guías KDIGO 2020 en enfermedades glomerulares

■ ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- ¿Es el fin de los recambios plasmáticos en vasculitis asociadas con ANCA?

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Pérdida precoz del injerto renal en paciente con antecedentes de nefrolitiasis

■ CASOS CLÍNICOS

- Mucormicosis angioinvasiva en paciente trasplantado renal con diabetes mellitus
 - Lenalidomida, un nuevo fármaco como causa de una vieja asociación: hematuria e insuficiencia renal aguda
- Glomerulonefritis membranoproliferativa con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos específicos para proteinasa 3 persistentemente positivos en una infección por catéter venoso central
 - Afectación renal por *Leishmania* en paciente con infección por el VIH y el VHB no conocida
- Estaba en el medio, nadie pudo verlo y muy pocos oírlo. Síndrome de aorta media, un caso excepcional de hipertensión arterial secundaria con resolución quirúrgica
 - Sjögren's syndrome presenting as distal renal tubular acidosis

■ CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

- Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria con mutación en el gen *NPHS2*. Correlación clínico-patológica

■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- Imagen híbrida SPECT/TC en fístula calicial tras trasplante renal

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- ¿Qué pueden hacer las redes sociales por la nefrología intervencionista?

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

Versión original íntegra en www.revistanefrologia.com



ELSEVIER

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 <https://www.elsevier.com/about/policies/copyright>).

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

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



FUNDACIÓN **RENAL**

Descárgate Nefrodiet

La app de los enfermos renales
para alimentarse mejor



◦ Cálculo del:

fósforo

sodio

potasio

proteínas

ratio P/proteínas

hidratos de carbono

carga glucémica

índice glucémico

*en más de 1.000 alimentos!!!

Quinta mejor App
de salud de España
según iSYScore

¡Más de 25.000 descargas!

Versión actualizada en 2021

Disponible **en inglés y en español**

Versión **iOS® y Android®**

Con el patrocinio de:

 Santander Fundación

Avalada por:



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

REVISIONES MONOGRÁFICAS

- 1 • **Infección por SARS-CoV-2. Una visión práctica**
 Juan A. Martín Navarro, Roberto Alcázar Arroyo
- 20 • **Impacto asistencial de las guías KDIGO 2020 en enfermedades glomerulares**
 Ana Jarque López, Eduardo Gallego Mora-Esperanza, Manuel Macía Heras

ARTÍCULO DE ALTO IMPACTO EN NEFROLOGÍA

- 27 • **¿Es el fin de los recambios plasmáticos en vasculitis asociadas con ANCA?**
 Eva Rodríguez, Julio Pascual

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 32 • **¿Existe beneficio de una estrategia invasiva de la enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada?**
Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. ISCHEMIA-CKD Research Group. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. N Engl J Med. 2020;382:1608-18.
 Análisis crítico: Victoria Eugenia García-Montemayor, Marina Sánchez-Agesta Martínez
- 37 • **¿Cuál es la prevalencia del hiperaldosteronismo primario oculto?**
Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PM, Williams GH, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism. A cross-sectional study. Ann Intern Med. 2020;173:10-20.
 Análisis crítico: Elena García de Vinuesa Calvo, Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva
- 41 • **¿Existe mayor riesgo de muerte al suspender IECA o ARA-II en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada?**
Qiao Y, Shin J-I, Chen TK, Inker LA, Coresh J, Alexander GC, et al. Association between renin-angiotensin system blockade discontinuation and all-cause mortality among persons with low estimated glomerular filtration rate. JAMA Intern Med. 2020;180:718-26.
 Análisis crítico: Néstor Toapanta, Clara García-Carro, Ander Vergara Arana, María José Soler Romeo
- 45 • **¿Se debería iniciar de forma precoz el tratamiento renal sustitutivo en pacientes con fracaso renal agudo grave?**
Gaudry S, Hajage D, Benichou N, Chaïbi K, Barbar S, Zarbock A, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. Lancet. 2020;395:1506-15.
 Análisis crítico: Javier Reque Santiváñez, Nayara Panizo González, Alejandro Pérez Alba
- 48 • **¿Es frecuente el fracaso renal agudo en enfermos hospitalizados por covid-19?**
Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. Kidney Int. 2020;98:209-18.
 Análisis crítico: Fabio L. Procaccini, Rafael Lucena

- 52 • **¿Pueden los niveles séricos de la proteína similar a la angiopoyetina 2 predecir la mortalidad de pacientes en hemodiálisis crónica?**
Morinaha J, Kakuma T, Fukami H, Hayata M, Uchimura K, Mizumoto T, et al. Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:854-60.
Análisis crítico: Francisco Valga, Tania Monzón Vázquez, José Carlos de la Flor Merino, Juan Manuel Fernández, Marian Rincón-Tirado
- 55 • **¿El reentrenamiento en diálisis peritoneal disminuye el riesgo de peritonitis?**
Xu Y, Zhang Y, Yange B, Luo S, Yang Z, Johnson DW, Dong J. Prevention of peritoneal dialysis-related peritonitis by regular patient retraining via technique inspection or oral education: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:676-86.
Análisis crítico: Elena Astudillo Cortés, Miguel Núñez Moral, Carmen Rodríguez Suárez
- 59 • **¿El uso de catéteres peritoneales de punta recta mejora los resultados de la técnica?**
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: Laura del Río García
- 63 • **¿La inmunidad celular específica frente a citomegalovirus pretrasplante renal es útil para predecir el riesgo de infección por citomegalovirus postrasplante?**
Jarque M, Crespo E, Melilli E, Gutiérrez A, Moreso F, Guirado L, et al. Cellular immunity to predict the risk of cytomegalovirus infection in kidney transplantation: A prospective, interventional, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2020;ciz1209.
Análisis crítico: Dolores Redondo-Pachón, Laura Llinàs-Mallol
- 67 • **¿Es segura la inmunorregulación inducida por la inmunoterapia celular y podría beneficiar a los receptores de trasplante renal de donante vivo?**
Sawitzki B, Harden P, Reinke P, Moreau A, Hutchinson JA, Game DS, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonized design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet.* 2020;395:1627-39.
Análisis crítico: Verónica López Jiménez, Teresa Vázquez Sánchez, Juana Alonso Titos, Domingo Hernández Marrero
- 71 • **¿Podrían unos marcadores urinarios no invasivos diagnosticar o predecir el rechazo en el trasplante renal?**
Yang JYC, Sarwal RD, Sigdel TK, Damm I, Rosenbaum B, Liberto JM, et al. A urine score for noninvasive accurate diagnosis and prediction of kidney transplant rejection. *Sci Transl Med.* 2020;12:eaba2501.
Análisis crítico: Sonia Baldoví Granell

CASO CLÍNICO CERRADO

- 74 • **Pérdida precoz del injerto renal en paciente con antecedentes de nefrolitiasis**
Elisa Berta Pereira Pérez, María José Torres Sánchez, Mercedes Caba Molina, Pilar Galindo Sacristán, María del Carmen de Gracia Guindo, Antonio Osuna Ortega

CASOS CLÍNICOS

- 79 • **Mucormicosis angioinvasiva en paciente trasplantado renal con diabetes mellitus**
Jimena del Risco-Zevallos, Enrique Montagud-Marrahí, José-Vicente Torregrosa Prats
- 81 • **Lenalidomida, un nuevo fármaco como causa de una vieja asociación: hematuria e insuficiencia renal aguda**
Karen Daniela Galindo Romo, Jessica Isabel Urdaneta Colmenares, Andrea Soledad Suso, Carmen Mon Mon, Milagros Ortiz Librero, María Sánchez Sánchez, Rosa Elena Camacho Juárez, Carolina Lentisco Ramírez, Aniana Oliet Pala, Olimpia Ortega Marcos, Juan Carlos Herrero Berrón, Alejandro Pascual Martín, Marina Alonso Riaño

- 86 • **Glomerulonefritis membranoproliferativa con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos específicos para proteinasa 3 persistentemente positivos en una infección por catéter venoso central**
Paula García González, Jessica Paola Rugeles Niño, Lourdes Mozo Avellanedo, Luis Caminal Montero
- 90 • **Afectación renal por *Leishmania* en paciente con infección por el VIH y el VHB no conocida**
Teresa Vázquez Sánchez, Esther Ortega Junco, Candela Moliz Cordón, Myriam León Fradejas, Elisa Prieto Sánchez, Domingo Hernández
- 95 • **Estaba en el medio, nadie pudo verlo y muy pocos oírlo. Síndrome de aorta media, un caso excepcional de hipertensión arterial secundaria con resolución quirúrgica**
Andrea Teira Calderón, Laura González Ramos, Sofía González Lizarbe, Francisco Nistal Herrera, Luis Ruiz Guerrero
- 99 • **Sjögren's syndrome presenting as distal renal tubular acidosis**
Ana R. Monteiro, Ana I. Ferreira, David Coelho, Ester Ferreira, Jorge Santos Almeida

CASO CLÍNICO DE NEFROPATOLOGÍA

- 103 • **Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria con mutación en el gen *NPHS2*. Correlación clínico-patológica**
Cristina Rabasco Ruiz, Ana Martínez López, Rosa Ortega Salas, Mario Espinosa Hernández

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- 108 • **Imagen híbrida SPECT/TC en fístula calicial tras trasplante renal**
Isabel Martínez-Rodríguez, Gerardo Molina-Mendoza, Néstor Martínez-Amador, Emilio Rodrigo Calabia, Ignacio Banzo

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 111 • **¿Qué pueden hacer las redes sociales por la nefrología intervencionista? Twitter, *Renal Fellow Network* y *NephroPOCUS***
Marco Montomoli



FUNDACIÓN **RENAL**
Íñigo Álvarez de Toledo

XXXIII Edición de los *premios* de Investigación en Nefrología

Íñigo Álvarez de Toledo

Investigación básica	12.000€
Investigación clínica	12.000€

XXI Edición de los premios
en enfermería nefrológica y humanización 3.000€

Proyecto Luis Hernando
para investigadores jóvenes 50.000€

Bases disponibles en: www.fundacionrenal.com • Plazo de presentación hasta el 30 de junio de 2021

Los premios
más veteranos
de la nefrología
española



Programa de ejercicio en diálisis

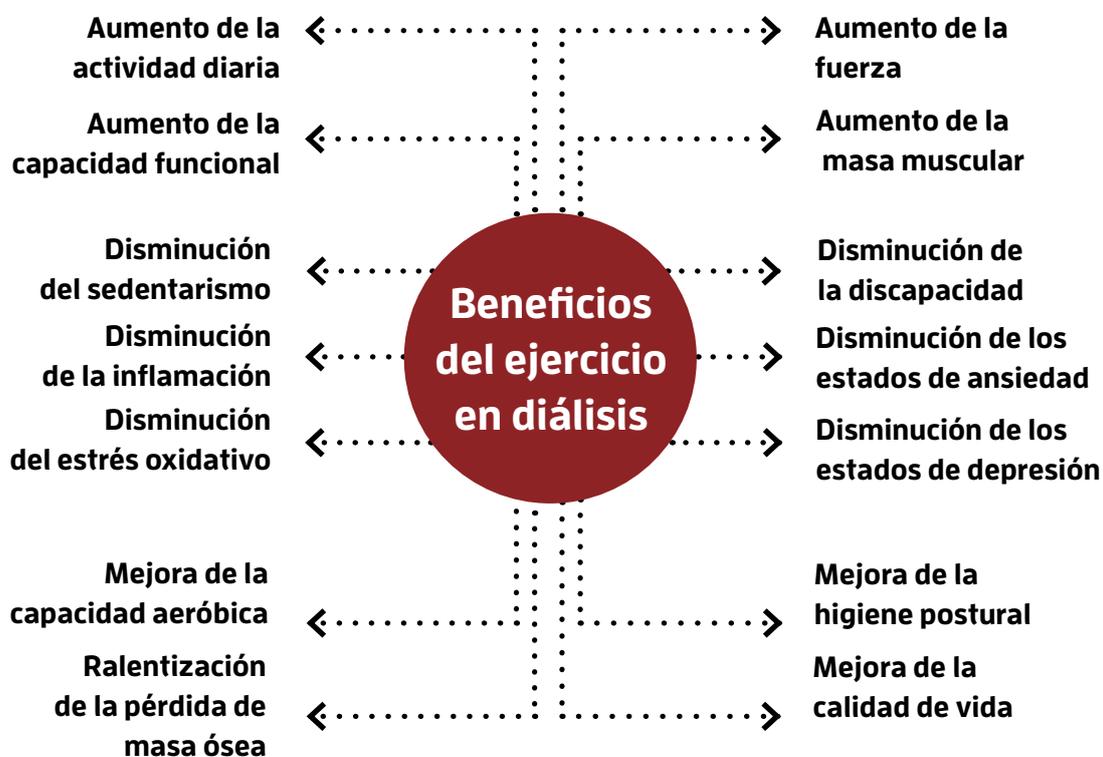


FUNDACIÓN **RENAL**

www.fundacionrenal.com



Desde 2016 · 409 pacientes con ERC beneficiados · 48 preparadores físicos



Colaboran:



CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



Universidad de Vigo



Infección por SARS-CoV-2. Una visión práctica

Juan A. Martín Navarro, Roberto Alcázar Arroyo

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2020;12(2):1-19

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

RESUMEN

La pandemia de covid-19 causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) ha modificado, en menos de 1 año, nuestra forma de vida tanto personal como profesional. En esta revisión se resumen la epidemiología y la etiopatogenia de esta infección viral, y se hace especial hincapié en los múltiples mecanismos citopáticos, proinflamatorios, apoptóticos y protrombóticos que se ponen en marcha como consecuencia de la infección viral, y que justifican la diversidad de síntomas que produce la covid-19 en las distintas fases desde la infección. Se describen las distintas opciones terapéuticas utilizadas hasta la fecha para el tratamiento de la infección grave sintomática. Se detalla igualmente la afectación renal que ocasiona la covid-19, tanto directa como funcional, o como consecuencia del síndrome de liberación de citocinas que aparece en fases avanzadas de la infestación viral. Por último, se describen las peculiaridades de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en tratamiento renal sustitutorio, las evidencias que sugieren una respuesta inmunológica inadecuada e inferior a la de la población general, y las teóricas implicaciones de mayor riesgo de reinfección o menor eficacia de las vacunas.

Palabras clave: Covid-19. SARS-CoV-2. Coronavirus. Inmunidad. Síndrome de liberación de citocinas.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, una nueva infección, causada por un coronavirus, debutó en China y se expandió con rapidez y agresividad por el resto del mundo con unas consecuencias que han afectado a nuestra forma de vida. En menos de 1 año, la pandemia ha afectado a más de 100 millones de personas y son más de 2 millones los fallecidos directamente por esta enfermedad.

El cronograma ha resultado devastador. El 31 de diciembre de 2019, el gobierno chino informó de 27 casos de neumonía de causa desconocida cuyo origen se sitúa en el mercado mayorista de mariscos de Huanan, en Wuhan, que se cerró al día siguiente. El 7 de enero de 2020 se identificó el agente causal como un coronavirus que se bautizó como 2019-nCoV (2019-novel coronavirus o nuevo coronavirus de 2019). El 20 de enero de 2020 se confirmó la transmisión de persona a persona y el 30 de enero de 2020 las OMS declaró la Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional.

El agente causal pertenece a la familia de los *Coronaviridae*, género *Coronavirus*, un virus zoonótico del cual se conocen 30 serotipos. Algunos de ellos provocan infecciones catarrales respiratorias (229E, NL63, OC43 o HKU1) y otros, cuadros más graves (SARS y MERS-CoV). La primera epidemia data del año 2002, en Guandong, China, por SARS-CoV, y afectó a 8.096 personas, con 774 fallecidos. Un índice de letalidad del 9,6-11% y un índice de reproducción R0 (número medio de contagios causados por una misma persona) de 3,0. La segunda epidemia fue en el año 2012, en Arabia Saudí, con una afectación de 2.494 personas y un índice de letalidad e índice R0 del 34,4 y el 0,3-0,8%, respectivamente¹. El coronavirus de la actual pandemia es el segundo identificado, por lo que se ha denominado SARS-CoV-2, y la enfermedad que provoca y que debutó en 2019 es la enfermedad por SARS-CoV-2 (en inglés, COVID-19). En las 3, el reservorio animal es el murciélago, mientras que el reservorio intermedio fue la gineta y el camello en los 2 primeros casos, y el pangolín en el tercero. Su índice de letalidad es muy variable (en torno al 3,4%) y el índice R0 varía entre 2,0 y 3,8.

La estructura viral se resume en la figura 1.

EPIDEMIOLOGÍA

La transmisión se realiza por vía respiratoria, a través de gotas de saliva mayores de 5 μ que permanecen en el aire hasta una distancia de 2 m y que pueden entrar en contacto con manos y fómites, y penetrar a través de las mucosas de ojos, nariz y boca, con un periodo de incubación de 2-11 días (media de 5 días).

Correspondencia: Juan A. Martín Navarro

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Infanta Leonor.

Avenida Gran Vía del Este, 80. 28031 Madrid.

juanmartinnav@hotmail.com

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

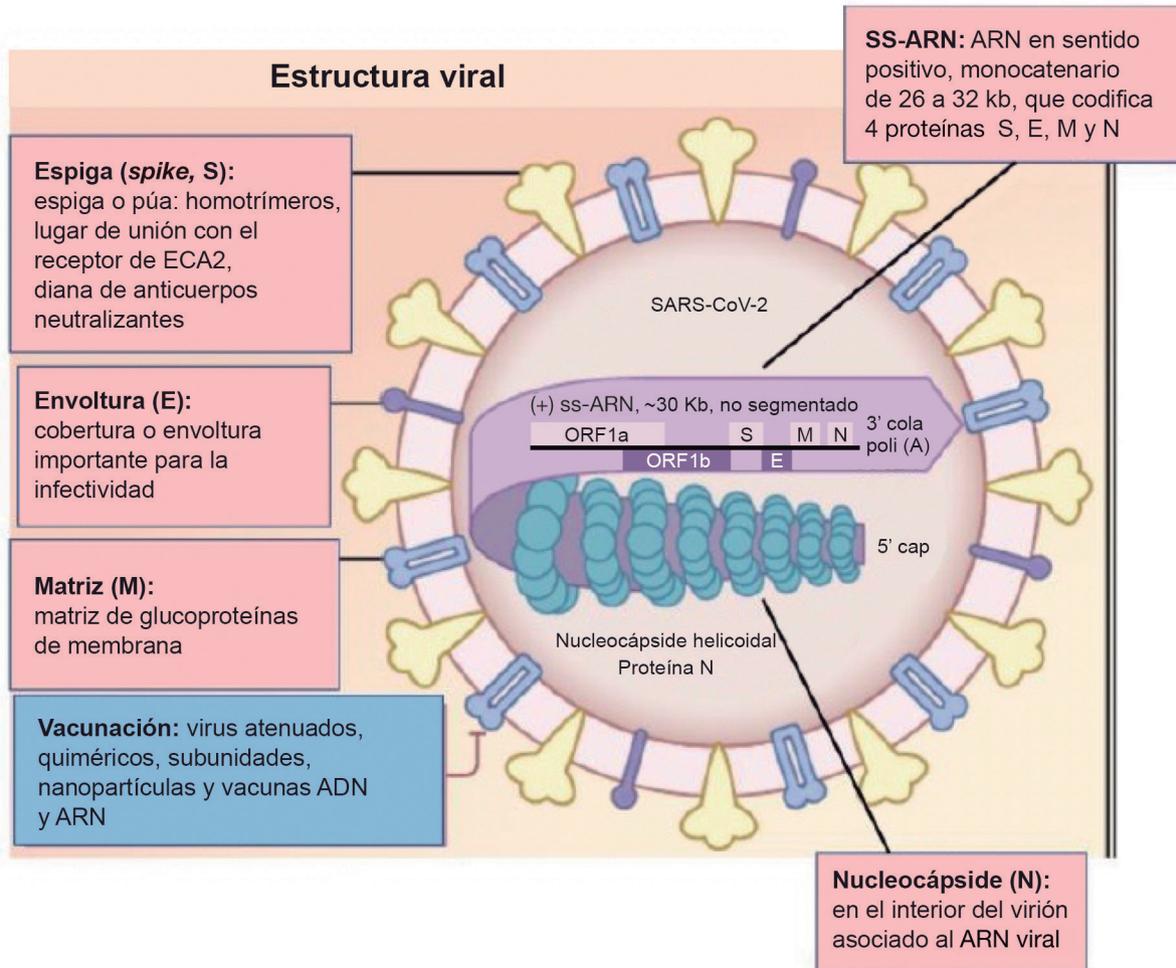


Figura 1. Estructura del SARS-CoV-2. El virus posee un ARN monocatenario lineal, en sentido positivo, pleomórfico y envuelto de 80-200 nm que codifica 4 proteínas: la de la nucleocápside (N), la de la matriz de glucoproteínas de membrana (M), la de la envoltura (E) y la de las espigas (*spikes*, S), homotrímeros que son el lugar de unión del virus con el receptor de membrana ECA2 o enzima convertidora de la angiotensina 2. La secuencia comprendida entre el codón de inicio (AUG) de la traducción y el codón de terminación se conoce como ORF (*open reading frame* o marco abierto de lectura). ORF se traduce para producir 2 grandes poliproteínas: PP1A y PP1B, las cuales, mediante proteólisis, se rompen en 16 proteínas de menor tamaño no estructurales (nsps): PLPro, 3CLPRO, RdRp, Hel, ExoN, nsp1, 2, 3, 4a, 4b, 5, 6, etc.) y que interactuarán con el complejo ARN-replicasa-transcriptasa en el retículo endoplásmico rugoso de la región perinuclear para formar una cadena de ARN en sentido negativo (modificado de Oberfeld et al.²).

También se ha demostrado su transmisión por aerosoles^{3,4}, lo que resulta importante, ya que la semivida media es de 2,7 horas. En superficies, el tiempo de transmisión es más variable, desde 4 horas en el cobre hasta 72 horas en el plástico. El virus sobrevive más cuanto mayor es la humedad ambiente⁵ y se inactiva con etanol al 62-71%, hipoclorito de sodio al 0,1-0,5% y glutaraldehído al 2%. La carga viral es mayor en los casos más graves y se detecta con una mediana de 20 días en las personas curadas, y hasta el desenlace en los fallecidos.

PATOGENIA

La respuesta inmunológica innata se activa mediante el reconocimiento de patrones moleculares vinculados a patógenos (PAMP) y reconocibles como peligrosos para el huésped (DAMP). Una vez

detectados, ponen en marcha un mecanismo en que, por una parte, se estimula la formación del factor NFKB, que se transloca al núcleo e induce la síntesis de citocinas inflamatorias y, por la otra, la transcripción de interferón (IFN) de tipo I y de su transductor de señal JAK-STAT, principal mecanismo efector contra infecciones víricas⁶. El SARS-CoV-2 posee la capacidad de interferir en esta respuesta mediante la acción de sus proteínas estructurales y no estructurales con los mecanismos intracelulares, lo que le permite multiplicar su capacidad de replicación⁷. Además, actúa como un superantígeno, que perpetúa la presentación antigénica, desbordando y desequilibrando la respuesta inmunológica, y desregulando los linfocitos T cooperadores⁸.

El retraso en la producción de IFN aumentaría el daño citopático, la cantidad de PAMP y DAMP captados por los receptores tipo

toll (RTL), mayor quimiotaxis en las células epiteliales alveolares y reclutamiento de monocitos en el pulmón, que se diferenciarán a macrófagos por la activación de la vía JAK-STAT y posteriormente por la acción de linfocitos citolíticos naturales y linfocitos T citotóxicos con mayor producción de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor de necrosis tumoral (TNF), IFN y fosfolípidos oxidados que se acumulan en el pulmón. El virus accede al citoplasma de los macrófagos, activa el inflammasoma y da lugar a la secreción de interleucinas, lo que provoca un síndrome de hiperinflamación⁹. El desarrollo del daño se resume en la figura 2.

Para penetrar en el neumocito, la proteasa de tipo serina 2 (TMPRSS2) del SARS-CoV-2 rompe la proteína S y permite la interacción con el receptor de membrana de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA2), que determinará la fusión viral con la membrana celular. Este receptor, presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón, resulta esencial para que la ECA2 transforme la angiotensina I (Ang I) en angiotensina 1-9 y la angiotensina II (Ang II) en Ang 1-7. Los productos finales, con efectos vasodilatadores, antifibróticos, antiinflamatorios y natriuréticos, protegen al vaso. En modelos animales, la ausencia de ECA2 provoca daño pulmonar en el

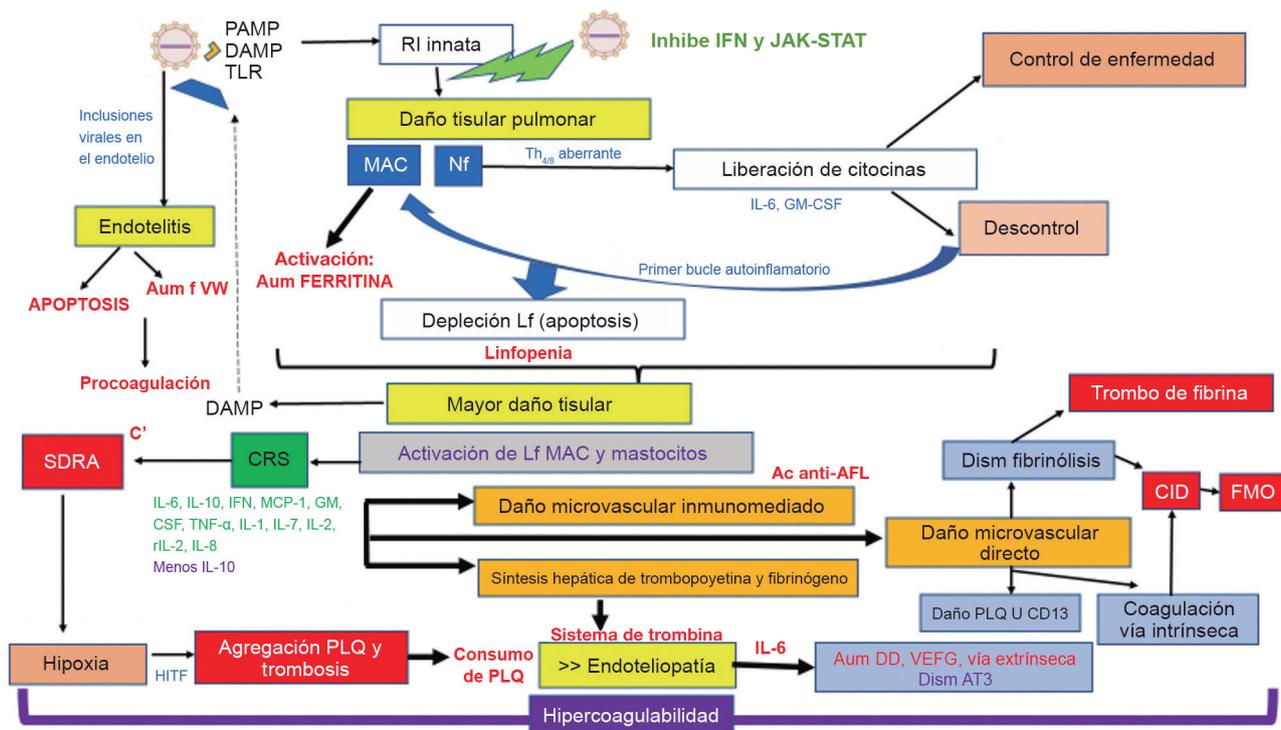


Figura 2. La invasión directa del virus en el endotelio producirá una endotelitis con aumento (Aum) de apoptosis y del factor von Willebrand (f VW), y un efecto procoagulante. Simultáneamente, la activación de los mecanismos iniciadores de la respuesta inmunológica innata (receptores tipo *toll* [TLR], patrones moleculares asociados al daño [DAMP] y patrones moleculares asociados a patógenos [PAMP]) provocará un daño citopático en el pulmón, aumentado por la inhibición de la vía del interferón (IFN) y del transductor de la cinasa-señal de Jano y activador de la transcripción (JAK-STAT).

En una primera fase, la activación de los macrófagos (MAC) (con el aumento de sus productos intermedios, como la ferritina) y de los neutrófilos (Nf) pondrá en marcha una respuesta inmune (RI) aberrante con un desequilibrio entre Th y Tc, y la liberación de citocinas inflamatorias. Si el organismo es capaz de controlar la replicación viral y el daño, la enfermedad se controlará. Si no, se cebará un mecanismo autoinflamatorio con aumento de apoptosis y la consiguiente linfopenia. El mayor daño tisular conllevará la activación de linfocitos (Lf), MAC y mastocitos, que dará lugar a la tormenta de citocinas (CRS), con liberación masiva de citocinas y daño vascular inunomediado (con la posibilidad de síntesis de anticuerpos antifosfolípidos y daño microvascular directo con 3 consecuencias: disminución de la fibrinólisis y formación de un trombo de fibrina, daño plaquetario por medio de la unión con el receptor CD13 y estimulación de la vía intrínseca de la coagulación). La vía final de las 3 es la coagulación intravascular diseminada [CID] y el fracaso multiorgánico [FMO]). Asimismo, la síntesis hepática de trombotocina y fibrinógeno inducirá la síntesis de trombotina y un mayor grado de endotelopatía. La acción de la IL-6 redundará en un aumento de la vía extrínseca de la coagulación, aumento secundario de dímero D y de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG) y disminución (Dism) de antitrombina III (AT3). La CRS activará el complemento al inducir un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) que provocará hipoxia. Esta, por medio del factor de transcripción inducible por hipoxia (HITF), promocionará la agregación plaquetaria y la trombosis con consumo de plaquetas. El mecanismo global es procoagulante.

síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la sobreexpresión de ECA2 protege frente a este.

En cambio, la ECA, que transforma la Ang I en Ang II, favorece la generación de péptidos vasoconstrictores, proinflamatorios y retenedores de sodio, que se relacionan con hipertensión arterial (HTA). El nivel de Ang II, muy aumentado en casos graves, se ha correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar. Este desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) podría estar en relación con la inhibición de la ECA2 por el virus. Este mismo efecto ya fue observado en el brote producido por SARS en 2003. Por ello se ha discutido la idoneidad de retirar los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) en estos pacientes. Algunos estudios observan un efecto vasculoprotector en ellos¹⁰⁻¹⁵. En el momento de escribir esta revisión, no hay datos que justifiquen su retirada, por lo que las principales sociedades científicas recomiendan mantenerlos en casos en que su uso sea indispensable: insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica o síndrome nefrótico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La enfermedad evoluciona en 3 fases (fig. 3).

La primera fase o fase de proliferación viral en las vías aéreas e intestino delgado comprende los 5 primeros días y cursa como un cuadro seudogripal, con fiebre, cefalea, tos seca, mialgias,

dolor de espalda, náuseas, molestias abdominales, algunas veces diarrea, anosmia, disgeusia, anorexia y cansancio. El paciente mantiene buenas oxigenaciones y analíticas normales. No se detectan infiltrados en las radiografías. Entre el 10 y el 15% de los pacientes progresa a una segunda fase neumónica. El virus se replica en los pulmones (fase 2A) y provoca una respuesta inflamatoria localizada con la aparición de infiltrados pulmonares (fase 2B) que originan disnea o insuficiencia respiratoria. La respuesta inflamatoria progresa en el 5% de pacientes, no se localiza el daño y aparece una respuesta inflamatoria generalizada. A partir del décimo día se inicia una tormenta de citocinas que puede inducir distrés respiratorio, shock séptico e insuficiencia multiorgánica, que comprende coagulopatía por consumo, insuficiencia cardiorrespiratoria grave, insuficiencia renal, etcétera.

El virus no solo se replica en las vías respiratorias. También puede hacerlo a nivel renal, cardíaco, vascular y multiorgánico.

Paralelamente, la enfermedad desarrolla un estado protrombótico generalizado que puede provocar trombos en distintos territorios de forma progresiva conforme va transcurriendo el tiempo de evolución y se pasa de fase. Los eventos isquémicos se pueden prolongar en el tiempo, hasta meses tras el alta del paciente y su curación.

Su diseminación por vía vascular o nerviosa puede desencadenar manifestaciones clínicas en múltiples sistemas, lo que se resume en la tabla 1.

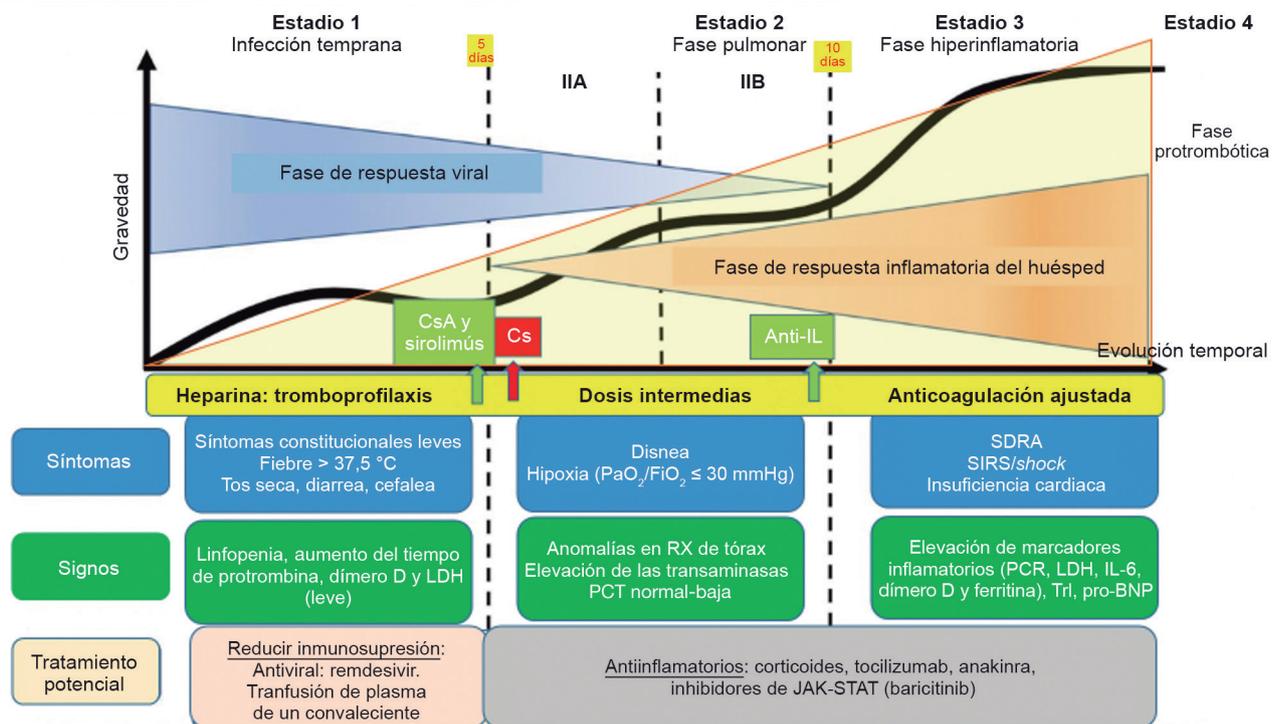


Figura 3. Fases clínicas y tratamiento indicado en cada una de ellas (modificado de Siddiqi et al.¹⁶).

BNP: péptido natriurético tipo B; Cs: corticoides; CsA: ciclosporina A; IL: interleucina; LDH: lactato-deshidrogenasa; PCT: procalcitonina; SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; TnI: troponina I.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la covid-19 por sistemas

Manifestaciones clínicas	
Pulmonares ¹⁷⁻¹⁹	<p>Infección respiratoria aguda con/sin insuficiencia respiratoria y/o neumonía bilateral periférica, principalmente intersticial, pero no descartable alveolar, que evoluciona a:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Fenotipo L: mantiene la distensibilidad pulmonar, hipoxia «silenciosa» (sin agitación ni sensación de disnea). Infiltrados de extensión limitada, patrón de vidrio esmerilado por edema intersticial. Baja elasticidad pulmonar (alta distensibilidad) y baja respuesta a una presión elevada al final de la espiración (PEEP). Muchos pueden estabilizarse y otros pasar a un cuadro clínico más característico del SDRA típico, el fenotipo H – Fenotipo H: comienza a comportarse como un SDRA clásico, pierde la distensibilidad y acumula líquido. Hipoxia llamativa: agitación, tiraje respiratorio: Alta elasticidad pulmonar, baja distensibilidad y buena respuesta a una PEEP
Hematológicas ²⁰⁻³¹	<ul style="list-style-type: none"> – Embolias pulmonares – Trombosis venosa profunda en extremidades inferiores – Trombosis portal – Trombosis renal – Accidentes cerebrovasculares – Trombosis de aorta y grandes vasos – Infartos distales en extremidades superiores e inferiores – Síndrome de anticuerpos anticardiolipina – Microtrombos diseminados – Coagulopatías de tipo CID
Cardiológicas ³²⁻³⁴	<ul style="list-style-type: none"> – Miocarditis vírica aguda e ICC – Infección del miocardio sin producir miocarditis – Cardiopatía aguda en el 7-22% de los hospitalizados, el 20% de los pacientes en UCI y el 60% de los fallecidos. – ICC y/o <i>shock</i> cardiogénico en el 23% de los hospitalizados, el 52% de los fallecidos y el 12% de los que sobreviven – Arritmias en el 17% de los hospitalizados, el 44% de los pacientes en UCI y el 7% de los pacientes que no se encuentran en la UCI
Neurológicas ³⁵⁻³⁸	<p>Microaccidentes isquémicos transitorios de repetición, delirium, convulsiones, encefalitis, neuroinvasión del trigémino, nervio vago y nervios periféricos; ageusia, anosmia, síndrome de Guillain-Barré. Hay 3 categorías clínicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Expresiones neurológicas de los síntomas de la enfermedad subyacente (dolor de cabeza, mareos, alteraciones del estado de conciencia, ataxia, manifestaciones epilépticas y accidente cerebrovascular) – Síntomas de origen neuroperiférico (hipogeusia, hiposmia y neuralgia) – Síntomas de daño del músculo esquelético, a menudo asociados con daño hepático y renal
Hepatopancreáticas ³⁹⁻⁴²	<ul style="list-style-type: none"> – Diarrea (20%) y elevación de enzimas pancreáticas – Elevación de transaminasas (principalmente, patrón citotóxico) – Enteritis abdominal, con neumatosis intestinal y colecistitis
Gastrointestinales ⁴³	Anorexia, diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal
Psiquiátricas ^{44,45}	Depresión, trastorno de ansiedad e ideas suicidas, alucinaciones orgánicas (visuales y auditivas), trastornos del comportamiento, delirios de persecución, desorientación espaciotemporal, trastorno hipomaniaco y psicosis

(Continúa)

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la covid-19 por sistemas (cont.)

Manifestaciones clínicas	
Dermatológicas ^{46,47}	<ul style="list-style-type: none"> – Áreas de eritema acral con vesículas y pústulas (seudosabañones, histología de vasculitis leucocitoclástica): el 19% tardías y el 59% tras desaparición de las manifestaciones clínicas; se relacionan con un cuadro menos grave. Se justifican por un exceso de interferón – Erupciones vesiculosas (9%), precoces (15% antes del inicio del cuadro) – Lesiones urticariformes (19%) – Exantema maculopapular (47%) – Livedo o necrosis (6%)
Oftalmológicas ⁴⁸	Ojo seco, visión borrosa, sensación de cuerpo extraño y congestión conjuntival
Otorrinolaringológicas ^{49,50}	<ul style="list-style-type: none"> – Otolgia por alteración de la articulación temporomandibular – Parálisis facial periférica, sobre todo en niños
Pediátricas ⁵⁰⁻⁵²	<ul style="list-style-type: none"> – Posibilidad en fases tardías de manifestaciones clínicas atípicas, del tipo síndrome de Kawasaki y/o <i>shock</i> estreptocócico/estafilocócico con pocas manifestaciones clínicas respiratorias, con predominio de componente hemodinámico – Dolor abdominal que mimetiza abdomen agudo por ileocolitis inflamatoria y cuadro cutáneo mucoso (exantema urticariforme, lesiones eritematosas en diana y eritema palmar) con PCR covid (+) y/o Ac (+).
Urológicas ⁵³	Síndrome miccional

Ac: anticuerpos; CID: coagulación intravascular diseminada; ICC: insuficiencia cardiaca congestiva; PCR: *polymerase chain reaction* (reacción en cadena de la polimerasa); SDRA: síndrome de dificultad respiratoria aguda; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Los pacientes de mayor riesgo son los mayores de 60 años, con enfermedad cardiovascular, HTA, diabetes mellitus, enfermedades pulmonares, cáncer, inmunodepresión y obesidad^{54,55}. La cuantificación del riesgo según los Centers for Disease Control (CDC)⁵⁶ se resume en las tablas 2 y 3.

SARS-COV-2 Y RIÑÓN

Se han descrito varias alteraciones renales asociadas a la infección por SARS-CoV-2:

- Fracaso renal agudo (FRA)^{57,58}: un metaanálisis de los distintos estudios observacionales publicados refleja que está presente en el 8,3% de los pacientes covid-19 ingresados y en el 19,9% de los pacientes críticos. Su existencia multiplica por 13 el riesgo de mortalidad. Como factores asociados a una mayor incidencia de FRA se describen la edad, diabetes, HTA y cifras basales de creatinina sérica. Es un factor independiente de mortalidad y de desarrollo de SDRA en la infección por SARS-CoV-2.
- Microhematuria y proteinuria aisladas⁵⁹⁻⁶¹: en pequeñas series se ha descrito proteinuria entre el 34 y el 63%, y microhematuria en el 26% de los pacientes.
- Daño tubular: necrosis tubular aguda, necrosis cortical, daño tubular proximal u obstrucción tubular por cilindros.
- Daño glomerular: glomerulonefritis isquémica o glomerulonefritis colapsante.
- Daño vascular: microangiopatía trombótica o endotelopatía.
- Alteraciones iónicas: en el contexto de deterioro renal agudo con tratamientos de reposición de la volemia, secunda-

rias a pérdidas digestivas (diarrea y vómitos) o hiponatremia por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética^{62,63}.

- Síndrome cardiorenal de tipo 1.

MECANISMOS DE DAÑO RENAL^{59,64-66}

- *Funcional*: derivado de la situación de prerrenalidad generada por la infección (astenia, anorexia, diarrea, vómitos o escasa ingesta) y por las alteraciones hemodinámicas (hipotensión arterial o *shock*) por la infección.
- *Síndrome de hiperinflamación*: la tormenta de citocinas con la IL-6 como protagonista inflama el riñón, aumenta la permeabilidad vascular, hace caer la volemia y puede inducir miocardiopatía (MCP), congestión de la vena renal, hipotensión arterial, hipoperfusión renal y caída del filtrado glomerular.
- *Toxicidad tubular directa*: se han encontrado proteínas de la nucleocápside en túbulos y partículas *virus-like* en podocitos y células del epitelio tubular, por lo que se hipotetiza que el virus penetra en el riñón por los podocitos, pasa al epitelio tubular del túbulo proximal (TP), degenera su borde en cepillo y se generaliza. Desencadena una infiltración linfocitaria que ahondaría en la posibilidad de necrosis tubular aguda. El virus penetra en el epitelio tubular por medio del conjunto receptor de la ECA2, que se expresa en el borde en cepillo del TP y, en menor medida, en podocitos y la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2), que se expresa en el túbulo distal (TD). Se ha objetivado, principalmente, daño en el TP con agregación peritubular de hematíes y trombos de fibrina

Tabla 2. Riesgo de hospitalización según comorbilidad

Afección	Riesgo de hospitalización (x)
Asma	1,5
HTA, IMC \geq 30, DM (cualquiera de ellas)	3,0
ERC	4,0
IMC \geq 40	4,5
Dos de las siguientes afecciones: asma, obesidad, DM, ERC, obesidad grave, coronariopatía, ACVA previo y EPOC	4,5

ACVA: accidente cerebrovascular; DM: diabetes mellitus; EPOC; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 3. Riesgo de hospitalización/mortalidad según edad

Edad (años)	Riesgo de hospitalización (x)	Riesgo de muerte (x)
0-4	4	9
5-17	9	16
18-29	Grupo control	
30-39	2	4
40-49	3	10
50-64	4	30
65-74	5	90
75-84	8	220
> 85	13	630

en el glomérulo que provocan colapso glomerular isquémico. La replicación viral en los podocitos justificaría la existencia de proteinuria.

- **Daño endotelial:** es directo por la respuesta inflamatoria secundaria al síndrome de hiperactivación macrofágica, la citopatía viral directa y la situación procoagulante. Pueden encontrarse depósitos de hemosiderina, cilindros pigmentados e inflamación, que inducen obstrucción tubular y microangiopatía trombótica.
- Se especula con que la sobreexpresión de Ang II induce una regulación a la baja de ECA2 con activación del receptor de Ang I y descenso de Ang 1-7: vasoconstricción y estado proinflamatorio y profibrótico, más acentuado en pacientes con patologías previas, como nefropatía diabética o enfermedad renal crónica y determinada por la raza, ya que en europeos existe mayor expresión del receptor ECA2 que en asiáticos, lo que les otorgaría un mayor riesgo de fracaso renal.

PECULIARIDADES DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2 EN PACIENTES EN TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTORIO^{5,67-70}

Los pacientes con insuficiencia renal terminal padecen una inmunosupresión basal que determina un patrón clínico distinto al de la población general, con menor porcentaje de fiebre, tos, elevación de proteína C reactiva y astenia, y cifras similares de leucopenia y linfopenia en la primera ola de marzo de 2020. En el estudio de Albalade et al. sobre 90 pacientes en hemodiálisis (HD), del 41,1% que padecieron la enfermedad, el 45,9% fueron diagnosticados por síntomas detectados en el triaje o durante la sesión y el 40,5%, en un cribado posterior. El registro de la Sociedad Española de Nefrología ha recogido hasta el 6 de septiembre de 2020 1.848 casos de covid-19 en pacientes con tratamiento renal sustitutivo, representados por el 64,5% de pacientes en HD, el 32% de trasplantados renales (TR) y el 3,2%

en diálisis peritoneal (DP). La mortalidad global fue del 27,3% en HD, el 1,7% en TR y el 1,8% en DP, con una media de edad de 68 ± 15 años, dos terceras partes de varones y el 26% de DM en la primera ola. El 79% requirieron ingreso hospitalario, el 8,7%, en UCI y, de estos, el 75%, ventilación mecánica. Clínicamente desarrollaron fiebre el 71%; dos terceras partes, síntomas de infección de vías respiratorias altas, y el 42%, disnea. Una cuarta parte tenían síntomas digestivos. El 76% presentó linfopenia, el 69% desarrollaron neumonía y el 15% fueron asintomáticos. En la serie de Goicoechea de 36 pacientes, el mayor tiempo en HD, el aumento de la lactato-deshidrogenasa (LDH) y el grado mayor de linfopenia eran factores de mal pronóstico. En la segunda ola, que se inició en agosto de 2020, la media de edad fue de 58 ± 10 años y los pacientes desarrollaron menor porcentaje de neumonía (47%) y linfopenia (55%).

Se han descrito casos de reinfección tanto en la población general⁷¹ como en unidades de diálisis⁷².

Dado el elevado porcentaje de pacientes asintomáticos, se exige un comportamiento preventivo con detección precoz, medidas de aislamiento de los pacientes en las unidades de hemodiálisis y realización generalizada de pruebas de detección mediante PCR⁷³.

Hay poca información sobre si los pacientes en tratamiento renal sustitutivo tienen una respuesta serológica ante la infección similar a la de la población general. La evidencia actual sugiere que la respuesta es subóptima. En un estudio prospectivo en más de 800 pacientes en hemodiálisis de Madrid se demostró una elevada prevalencia de infección por SARS-CoV-2 (el 22,3% de los pacientes y el 51,3%, asintomáticos), mayor mortalidad que en la población general (30,9%) y una respuesta inmunitaria insuficiente. Así, de los que presentaron covid-19 sintomática, solo el 75,8% desarrollaron anticuerpos. De estos, el 15,4% perdieron los anticuerpos a las 4 semanas. De los que presentaron infección asintomática detectada por serología, el 72,1% habían negativizado los anticuerpos a las 4 semanas. Estos datos sugieren una respuesta inmunológica inadecuada y plantea muchos interrogantes sobre la eficacia de la vacunación en la población en hemodiálisis⁷⁴.

DIAGNÓSTICO⁷⁵⁻⁷⁹

Se establece mediante la detección de proteínas de antígenos virales, sobre todo de la nucleocápside (NC) y de la proteína S, y la medición de anticuerpos específicos. La mayoría de los pacientes seroconvierten entre el día 7 y el día 11, de inmunoglobulina M (IgM) a partir del 8.º día y de IgG a partir del 11.º día, aunque otros estudios hablan de una seroconversión precoz de IgG. La confirmación se realiza mediante detección de secuencias únicas de ARN viral con la amplificación de material genético por rRT-PCR (*real time reverse transcription polymerase chain reaction*), que ofrece una sensibilidad en torno al 80%. La muestra se toma en exudado nasofaríngeo o en esputo profundo, lo que justifica el 20% de falsos negativos si la muestra está deficientemente tomada o el paciente se encuentra en una fase de la enfermedad en que su carga viral eliminada es baja. Las pruebas rápidas son capaces de detectar concentraciones

virales de 0,005 ng/ml con una sensibilidad entre el 80 y el 92%, y una especificidad del 100%, mediante técnicas de enzimo-inmunoanálisis de adsorción (ELISA) que detectan proteínas del NC y S.

TRATAMIENTO

Existe una gran profusión de ensayos clínicos con más de 390 fármacos y más de 190 estudios para desarrollar vacunas. Los fármacos más utilizados hasta la fecha se recogen en la tabla 4. El estado actual de los estudios realizados con estos y otros fármacos puede consultarse en varias páginas web (tabla 5). El conocimiento y las recomendaciones cambian con gran rapidez; lo que está aceptado hoy día puede estar contraindicado unas semanas después. Los National Institutes of Health estadounidenses concluyeron en sus guías a mitad de abril de 2020⁸⁰ que no hay datos suficientes para recomendar ninguna terapia antiviral, inmunomoduladora, con plasma hiperinmune de convalecientes ni inmunoglobulinas hiperinmunes o agentes antimicrobianos de amplio espectro en pacientes graves. Posteriormente se ha demostrado la utilidad de los corticoides en la población ingresada.

En lo que hay consenso es en el hecho de que el tratamiento varía según la fase de la enfermedad (v. fig. 3). En la primera fase es de sostén y sintomático. En la fase 2 pueden requerir ingreso hospitalario y oxigenoterapia. A partir de esta fase están indicados los tratamientos antiinflamatorios (corticoides, inhibidores de interleucinas 1 y 6: anakinra y tocilizumab, inhibidores JAK, etc.). En la fase 3, el tratamiento es de sostén respiratorio, pues la gran mayoría de los pacientes se encuentran en una unidad de cuidados intensivos, con ventilación mecánica, fármacos vasoactivos, soporte renal sustitutorio y soporte nutricional, de precisarlo. El tratamiento antiinflamatorio será menos eficaz cuanto más avanzado esté el cuadro.

Los pacientes deben ser tratados mediante anticoagulación para evitar el desencadenamiento de eventos isquémicos a distancia. Si se pormenorizan los distintos agentes utilizados hasta este momento por su mecanismo de acción se diferenciará entre:

- Fármacos que impiden al virus entrar en la célula o ensamblarse para salir de ella: cloroquina e hidroxicloroquina, azitromicina, remdesivir, lopinavir/ritonavir e ivermectina.
- Fármacos que actúan sobre la respuesta inflamatoria autoinmune: con acción sobre múltiples escalones (corticoides, colchicina, plasmaféresis o plasma hiperinmune), inhibidores de la interleucina 6 (tocilizumab, sarilumab o siltuximab), inhibidores de la interleucina 1 (anakinra, baricitinib o canakinumab), anti-JAK-2 (ruxolitinib), inhibidores de la calcineurina (ciclosporina A) o inhibidores m-TOR (sirolimús).
- Otros fármacos con diversos mecanismos (tenofovir, maraviroc o laminar).
- Fármacos que impiden que el mecanismo trombótico se desarrolle (heparina de bajo peso o dipiridamol).

A 15 de septiembre de 2020 se han dejado de utilizar, por ineficaces, la hidroxicloroquina y la cloroquina, la azitromicina, el lopinavir/ritonavir y, recientemente, el sarilumab. A continua-

ción, se comentan los más representativos y aceptados para su uso en la actualidad, bien como tratamiento estandarizado, bien como ensayo clínico.

TRATAMIENTOS APROBADOS

Remdesivir

Es un antivírico, análogo del nucleótido del trifosfato de adenosina, que interfiere en la polimerización del ARN viral. Su uso está aprobado a dosis de 200 mg i.v. el primer día, seguido de 100 mg/día durante 10 días principalmente en pacientes en las fases 1, 2A y 2B con neumonía e hipoxemia sin necesidad de ventilación mecánica invasiva (VMI) ni oxigenación por membrana extracorporal (ECMO). Está contraindicado en pacientes con filtrado glomerular por debajo de 30 ml/min porque su excipiente (ciclodextrina) es nefrotóxico, en hepatopatía grave, *shock* o fracaso multiorgánico (FMO). Uno de los primeros estudios que avalan su eficacia es el de Grein, sobre 61 pacientes, financiado por Gilead Sciences⁸¹. Siguió durante 18 días a 53 pacientes, de los cuales inicialmente 30 se encontraban con VMI y 4, con ECMO. El 68% mejoraron en su necesidad de soporte respiratorio. El 57% pudieron extubarse. El 47% fueron dados de alta y el 13% fallecieron. La mortalidad parcial por grupos fue: 18% con VMI y 5% sin VMI. Concluyeron que mejoraron el 68% de los pacientes graves.

Wang⁸² realizó su estudio en pacientes mayores de 18 años con neumonía radiológica y hospitalización inferior a 12 días que mantenían una saturación basal de oxígeno (SatO₂) menor o igual al 94% y una relación entre presión arterial de oxígeno y fracción inspiratoria de oxígeno (PaO₂/FiO₂) menor o igual a 300 mmHg. Los distribuyó de manera aleatoria 2:1 a remdesivir frente a placebo y permitió el uso concomitante de lopinavir/ritonavir, interferón y corticoides. Sus conclusiones fueron que remdesivir no disminuyó el tiempo global necesario para conseguir la mejoría clínica (cociente de riesgos 1,23 [IC del 95%: 0,87-1,75]), salvo en aquellos con menos de 10 días de síntomas, aunque no consiguió significación estadística (cociente de riesgos: 1,52 [0,95-2,43]). La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó un informe negativo sobre este estudio, que retiró a las 4 horas de su publicación, y paralelamente se publicó una noticia en el National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) estadounidense⁸³ en que se afirmaba que acortaba el tiempo de evolución de 15 a 11 días con un descenso de mortalidad del 11,6 al 8%. Beigel⁸⁴ publicaba después estos resultados sobre 1.066 pacientes. Spinner⁸⁵, sobre una serie de 584 pacientes con covid moderada, no encontró diferencias entre un tratamiento de 5 días y uno de 10 respecto al estándar.

Corticoides

Actúan inhibiendo la transcripción genética de genes que codifican citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas reguladoras de la síntesis de mediadores. Además, modulan la respuesta inmunitaria celular al actuar sobre eosinófilos y células dendríticas, y regulan la permeabilidad del endotelio.

En la covid-19⁸⁶ desempeñarían un papel en pacientes con enfermedad pulmonar previa, con broncoespasmo asociado y con neumonía radiológica y necesidad de VMI u oxigenoterapia a partir de la fase 2A. Múltiples estudios avalaban su utilidad⁸⁷. En la rama del estudio Recovery⁸⁸, que comparó a 4.321 pacientes que recibieron tratamiento estándar frente a 2.104 que recibieron dexametasona a dosis de 6 mg al día por vía oral o intravenosa durante 10 días, se redujo la tasa de mortalidad a los 28 días en una tercera parte para los que precisaban ventilación y en una quinta parte para los que precisaban oxigenoterapia; no mostró mejoría en los que no necesitaban soporte respiratorio. Las dosis aceptadas son variables: metilprednisolona, 0,5 mg/kg/12 h (40-60 mg/12 h) intravenosas durante 3 días o bolos de 125 mg/24 h durante 3 días, o dexametasona, 6 mg/24 h intravenosa durante 10 días.

Tocilizumab⁸⁹

Es un inhibidor del receptor soluble de la IL-6. Fue útil en fases de hiperrespuesta inflamatoria. Su primer uso se remonta a febrero del 2020 en Wuhan⁹⁰, cuando se administró a 20 pacientes. La fiebre desapareció en 24 horas en todos. Disminuyeron el 75% las necesidades de oxígeno y se consiguió el 90,5% de mejoría radiológica en la tomografía computarizada. La linfopenia mejoró el 52,6% al 5.º día y la PCR descendió el 84,2%, por lo que pudieron ser dados de alta todos al 15.º día. Sciascia⁹¹ lo utilizó en 63 pacientes graves con perfil hiperinflamado. La fiebre cedió en 24 horas y se consiguió una mortalidad a los 14 días del 11% con mejoría del pronóstico (*hazard ratio* [HR]: 2,2). Campins⁹² lo administró junto con corticoides y comprobó una mortalidad del 9,1, el 16 y el 25% si estos se administraron antes, a la vez o después del tocilizumab, lo que demostraba un efecto multiplicador del efecto con su combinación en este orden. Estaría indicado en neumonía grave con insuficiencia respiratoria de rápida evolución que requiera VMNI o VMI y en FMO, y contraindicado en hepatopatías graves.

Anakinra^{93,94}

Es un inhibidor del receptor de la IL-1. Hay abundantes artículos de casos aislados o series cortas. Monteagudo⁹⁵ lo administra en otro contexto y a una dosis muy elevada (2.400 mg/día) a 5 pacientes con síndrome de activación macrófaga y consigue un rápido descenso de parámetros inflamatorios a costa del 60% de fracaso renal agudo del que objetiva, mediante 2 biopsias renales, una necrosis tubular aguda y una glomerulonefritis focal y segmentaria. Cavalli⁹⁶ lo administra a 29 pacientes entre el 17 y el 27 de marzo de 2020 y compara dosis bajas (5 mg/kg/día) con dosis altas (100 mg/día) durante 21 días y comprueba el 72% de mejoría con dosis altas. Huet⁹⁷ realiza un estudio retrospectivo de 44 pacientes y prospectivo en 52 con neumonía bilateral, necesidad de oxígeno a alto débito y/o rápido agravamiento respiratorio en que compara anakinra a dosis de 100 mg/12 h/3 días seguido de 100 mg/día/7 días subcutánea y objetiva un descenso en la necesidad de VMI o muerte del 25 frente al 73% (HR: 0,22 [IC del 95%: 0,11-0,41]; p <0,0001). Se puede considerar una alternativa a tocilizumab en pacientes con neumonía, elevados requerimientos de oxígeno y elevados

reactantes de fase aguda, en los cuales este esté contraindicado por ser pacientes de mayor edad, susceptibilidad a infecciones y hepatopatía. La dosis aprobada es de 200 mg/12 h/3 días seguido de 100 mg/12 h/5 días más. En pacientes con filtrado glomerular menor de 30 ml/min o en hemodiálisis se indica disminuir dosis a 100 mg/24 h/2 días seguido de 100 mg/48 horas/3 días más.

Plasma hiperinmune⁹⁸

Se cree que los anticuerpos de un paciente infectado pueden ayudar a aclarar el virus de las células de pacientes enfermos. Hung⁹⁹ realizó un estudio observacional prospectivo en 93 pacientes con gripe A (*influenza* H1N1) críticos. Trató a 20 con un descenso de mortalidad del 20-54,8% ($p = 0,01$). Mair-Jenkins¹⁰⁰ realizó un metaanálisis *post hoc* de 8 estudios observacionales con 714 pacientes de SARS o influenza grave y comprobó el descenso de la mortalidad (*odds ratio*: 0,25 [IC del 95%: 0,14-0,45]; I² = 0%). Perotti¹⁰¹, en 63 pacientes con una media de edad de 63 años, el 61% varones, 30 en tratamiento con presión positiva continua (CPAP) y 7 intubados, describe una mortalidad del 6,5% en 7 días (mortalidad esperada: 13,9%). Hay aumento de PaO₂/FiO₂ de 112 unidades y descenso del 23% de la gravedad radiológica y de la PCR, ferritina y LDH en el 60, el 36 y el 20%. El destete de CPAP se obtuvo en 26/30 pacientes y se extubaron 3/7. Se produjeron cinco eventos adversos graves en 4 pacientes (2 probables y 2 posibles relacionados con el tratamiento).

Hay otras series que redundan en su eficacia¹⁰²⁻¹⁰⁶. Sin embargo, tanto un reciente metaanálisis de la Cochrane¹⁰⁷ como el estudio realizado en Países Bajos (ConCOVID)¹⁰⁸ y el estudio placid¹⁰⁹ no encuentran mejora ni en mortalidad ni en evolución clínica.

FÁRMACOS NO APROBADOS MÁS QUE EN ENSAYOS CLÍNICOS

Ivermectina

Se trata de un antihelmíntico que actuaría en la fase 1 al inhibir la replicación *in vitro* de virus ARN y ADN al anular la interacción virus/huésped, inhibiendo las proteínas integrasas e importinas α/β_1 , el heterodímero responsable de la importación de integrasas y la proteína ORF6, que inhibe el factor de transcripción viral STAT 1 al secuestrar la importina en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi¹¹⁰. Se comprobó su eficacia en ratones¹¹¹. Es barato y ampliamente usado desde hace 30 años en sarna, pediculosis, filariasis e infecciones por *Strongyloides stercoralis* y *Wuchereria bancrofti*. Patel¹¹², en un estudio multicéntrico observacional prospectivo de casos y controles 1:1 en 169 hospitales de 3 continentes con 1.408 pacientes que recibieron dosis de 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ frente a tratamiento convencional, describió una mortalidad global del 1,4 frente al 8,5% (HR: 0,20; IC del 95%: 0,11-0,37; $p < 0,0001$). Entre quienes requirieron VMI, la mortalidad fue del 7,3 frente al 21,3%. Son necesarios estudios que avalen estos resultados, que pueden calificarse como prometedores.

Colchicina

Actúa en los leucocitos inhibiendo la producción de quimiocinas implicadas en el reclutamiento leucocitario y la producción neutrofílica de superóxido, con lo que podrían inmunomodular a los leucocitos a nivel pulmonar¹¹³. En otros contextos, como el síndrome coronario agudo, ha demostrado reducir los niveles de IL-6 en las primeras 24 horas tras su administración. En la actualidad, el estudio Colcorona se encuentra en marcha¹¹⁴. Incluye a pacientes con neumonía y necesidad de soporte respiratorio, no VMI ni ECMO, ni FMO, y excluye a pacientes con filtrado glomerular < 30 ml/min. Utiliza dosis de 1 mg/día el primer día seguido de 0,5 mg/día/4 días más.

Siltuximab

Es un inhibidor de la IL-6. Aún hay escasa evidencia¹¹⁵. En España, se encuentra en marcha el estudio EudraCT 2020-001413-20, actualmente sin resultados.

Canakinumab¹¹⁶

Es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado contra la interleucina 1 β . Está indicado en pacientes en fase 2A y 2B con neumonía y requerimientos elevados de oxígeno sin necesidad de VMI ni ECMO. Se ha comunicado disminución de la miocardiopatía asociada a covid en casos aislados. Se usa dentro de ensayos clínicos.

Ruxolitinib¹¹⁷

Es otro inhibidor de las cinasas asociadas a Janus con sus mismas indicaciones. Hay un estudio en marcha: EudraCT 2020-001405-23.

Ciclosporina A¹¹⁸

Es un inhibidor de la calcineurina que impide la replicación viral mediante el bloqueo de la interacción de la proteína vírica N y la ciclofilina A y B, imprescindible para la encapsulación del genoma, e inhibe la liberación de citocinas. Su utilización se justificaría por la intención de prevenir el estrés celular y el daño mitocondrial que desencadenaría una respuesta hipóxica y la respuesta inmunitaria exacerbada.

Sirolimús¹¹⁹

Posee un efecto antivírico en fases precoces de la infección. El virus activa la vía PI3K-Akt-mTOR para aumentar su replicación. Al inhibir la vía m-TOR al unirse a la proteína del citosol FKP12, disminuye la liberación de citocinas a través del factor NF κ B e impide que el ciclo celular progrese y disminuye la proliferación de neutrófilos, células dendríticas, linfocitos T, B y NK.

Plasmaféresis con lecitina^{120,121}

Se trata de hemoperfusión con filtros selectivos para citocinas y plasmaféresis de alta afinidad por lecitina. La sangre atraviesa

Tabla 4. Fármacos más utilizados en el tratamiento de la covid-19

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Fase	Indicaciones	Efectos indeseables	Contraindicaciones
Corticoides	Inhiben la transcripción genética de genes que codifican citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas reguladoras de la síntesis de mediadores. Además, modulan la respuesta inmunitaria celular al actuar sobre eosinófilos y células dendríticas, y regulan la permeabilidad del endotelio	Dexametasona, 6 mg/día/10 días i.v. o metilprednisolona, 125 mg/día/3 días i.v.	De la fase 2A en adelante	Neumonía con hipoxemia, broncoespasmo, EPOC previa	Vulnerabilidad frente a infecciones, síndrome de Cushing, trastornos menstruales, retraso del crecimiento, hiperglucemia, hiperlipidemia, hipernatremia, hipopotasemia, hipocalcemia, alcalosis metabólica, miopatía, osteoporosis, osteonecrosis isquémica, cataratas, glaucoma, HTA, insuficiencia cardiaca, úlcera péptica, pancreatitis aguda, hemorragia digestiva, hipertensión intracraneal benigna, convulsiones, psicosis, acné, hirsutismo, fragilidad capilar, estrías, mala cicatrización	Ninguna absoluta
Remdesivir	Inhibidor de la ARN-polimerasa	200 mg/día/1 día i.v. seguido de 100 mg/día/4 días más	Cuanto más precoz, mejor; fases 1, 2A y 2B	Neumonía con hipoxemia que requiera O ₂ sin llegar a VMI	Hipotensión arterial con la perfusión, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, alteración hepática, cefalea, erupciones cutáneas, HS/anafilaxia	FG < 30 Child Pugh ≥ C, transaminasas más de 5 veces elevadas, shock séptico, FMO
Suero de convalecientes	Aporta inmunoglobulinas	Dosis única: < 70 kg: 300 ml; > 70 kg: 600 ml	Fase 1	Neumonía con hipoxemia que requiera O ₂ sin llegar a VMI	Descompensación cardiaca	Déficit de IgA Precaución si FG < 30

(Continúa)

Tabla 4. Fármacos más utilizados en el tratamiento de la covid-19 (cont.)

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Fase	Indicaciones	Efectos indeseables	Contraindicaciones
Tocilizumab	Anti-IL-6	< 75 kg: 400 mg i.v. > 75 kg: 600 mg. Si se precisa, puede repetirse una segunda dosis a las 12-24 horas	Fases 2B y 3	Neumonía con hipoxemia que requiera O ₂ sin llegar a VMI y PCR, IL-6 y ferritina elevadas	Alteración del perfil hepático, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia, HTA, cefalea, mareos, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, infecciones de las vías respiratorias, celulitis, conjuntivitis, herpes simple oral, herpes zóster, infecciones orgánicas graves (como neumonía bacteriana), diverticulitis aguda, perforaciones intestinales, reactivación de infección tuberculosa latente y de infección por el VHB	Precaución en mayores de 80 años, elevación de transaminasas \geq 5 veces, neutropenia, plaquetopenia, sepsis o infección grave activa, diverticulitis aguda complicada o perforación intestinal, alergia al tocilizumab o a sus excipientes
Anakinra	Anti-IL-1	200 mg/12 h/3 días seguidos de 100 mg/12 h/ 5 días más s.c.	Fases 2B y 3	Neumonía con hipoxemia que requiera O ₂ sin llegar a VMI y PCR, IL-6 y ferritina elevadas	Reacción inflamatoria local, cefalea, leucopenia, neutropenia, plaquetopenia, hipercolesterolemia, infecciones orgánicas leves (rinitis y faringitis) y graves (neumonía bacteriana), cuadro seudogripal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, reactivación de la TBC latente, reactivación del VHB, ¿aumento del riesgo de linfomas?	Child Pugh \geq C, transaminasas > 5 veces, shock séptico, FMO. Si FG < 30, ajustar dosis: 100 mg/24 h/2 días, seguido de 100 mg/48 h/3 días más

Fármaco	Mecanismo de acción	Dosis	Fase	Indicaciones	Efectos indeseables	Contraindicaciones
Baricitinib	Inhibidor de JAK-STAT. Inhibidor de la endocitosis vírica	2 mg/día/7 días v.o.			<p>Muy frecuentes: sinusitis, epiglotitis, laringitis, nasofaringitis, dolor orofaríngeo, rinitis, faringoamigdalitis</p> <p>Frecuentes: herpes zóster, herpes simple, gastroenteritis, infecciones urinarias y neumonía</p> <p>Otros: náuseas, 4,4%; elevación de lípidos; elevación de enzimas hepáticas, < 1%; aumento de CPK, 1,5%; neutropenia < 1.000: 0,3%; trombocitosis, 2%; tromboembolia venosa: de > 1/1.000 a < 1/100.</p> <p>Se contraindica el tratamiento en pacientes con enfermedad tromboembólica previa</p>	<p>Alergia al principio activo o excipientes (lecitina de soja o cacahuete).</p> <p>FG < 30 ml/min.</p> <p>Infección activa intercurrente.</p> <p>TBC activa.</p> <p>Historia previa de enfermedad tromboembólica.</p> <p>Dimero D > 5.000.</p> <p>Hepatitis virales activas.</p> <p>Valores de AST/ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad.</p> <p>Neutrófilos < 1.000 células/mm³.</p> <p>Plaquetas < 50.000 células/mm³.</p> <p>Linfocitos < 200 células/mm³.</p> <p>Anemia con Hb < 8 g/dl.</p> <p>Neoplasias activas.</p> <p>Embarazo o lactancia.</p> <p>Tratamiento concomitante con inmunosupresores sintéticos como metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo, leflunomida o ciclosporina.</p> <p>Tratamiento previo al ingreso con corticoides orales por enfermedad diferente a covid-19 a una dosis de prednisona > 10 mg/día o equivalente.</p> <p>Tratamiento en los 6 meses previos con inmunoglobulinas intravenosas o anticuerpos monoclonales.</p> <p>Deterioro cognitivo grave.</p> <p>Distagia grave.</p> <p>Comorbilidad importante: índice de Charlson > 4.</p> <p>Deterioro funcional importante: índice de Barthel (IB) ≤ 40.</p>

AST/ALT: aspartato-aminotransferasa/alanina-aminotransferasa; CPK: creatina-fosfoquinasa; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FG: filtrado glomerular; FMO: fracaso multiorgánico; HS: hipersensibilidad; HTA: hipertensión arterial; IL: interleucina; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TBC: tuberculosis; VHB: virus de la hepatitis B; VMI: ventilación mecánica invasiva.

un filtro de plasma y este plasma, que contiene una alta carga viral, pasa a través de una matriz de lecitina con elevada afinidad por el virus que lo atrapa.

Dipiridamol¹²²

Es un antiagregante plaquetario que disminuye las trombosis asociadas a la hipercoagulabilidad. Liu describe en 31 pacientes con dosis de 150 mg/8 h/14 días descenso de dímero D ($p < 0,05$), aumento de linfocitos y plaquetas, y mejoría clínica en comparación con los controles. En particular, el 87,5% de los pacientes graves lograron la curación clínica y fueron dados de alta.

Tenofovir/emtricitabina¹²³

Las formas activas (trifosfato) de los análogos de los nucleótidos utilizados para prevenir la infección precontacto en el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) han demostrado *in vitro* actividad para inhibir la replicación viral.

Maraviroc¹²⁴

Es un inhibidor selectivo del CCR5, de las quimiocinas CCL3, CCL4 y CCL5 (o RANTES), utilizado en el VIH-1. Bloquea la quimiotaxis de macrófagos y células dendríticas en el pul-

món y evita el inicio de la fase hiperinmune y la progresión a SDRA grave. Por tanto, es importante administrarlo precozmente.

PCT299

Es un inhibidor de la dihidroorotato-deshidrogenasa (DHODH) que agota nucleótidos de pirimidina en células de rápida división y detiene el ciclo celular de la fase G1/S, lo que provoca la muerte celular al impedir la replicación viral de ARN. Está en marcha el ensayo clínico de fase II/III internacional PTC299-VIR-015-COV19.

Moléculas LAM

Son lípidos sintéticos. Modulan los lípidos de la membrana celular impidiendo la fusión e inhiben la furina, impidiendo la internalización. Está en marcha el ensayo clínico de fase IIb/III LAM-AC19: LAM-AC1-AC2.

ABX464

Se une al Cap Binding Complex (CBC), que regula el empalme y la exportación de ARNm desde el núcleo. Está en marcha el ensayo clínico de fase II/III internacional europeo MiR-AGE Study.

Tabla 5. Direcciones para obtener información actualizada

Guías, vacunas, tratamientos y ensayos clínicos

- <https://www.ashp.org/COVID-19>
- <https://covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>
- <https://www.covid-trials.org/>
- <https://www.msccbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos.htm>
- https://biorender.com/covid-vaccine-tracker?fbclid=IwAR3SkNIYDtMmN_9PS6Q_k4_1Bqr4LNYJOLJVHhZNUxAHSOoylYENs1K4Adqs
- <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/tratamientos-disponibles-para-el-manejo-de-la-infeccion-respiratoria-por-sars-cov-2/?lang=en>

Interacciones farmacológicas

- <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>
- <https://www.covid19-druginteractions.org>

Situación epidemiológica, estadísticas y recomendaciones

- Página de la OMS: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Página de los CDC: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
- Documentos divulgativos de la SEIMC: <https://seimc.org/documentos-cientificos/recomendaciones-institucionales>
- Sitio oficial de JAMA Network: <https://jamanetwork.com/journals/jama/pages/coronavirus-alert>
- Página de la Universidad de Washington: <https://www.uwmedicine.org/coronavirus>
- Página de la Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales: <https://www.simit.org/formazione/protocolli-covid-19>
- Registro de la S.E.N. para la covid-19: https://senefro.org/modules.php?name=noticias&d_op=view&idnew=1170

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; JAMA: *Journal of the American Medical Association*; OMS: Organización Mundial de la Salud; SEIMC: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; S.E.N.: Sociedad Española de Nefrología.

Clorpromacina¹²⁵

El ensayo con este fármaco se basa en la comprobación de que los antipsicóticos disminuyen la replicación viral de los coronavirus anteriores.

Celecoxib

Disminuye la replicación viral *in vitro*.

Umifenovir/arbido

Inhibe la interacción de la proteína S/ECA2 e impide la fusión del virus en la membrana celular. La dosis usada para influenza (200 mg/8 h v.o.) se está estudiando en covid (NCT04260594). Está aprobado en China y Rusia.

Mesilato de camostat

Está aprobado en Japón para pancreatitis y se ha observado que tiene actividad *in vitro* al inhibir la serina proteasa TMPRSS2.

Favipiravir

Es un profármaco de inhibición de la polimerasa, con perfil y efectos *in vitro* aceptables. Se cree que la dosis eficaz es muy elevada. Solo está disponible en Japón y recientemente en Rusia.

Baricitinib

Es un inhibidor selectivo y reversible de las cinasas asociadas a Janus (JAK), JAK1 y JAK2, enzimas iniciadoras de la transducción de la señalización de citocinas y factores de crecimiento iniciada por la IL-6. Además, podría reducir la endocitosis viral mediada por el receptor al inhibir la cinasa AAK1. No hay resultados definitivos. Varios ensayos en marcha¹²⁶⁻¹²⁸ se interrumpieron en agosto de 2020 por ausencia de eficacia.

Conflicto de intereses

Los Dres. Juan A. Martín Navarro y Roberto Alcázar Arroyo declaran que no tienen conflictos de interés.

Conceptos clave

1. La infección por SARS-CoV-2 provoca manifestaciones clínicas leves en el 81% de los casos, moderadas en el 14% y graves en el 5% de la población general.
2. Actualmente, no existe ningún tratamiento eficaz definitivo. Se acepta el uso de antivíricos (remdesivir) y plasma fresco hiperinmune en la fase 1, tratamiento antiinflamatorio a partir de la fase 2A (corticoides, inhibidores de las IL-1 y 6, inhibidores de JAK-STAT) y, en todas ellas, tratamiento anticoagulante para prevenir las trombosis multisistémicas que induce. Es imprescindible un soporte respiratorio adecuado.
3. Las manifestaciones clínicas respiratorias siguen la ley de la hipoxia silente. El paciente manifiesta síntomas escasos hasta su brusco empeoramiento.
4. En pacientes renales, tanto las manifestaciones clínicas como el porcentaje de gravedad varían. La tendencia es a la presentación de manifestaciones clínicas más larvadas que evolucionan en mayor porcentaje a fases tardías con mayor morbimortalidad.
5. En pacientes en hemodiálisis, el porcentaje inicial de asintomáticos es muy elevado, lo que exige protocolos de detección precoz mediante la realización de PCR masivas.
6. Hay casos descritos de infecciones activas en pacientes en diálisis que habían curado la enfermedad previamente, lo que se podría explicar por la inmunodepresión basal de la insuficiencia renal avanzada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Biorender. <https://biorender.com/covid-vaccine-tracker/>
2. Oberfeld B, Achanta A, Carpenter K, Chen P, Gillette NM, Langat P, et al. SnapShot: Covid-19. *Cell* 2020;181:954-954.e1.
3. Schroter RC. Social distancing for COVID-19: is a 2 meters far enough? *BMJ*. 2020;369:m2010.
4. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-COV2: the world should face the reality. *Environ Int*. 2020:105730.
5. Documentos técnicos para profesionales del Ministerio de Sanidad, Bienestar y Consumo. Gobierno de España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES). <https://>

- www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos.htm
6. Qin Ch, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71:762-8.
 7. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science.* 2020;369:718-24.
 8. Giamarellos-Bourboulis EJ, Netea MG, Rovina N, Akinosoglou K, Antoniadou A, Antonakos N, et al. Complex Immune Dysregulation in COVID-19 Patients with Severe Respiratory Failure. *Cell Host Microbe.* 2020;27:992-1000.e3.
 9. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:355-62.
 10. Liu Y, Huang F, Xu J, Yang P, Qin Y, Cao M, et al. Anti-hypertensive Angiotensin II receptor blockers associated to mitigation of disease severity in elderly COVID-19 patients. *MedRxiv.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.20.20039586>.
 11. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin- Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2431-40.
 12. Jarcho JA, Ingelfinger JR, Hamel MB, D'Agostino RB Sr, Harrington DP. Inhibitors of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2462-4.
 13. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:757-60.
 14. Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2441-8.
 15. Tedeschi S, Giannella M, Bartoletti M, Trapani F, Tadolini M, Borghi C, et al. Clinical Impact of Renin-angiotensin System Inhibitors on In-hospital Mortality of Patients with Hypertension Hospitalized for Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71:899-901.
 16. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39:405-7.
 17. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 2020;323:2329-30.
 18. Lin SH, Zhao YS, Zhou DX, Zhou FC, Xu F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome. *Genes Dis.* 2020;7:520-7.
 19. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020;213:54-56.e1.
 20. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology.* 2020;296:E186-E188.
 21. Léonard-Lorant I, Delabranche X, Séverac F, Helms J, Pautz C, Collange O, et al. Acute Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19 at CT Angiography and Relationship to d-Dimer Levels. *Radiology.* 2020;296:E189-E191.
 22. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al.; Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020;191:9-14.
 23. Harzallah I, Debliquis A, Drénou B. Frequency of lupus anticoagulant in Covid-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2778.
 24. Helms J, Severac F, Merdji H, Anglés-Cano E, Meziani F. Prothrombotic phenotype in COVID-19 severe patients. *Intensive Care Med.* 2020;46:1502-3.
 25. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020;46:1089-98.
 26. De Carranza M, Salazar DE, Troya J, Alcázar R, Peña C, Aragón E, et al. Aortic thrombus in patients with severe COVID-19: review of three cases. *J Thromb Thrombolysis.* 2021;51:237-42.
 27. Cattaneo M, Bertinato EM, Bircocchi S, Brizio C, Malavolta D, Manzoni M, et al. Pulmonary Embolism or Pulmonary Thrombosis in COVID-19? Is the Recommendation to Use High-Dose Heparin for Thromboprophylaxis Justified? *Thromb Haemost.* 2020;120:1230-2.
 28. Sieiro Santos C, Nogal Arias C, Moriano Morales C, Ballesteros Pomar M, Diez Alvarez E, Perez Sandoval T. Antiphospholipid antibodies in patient with acute lower member ischemia and pulmonary thromboembolism as a result of infection by SARS-CoV2. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2105-6.
 29. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro) Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res.* 2020;127:571-87.
 30. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients with Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2020; 158:1143-63.
 31. Arachchilage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1233-4.
 32. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation.* 2020;141:1930-6.
 33. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020;5:831-40.
 34. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:1265-70.
 35. Zhao H, Shen D, Zhou H, Liu J, Chen S. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol.* 2020;19:383-4.
 36. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, Ruiz L, Invernizzi P, Cuzzoni MG, et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382:2574-6.
 37. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020;382:e60.
 38. Sierra-Hidalgo F, Muñoz-Rivas N, Torres Rubio P, Chao K, Villanova Martínez M, Arranz García P, et al. Large artery ischemic stroke in severe COVID-19. *J Neurol.* 2020;267:3441-7.
 39. De-Madaria E, Siau K, Cáardenas-JAen K. Increased amylase and lipase in patients with COVID-19 pneumonia: don't blame the

- pancreas just yet. *Gastroenterol* 2020. PII: S0016-5085(20)30561-8. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.044>.
40. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5:428-30.
 41. Bhayana R, Som A, Li MD, Carey DE, Anderson MA, Blake MA, et al. Abdominal Imaging Findings in COVID-19: Preliminary Observations. *Radiology*. 2020;297:E201-E215.
 42. Phipps MM, Barraza LH, LaSota ED, Sobieszczyk ME, Pereira MR, Zheng EX, et al. Acute Liver Injury in COVID-19: Prevalence and Association with Clinical Outcomes in a Large US Cohort. *Hepatology*. 2020;72:807-17.
 43. Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY, Lung KC, Tso E, Liu R, et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples From a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2020;159:81-95.
 44. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:611-27.
 45. Pattni V, Phillips J, Saha R. Psychiatric and neuropsychiatric syndromes and COVID-19. *Lancet Psychiatry*. 2020;7:664.
 46. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D, Feoli F, Meiers I, Milone L, et al. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep*. 2020;6:489-92.
 47. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183:71-7.
 48. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138:575-8.
 49. Fidan V. New type of corona virus induced acute otitis media in adult. *Am J Otolaryngol*. 2020;41:102487.
 50. Saniasaya J. Hearing Loss in SARS-CoV-2: What Do We Know? *Ear Nose Throat J*. 100(2 suppl):152S-154S.
 51. Parri N, Lenge M, Buonsenso D; Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383:187-90.
 52. Jones VG, Mills M, Suarez D, Hogan CA, Yeh D, Segal JB, et al. COVID-19 and Kawasaki Disease: Novel Virus and Novel Case. *Hosp Pediatr*. 2020;10:537-40.
 53. Mumm JN, Osterman A, Ruzicka M, Stihl C, Vilsmaier T, Munker D, et al. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARS-CoV-2 Cause Viral Cystitis? *Eur Urol*. 2020;78:624-8.
 54. Ryan DH, Ravussin E, Heysfield S. COVID 19 and the Patient with Obesity - The Editors Speak Out. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:847.
 55. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al.; LICORN and the Lille COVID-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28:1195-9.
 56. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html>
 57. Hansrivijit P, Qian C, Boonpheng B, Thongprayoon C, Vallabhajosyula S, Cheungpasitporn W, et al. Incidence of acute kidney injury and its association with mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *J Investig Med*. 2020;68:1261-70.
 58. Fanelli V, Fiorentino M, Cantaluppi V, Gesualdo L, Stallone G, Ronco C, et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients. *Crit Care*. 2020;24:155.
 59. Diao B, Wang Ch, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H, et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.
 60. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.
 61. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney impairment is associated with in-hospital death of COVID-19 patients. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.18.20023242>.
 62. Carriazo S, Kanbay M, Ortiz A. Kidney disease and electrolytes in COVID-19: more than meets the eye. *Clin Kidney J*. 2020;13:274-80.
 63. De La Flor Merino JC, Mola Reyes L, Linares Gravalos T, Roel Conde A, Rodeles Del Pozo M. An unusual case of severe acute hyponatremia in patient with COVID-19 infection. *Nefrologia*. 2020;40:356-8.
 64. Battle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al.; COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:1380-3.
 65. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:308-10.
 66. Su H, Yang M, Wan C, Yi LX, Tang F, Zhu HY, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int*. 2020 Jul;98:219-27.
 67. Ma Y, Diao B, Lu X, Zu J, Liang W, Liu L, et al. COVID-19 in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, Chin. *MedRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>.
 68. Albalade M, Arribas P, Torres E, Cintra M, Alcázar R, Puerta M, et al.; Grupo de Enfermería HUIL. High prevalence of asymptomatic COVID-19 in haemodialysis: learning day by day in the first month of the COVID-19 pandemic. *Nefrologia*. 2020;40:279-86.
 69. Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, Muñoz de Morales A, Rojas ÁG, Bascuñana A, et al. COVID-19: clinical course and outcomes of 36 hemodialysis patients in Spain. *Kidney Int*. 2020 Jul;98(1):27-34. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.031. Epub 2020 May 11. PMID: 32437770; PMCID: PMC7211728.
 70. Sánchez-Alvarez JE, Pérez Fontán M, Jiménez Martín C, Blasco Pelicano M, Cabezas Reina CJ, Sevillano Prieto AM, et al. SARS-CoV-2 infection in patients on renal replacement therapy. Report of the COVID-19 Registry of the Spanish Society of Nephrology (SEN). *Nefrologia*. 2020;40:272-8.
 71. Ye G, Pan Z, Pan Y, Deng Q, Chen L, Li J, Li Y, Wang X. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J Infect*. 2020;80:e14-e17.

72. Alfano G, Perrone R, Fontana F, Mori G, Lucchi L, Guaraldi G, et al.; Modena Covid-19 Working Group (MoCo19). Long-term effects of COVID-19 in a patient on maintenance dialysis. *Hemodial Int.* 2020;24:E50-E54.
73. De Sequera Ortiz P, Quiroga B, de Arriba de la Fuente G, Macía Heras M, Salgueira Lazo M, Del Pino Y, et al.; en representación de la Sociedad Española de Nefrología. Protocol against coronavirus diseases in patients on renal replacement therapy: Dialysis and kidney transplant. *Nefrología.* 2020;40:253-7.
74. Alcázar-Arroyo R, Portolés J, López-Sánchez P, Zalamea F, Furaz K, Méndez Á, et al. Rapid Decline of Anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients on hemodialysis. The COVID-FRIAT study. *Clin Kidney J.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab048>.
75. Patel R, Babady E, Theel ES, Storch GA, Pinsky BA, St. George K, et al. Report from the American Society for Microbiology COVID-19 International Summit, 23 March 2020: Value of Diagnostic Testing for SARS-CoV-2/COVID-19. *mBio.* 2020;11(2):e00722-20. doi: <https://doi.org/10.1128/mBio.00722-20>.
76. Tang YW, Schmitz JE, Persing DH, Stratton CW. Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges. *J Clin Microbiol.* 2020;58:e00512-20.
77. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S, et al. Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol.* 2020;92:1518-24.
78. To KK, Tsang OT, Leung WS, Tam AR, Wu TC, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20:565-74.
79. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020;71:2027-34.
80. GUÍAS NIH (National Institutes of Health, EE. UU.). <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/antiviral-therapy/>
81. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna A, et al. Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:2327-36.
82. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet.* 2020;395:1569-78.
83. NIH Clinical Trial Shows Remdesivir Accelerates Recovery from Advanced COVID-19. <https://www.niaid.nih.gov/news-events/nih-clinical-trial-shows-remdesivir-accelerates-recovery-advanced-covid-19>
84. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kallil AC, et al.; ACTT-1 Study Group Members. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020; 383:994.
85. Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, et al.; GS-US-540-5774 Investigators. Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients with Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324:1048-57.
86. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033-4.
87. Fernández-Cruz A, Ruiz-Antorán B, Muñoz-Gómez A, Sancho-López A, Mills- Sánchez P, Centeno-Soto GA, et al. A Retrospective Controlled Cohort Study of the Impact of Glucocorticoid Treatment in SARS-CoV-2 Infection Mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:e01168-20.
88. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Maffham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704.
89. Madenidou AV, Bukhari M. Real-life experience of tocilizumab use in COVID-19 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59:2163-6.
90. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117:10970-5.
91. Sciascia S, Aprà F, Baffa A, Baldovino S, Boaro D, Boero R, et al. Pilot prospective open, single-arm multicentre study on off-label use of tocilizumab in patients with severe COVID-19. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:529-32.
92. Campins L, Boixeda R, Perez-Cordon L, Aranega R, Lopera C, Force L. Early tocilizumab treatment could improve survival among COVID-19 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:578.
93. Figuero-Pérez L, Olivares-Hernández A, Escala-Cornejo RA, Terán-Brage E, López-Gutiérrez Á, Cruz-Hernández JJ. Anakinra as a potential alternative in the treatment of severe acute respiratory infection associated with SARS-CoV-2 refractory to tocilizumab. *Reumatol Clin.* 2020 Jun 17:S1699-258X(20)30142-X. doi: 10.1016/j.reuma.2020.06.003.
94. Muñoz-Jiménez A, Rubio-Romero E, Marengo de la Fuente JL. Proposal for the use of anakinra in acute respiratory distress secondary to COVID-19. *Reumatol Clin.* 2020 Apr 27:S1699-258X(20)30086-3. doi: 10.1016/j.reuma.2020.04.009.
95. Monteagudo LA, Boothby A, Gertner E. Continuous Intravenous Anakinra Infusion to Calm the Cytokine Storm in Macrophage Activation Syndrome. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2: 276-82.
96. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Cagnetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e325-e331.
97. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:e393-e400.
98. Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski LA. A Randomized Trial of Convalescent Plasma for COVID-19-Potentially Hopeful Signals. *JAMA.* 2020;324:455-7.
99. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Chan K, Yan WW, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52:447-56.
100. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al.; Convalescent Plasma Study Group. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.* 2015;211:80-90.
101. Perotti C, Baldanti F, Bruno R, Del Fante C, Seminari E, Casari S, et al. Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune, plasma. A proof of concept single arm multicenter interventional trial. *Haematologica.* 2020;105:2834-40.

102. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 2020;323:1582-9.
103. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, Li GM, Ma SH, Zhang GF, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients with Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2020;222:38-43.
104. Cao W, Liu X, Bai T, Fan H, Hong K, Song H, et al. High-Dose Intravenous Immunoglobulin as a Therapeutic Option for Deteriorating Patients with Coronavirus Disease 2019. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7:ofaa102.
105. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;324:460-70.
106. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, Mills JR, Johnson PW, Theel ES, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with covid-19: initial three-month experience. *MedRxiv*. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.12.20169359v1.full.pdf>.
107. Piechotta V, Chai KL, Valk SJ, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;7:CD013600.
108. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvan Kessel C, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *MedRxiv* 2020;2020.07.01.20139857.
109. Agarwal A, Mukherjee A, Kumaar G, Chateerjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, and PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). *MedRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.03.20187252>.
110. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. *Antiviral Res*. 2020;178:104787.
111. Zhang X, Song Y, Ci X, An N, Ju Y, Li H, et al. Ivermectin inhibits LPS-induced production of inflammatory cytokines and improves LPS-induced survival in mice. *Inflamm Res*. 2008;57:524-9.
112. Patel A, Desai S. Ivermectin in COVID-19 Related critical illness. *SSRN*. 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3570270>.
113. Tsai TL, Wei JC, Wu YT, Ku YH, Lu KL, Wang YH, et al. The Association Between Usage of Colchicine and Pneumonia: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Front Pharmacol*. 2019; 10:908.
114. Tardif et al. del Montreal Heart Institute Colchicine Coronavirus SARS-CoV2 Trial (COLCORONA) (COVID-19). 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04322682>. Rama española: Estudio Col.Vid: EudraCT: 2020-001841-38.
115. Palanques-Pastor T, López-Briz E, Poveda Andrés JL. Involvement of interleukin 6 in SARS-CoV-2 infection: siltuximab as a therapeutic option against COVID-19. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27:297-8.
116. Heng CC, Sahoo D, Dugar S, Prada RA, Wang TKM, Abou Hassan OK, et al. Canakinumab to reduce deterioration of cardiac and respiratory function in SARS-CoV-2 associated myocardial injury with heightened inflammation (canakinumab in Covid-19 cardiac injury: The three C study). *Clin Cardiol*. 2020;43:1055-63.
117. Neubauer A, Wiesmann T, Vogelmeier CF, Mack E, Skevaki C, Gaik C, et al. Ruxolitinib for the treatment of SARS-CoV-2 induced acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Leukemia*. 2020; 34:2276-8.
118. Sanchez-Pernaute O, Romero-Bueno FI, Selva-O'Callaghan A. Why Choose Cyclosporin A as First-line Therapy in COVID-19 Pneumonia. *Reumatol Clin*. 2020 Apr 16:S1699-258X(20)30044-9. doi: 10.1016/j.reuma.2020.03.001. Epub ahead of print. PMID: 32354685; PMCID: PMC7160056.
119. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Sirotti S, Marotto D, Ardizzone S, Rizzardi G, et al. COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38:337-42.
120. Ronco C, Bagshaw SM, Bellomo R, Clark WR, Husain-Syed F, Kellum JA, et al. Extracorporeal Blood Purification and Organ Support in the Critically Ill Patient during COVID-19 Pandemic: Expert Review and Recommendation. *Blood Purif*. 2021;50:17-27.
121. Koch B, Schult-Dietrich P, Büttner S, Dilmaghani B, Lohmann D, Baer PC, et al. Lectin Affinity Plasmapheresis for Middle East Respiratory Syndrome-Coronavirus and Marburg Virus Glycoprotein Elimination. *Blood Purif*. 2018;46:126-33.
122. Liu X, Li Z, Liu S, Sun J, Chen Z, Jiang M, et al. Potential therapeutic effects of dipyridamole in the severely ill patients with COVID-19. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10:1205-15.
123. Chien M, Anderson TK, Jockusch S, Tao C, Kumar S, Li X, et al. Nucleotide Analogues as Inhibitors of SARS-CoV-2 Polymerase. *bioRxiv [Preprint]*. 2020 Mar 20:2020.03.18.997585. doi: 10.1101/2020.03.18.997585. Update in: *J Proteome Res*. 2020 Aug 5; PMID: 32511320; PMCID: PMC7239050.
124. Bicentric, phase 2, randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of maraviroc associated with standard treatment in hospitalized patients with pulmonary SARS-CoV-2 infection (COVID-19): <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-002011-21/ES>.
125. Repurposing of Chlorpromazine in Covid-19 Treatment (reCoVery): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04366739>.
126. Richardson PJ, Corbellino M, Stebbing J. Baricitinib for COVID-19: a suitable treatment? - Authors' reply. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20:1013-4.
127. Baricitinib in Symptomatic Patients Infected by COVID-19: An Open-label, Pilot Study. (BARICOVID): <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320277>.
128. Cantini F, Niccoli L, Matarrese D, Nicastrì E, Stobbione P, Goletti D. Baricitinib therapy in COVID-19: A pilot study on safety and clinical impact. *J Infect*. 2020;81:318-56.

Impacto asistencial de las guías KDIGO 2020 en enfermedades glomerulares

Ana Jarque López, Eduardo Gallego Mora-Esperanza, Manuel Macía Heras

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

NefroPlus 2020;12(2):20-26

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

RESUMEN

Las enfermedades glomerulares (GNF) constituyen un conjunto variado de entidades patológicas cuya incidencia en los últimos años ha aumentado debido tanto al mayor número de biopsias renales que se realizan como a la aplicación de técnicas más precisas y específicas para su análisis. Para su adecuado diagnóstico, es necesaria la combinación de un alto grado de sospecha por parte de los clínicos, una precisa y completa evaluación de la biopsia por parte de los patólogos y disponer de técnicas de laboratorio para detectar la presencia de marcadores inmunológicos para así establecer la estrategia de tratamiento más adecuada. Debemos destacar que, en un alto porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), se desconoce su causa y, en la mayoría de los registros de tratamiento renal sustitutivo, las GNF representan entre un 20 y un 25% de las causas de ERC. Sus etiologías incluyen enfermedades autoinmunes, infecciones, tumores o fármacos, y afectan a individuos de todas las edades, con un mayor impacto como causa de ERC en niños y adultos jóvenes. Sabemos que la progresión de la enfermedad renal no es uniforme en los diferentes tipos de GNF, por lo que un diagnóstico preciso permitirá aplicar el tratamiento adecuado y modificar drásticamente su evolución, mejorando con ello la supervivencia renal y la del paciente. Con el objetivo de facilitar el acceso a las evidencias disponibles sobre el diagnóstico y el tratamiento de estas entidades, en el año 2012 se publicaron las primeras guías KDIGO sobre GNF. Desde entonces, se han producido avances en el conocimiento de su patogenia, diagnóstico y tratamiento, por lo que, en el 2020, se procedió a su actualización. Como novedad, se han añadido *puntos prácticos* (presentados en forma de tablas, figuras o algoritmos). Con ellos se da soporte científico en áreas donde la falta de evidencias dificulta la aportación de recomendaciones más sólidas. Finalmente, todos los capítulos incorporan propuestas y líneas de investigación para promover el conocimiento de las GNF. La revisión que hemos realizado pretende resumir y facilitar el acceso a los aspectos más relevantes y novedosos incluidos en la edición de 2020 de las guías KDIGO de GNF.

Palabras clave: Glomerulonefritis primarias. Glomerulonefritis secundarias. Enfermedades glomerulares. Biopsia renal. Enfermedad renal crónica.

«... Meanwhile, the clinicians stand in confusion, not knowing what to tell patients or relatives.»

JS Cameron. The problem of focal segmental glomerulosclerosis. En: Kincaid-Smith P, D'Apice AJ, Atkins RC, eds. Progress in glomerulonephritis. NY: Wiley, 1979;209-28.

Correspondencia: Manuel Macía Heras

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.
Ctra. del Rosario, 145. 38010 Santa Cruz de Tenerife.
mmacia25@hotmail.com

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

INTRODUCCIÓN

Recientemente y como suele ser habitual, se ha enviado para su evaluación por la comunidad nefrológica y antes de su publicación el borrador de las nuevas guías KDIGO sobre glomerulonefritis (GNF) (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes GNF*). Sin duda alguna, un acontecimiento que tendrá un importante impacto sobre nuestra práctica asistencial en los próximos años. En el momento actual, en la mayoría de los registros de tratamiento renal sustitutivo (TRS), las GNF representan entre el 20 y el 25% de las causas de enfermedad renal crónica (ERC). Sus etiologías incluyen enfermedades autoinmunes, infecciones, tumores o fármacos, y afectan a individuos de todas las edades, con mayor impacto como causa de ERC en niños y en adultos jóvenes. En 2012 se publicaron las primeras guías KDIGO sobre GNF y desde entonces ha habido

importantes avances en el conocimiento de su patogenia, diagnóstico y tratamiento, lo que no solo ha hecho necesaria su actualización, sino también el planteamiento de un cambio de formato, que, sin perder el esquema común de estas guías, ofreciera una serie de ventajas sobre la anterior. Como aproximación inicial, se han mantenido la mayoría de los temas incluidos en la primera edición, pero se ha ampliado el capítulo dedicado a los principios generales en el manejo de las GNF y que incluye los tratamientos de soporte comunes a todas las GNF. Como novedad, este capítulo está enlazado con otras guías KDIGO (p. ej., guías de manejo de la hipertensión asociada con la ERC), lo que de manera sencilla amplía el acceso a la información disponible. Asimismo, debido a diversos factores (p. ej., disponibilidad de espacio, falta de evidencias, etc.), algunas GNF no se han incluido en estas guías (fibrilar, inmunotactoide o por IgM) y también se han excluido otras entidades de etiología no inmune (síndrome de Alport, amiloidosis o microangiopatías trombóticas). Otra novedad y en relación con aquellas áreas donde la falta de evidencias dificulta la aportación de recomendaciones firmes, estas se sustituyeron por *puntos prácticos* (presentados en forma de tablas, figuras o algoritmos), cuya información está basada en estudios menos consistentes (p. ej., análisis retrospectivos, registros y opiniones de expertos). Por último, cada capítulo incorpora propuestas y líneas de trabajo que tienen como objetivo promover y facilitar investigaciones en el ámbito de las GNF. En el presente resumen haremos una valoración de los aspectos más relevantes en la atención a los pacientes con enfermedades glomerulares. Debido a la extensión de la guía y para facilitar el seguimiento, hemos considerado más práctico mantener la misma estructura de temas.

PRINCIPIOS GENERALES EN EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

Consideramos que este capítulo es de máximo interés, pues afronta de manera consistente y con referencias prácticas la importancia que tiene optimizar el manejo de todas las situaciones patológicas asociadas a las GNF, que no solo van a determinar su pronóstico, sino también la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

Aspectos diagnósticos

La biopsia renal (BR) sigue siendo la herramienta fundamental para la evaluación diagnóstica de todas las GNF, pero en ocasiones no es imprescindible para iniciar el tratamiento. La coordinación con los nefropatólogos es fundamental para que el procesamiento y valoración de la muestra cumplan los estándares de calidad necesarios. Se deberá considerar rebiopsiar en aquellos casos donde los hallazgos pudieran tener un impacto sobre la estrategia de tratamiento o permitan estimar el pronóstico. La valoración de la hematuria, morfología de los hematíes y presencia de cilindros es necesaria en todo tipo de GNF, por lo que sería muy útil disponer de microscopio para la valoración en fresco de sedimento. En algunas GNF (p. ej., nefropatía por IgA), la hematuria tiene valor pronóstico, por lo que se debe monitorizar.

Manejo de situaciones asociadas

En el caso de los edemas, la restricción de sal, el reposo y los diuréticos de asa son la primera elección. En casos resistentes se deben combinar varios diuréticos o asociar la administración de albúmina. Se debe evitar la depleción de volumen, sobre todo, en niños y ancianos. La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo que mayor impacto tiene sobre la progresión de la ERC. Su manejo debe ser óptimo y el tratamiento de elección es el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Estos fármacos se deben evitar en situaciones de deshidratación y su dosis se debe reducir o suspender si la función renal empeora más del 20% del valor basal o existe hiperpotasemia refractaria. Tampoco se deben utilizar como tratamiento inicial en aquellos pacientes que debutan con síndrome nefrótico (SN) grave o en aquellos con una podocitopatía (p. ej., cambios mínimos, SN sensible a esteroides o glomeruloesclerosis segmentaria y focal [GSF] primaria) sin HTA, ya que es probable que respondan a la inmunosupresión (IS) de manera precoz. En relación con el manejo de la hiperlipidemia hay menos evidencias, pues su tratamiento está determinado por la presencia de más factores de riesgo cardiovascular. En estos pacientes se debe iniciar tratamiento con estatinas y, en caso de intolerancia, se deben considerar otros hipolipidemiantes (ensayos con inhibidores de PCSK9).

Prevención y manejo de complicaciones

En el caso de los estados de hipercoagulabilidad y de fenómenos trombóticos presentes en el SN de las GNF membranosas (no hay evidencias en otras GNF), se propone un algoritmo para iniciar la profilaxis que tiene en cuenta la concentración de albúmina sérica (AS) y el riesgo de sangrado. En pacientes con eventos tromboembólicos se usarán anticoagulantes durante 6-12 meses o mientras dure el SN. Se hará anticoagulación profiláctica en pacientes con AS < 2-2,5 g/dl y que, además, presenten proteinuria > 10 g/d, un índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m², predisposición genética, insuficiencia cardiaca de grado III o IV de la New York Heart Association (NYHA), cirugía ortopédica o abdominal reciente, o inmovilización prolongada. Se debe tener en cuenta que la warfarina se une a la albúmina y la concentración de esta puede afectar a su eficacia; el objetivo es un índice internacional racionalizado (INR) entre 2 y 3. Estas recomendaciones, junto con el empleo de nuevos anticoagulantes (p. ej., inhibidores de factor Xa) y el efecto de las concentraciones de albúmina en la dosificación de estos fármacos, no están basadas en ensayo clínicos. Las infecciones constituyen una de las complicaciones más graves en el SN y el empleo de IS hace a estos pacientes más vulnerables. Como medidas de prevención destacan la vacunación frente a neumococos en pacientes con SN o ERC, y la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol en pacientes en tratamiento con altas dosis de esteroides o con otros IS (rituximab [RTX] o ciclofosfamida [CF]). Se debe realizar la detección de tuberculosis, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sífilis cuando sea necesario, y de *Strongyloides* en aquellos pacientes de áreas tropicales. Al mismo tiempo hay que minimizar la dosis de IS e individualizar los regímenes en función de los riesgos de cada paciente.

NEFROPATÍA POR IGA Y VASCULITIS POR IgA (PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH)

La nefropatía por IgA (NIgA) es la forma más frecuente de GNF primaria. Puede ser muy heterogénea en su forma de presentación y en los hallazgos patológicos. Al tener una tasa de progresión muy lenta, se pone de relieve el papel del tratamiento de soporte frente al empleo de estrategias con IS. En el momento actual, no existen marcadores séricos o urinarios para el diagnóstico y pronóstico de esta entidad. Se recomienda el empleo de la nueva versión de la clasificación MEST-C de Oxford, que incorpora datos clínicos recogidos en el momento de la biopsia (tasa de filtrado glomerular estimado [TFGe], edad, raza, proteinuria, tratamiento con bloqueantes del SRAA, tensión arterial sistólica y diastólica) y que se pueden utilizar mediante una herramienta informática (QxMD) que permite conocer el riesgo de pérdida de función renal (por el momento, no es útil para tomar decisiones terapéuticas). Una vez que se ha establecido el diagnóstico de NIgA y antes de decidir la estrategia terapéutica (cuya finalidad es la reducción de la proteinuria basada en el tratamiento de soporte), se deben excluir causas secundarias (vasculitis por IgA o formas asociadas a infecciones víricas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes o cirrosis hepática, IgA con GNF posinfecciosa). En pacientes con mayor riesgo de progresión hacia ERC, definido como la persistencia de la proteinuria > 1 g/24 h tras 90 días de tratamiento de soporte optimizado, se deben valorar los esteroides y establecer el balance riesgo/beneficio. Si la TFGe es < 30 ml/m/1,73 m², se debe maximizar el tratamiento de soporte, pero, si es > 30 ml/m/1,73 m², se debe plantear el uso de esteroides previa estratificación de los riesgos de toxicidad (edad avanzada, síndrome metabólico, obesidad mórbida, TFGe < 50 ml/m/1,73 m² e infección latente). Su uso no estaría justificado en determinadas situaciones (diabetes, IgA secundarias, úlcera péptica activa, IMC > 30 kg/m² o enfermedad psiquiátrica no controlada). En la actualidad, ningún IS estaría indicado, salvo el micofenolato mofetilo (MMF) en población china, donde ha mostrado un efecto beneficioso. Este mensaje está basado en los resultados de los ensayos STOP-IgA y TESTING.

Existen situaciones poco frecuentes relacionadas con la forma de presentación o los hallazgos histológicos que acompañan al depósito mesangial de IgA. Así, la presencia de SN es poco frecuente y se puede acompañar tanto de podocitopatía, similar a cambios mínimos, como de un patrón de GNF membranoproliferativa; en ambas, el tratamiento será el mismo que en esas entidades. En otras ocasiones puede estar relacionada con una GSF secundaria (p. ej., obesidad o HTA). Puede presentarse como fracaso renal agudo (FRA), en el contexto de hematuria grave e infección respiratoria, o bien sin hematuria, en cuyo caso se debe plantear el diagnóstico de una GNF rápidamente progresiva (GNFRP) con semilunas y el tratamiento serían los IS. Se debe valorar una nueva biopsia si el daño renal se mantiene después de 2 semanas tras la resolución de la hematuria y tras excluir causas reversibles de este. En relación con las vasculitis por IgA (VNIgA), en adultos se deben descartar causas secundarias y cáncer. Debe valorarse el empleo de IS junto con esteroides si hay un riesgo elevado de progresión. Como áreas de

investigación en la NIgA, se plantean la utilidad de la herramienta de predicción de progresión y la búsqueda de marcadores pronóstico. En relación con el tratamiento hay varios ensayos en marcha con fármacos que actúan sobre varias moléculas del complemento. Para el caso de la VNIgA, hay ensayos con agentes biológicos («Biologics in refractory vasculitis» [BIOVAS]), además del empleo de RTX.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (GNM)

Como novedad en pacientes con presentación clínica clásica y serología compatible (anticuerpos antirreceptores de fosfolipasa A2 [aNTI-PLA2R]) y TFGe > 60 ml/min/1,73 m², la BR no es imprescindible para el diagnóstico. En el caso de los anticuerpos antitrombospondina (THSD7A), no existen suficientes datos. La BR estará indicada en ausencia de PLA2R (falsos negativos o fases precoces de la GNM), anomalías serológicas (anticuerpos antinucleares [ANA] positivos), el inicio de los IS o falta de respuesta a estos, o si hay deterioro del filtrado glomerular (FG). En todos los casos es necesario descartar enfermedades asociadas, independientemente de los PLA2R o TSHDA. Dada la posibilidad de remisión espontánea, antes del tratamiento se debe establecer el riesgo de pérdida de función renal, que podrá ser bajo, moderado, alto y muy alto. Es razonable esperar 6 meses para iniciar el tratamiento con IS, salvo en aquellos pacientes con SN grave sin respuesta al tratamiento de soporte o con deterioro de la función renal. En quienes precisan IS se recomiendan los inhibidores de la calcineurina (ICN), si bien la supresión rápida favorece la recidiva. Como novedades en los pacientes con, al menos, un factor de riesgo de progresión o con alguna complicación del SN (FRA, infección o evento trombótico) se recomienda asociar RTX y esteroides a ICN, aunque la CF es la única que ha demostrado beneficio. En relación con el efecto del RTX, la depleción de células B es insuficiente para evaluar su eficacia. Por tanto, deben considerarse dosis extra incluso con depleción grave. Ante las recidivas, se debe repetir ciclo de CF o asociar RTX o ICN. La resistencia se define como la persistencia del SN o el aumento de los PLA2R tras IS y hay que esperar 6-12 meses tras la desaparición de los PLA2R para confirmar la resistencia. En el seguimiento se debe valorar: adherencia, niveles de IgG, niveles de ICN, leucopenia en CF, anticuerpos anti-RTX y si persiste la proteinuria con AS normal, considerar una GSF secundaria y rebiopsiar. En este caso, se recomienda una segunda línea de tratamiento (RTX o CF), según la gravedad del deterioro del filtrado. Si se usa RTX, hay que monitorizar PLA2R a los 3 meses; en caso de CF, no hay que exceder de 25 g, aunque dependerá del balance riesgo-beneficio. Si persiste la resistencia, debe remitirse al paciente a centros especializados para tratamientos experimentales (bortezomib, daratumumab y belimumab). Es fundamental calcular el riesgo de trombosis/hemorragia y su tratamiento. En relación con la variación de los niveles de PLA2R, su presencia previa al trasplante aumenta la probabilidad de recidiva (50%). En el seguimiento postrasplante, se deben monitorizar la proteinuria y los PLA2R. Su aumento o su aparición si eran negativos podrían predecir la recidiva, por lo que se debe realizar una BR. Se recomienda maximizar la terapia antiproteinúrica y, si la proteinuria es > 1 g/d, debe tratarse con RTX. En relación con las áreas de investigación, hay que mejorar la utilidad de los PLA2R

y THSD7A, el recuento de linfocitos B (linfocitos B de memoria y fenotipos de linfocitos T) para predecir evolución y respuesta, los modelos para estimar el riesgo de progresión, las dosis óptimas y la duración de ICN o RTX según perfil de riesgo, la puntuación de riesgo genético y clínico de recurrencia postrasplante y conocer la eficacia de la terapia dirigida contra células plasmáticas o antígeno.

GLOMERULONEFRITIS POR CAMBIOS MÍNIMOS (GCM) EN ADULTOS

Su etiología, aunque desconocida, se asocia a una desregulación de los linfocitos T contra los podocitos y el efecto de los linfocitos B (LB). La BR es necesaria para el diagnóstico. Los esteroides son la primera recomendación, salvo en situaciones de contraindicación o intolerancia, durante 4-16 semanas y descenso posterior hasta 24 semanas (dosis altas i.v. no muestran ventajas). En las formas corticosensibles, el pronóstico es excelente y es incierto en las formas resistentes (10-20%; en ocasiones subyace GSF). Si hay recaídas frecuentes o corticodependencia (10-30%), se recomienda la inducción con esteroides y posteriormente, valorando riesgo-beneficio, usar CF. Como alternativa en quienes ya se ha usado, deben administrarse ICN o RTX, y dejar el MMF como última opción. Son necesarios estudios sobre la duración óptima de esteroides y las pautas de descenso adecuadas, biomarcadores que valoren la sensibilidad/resistencia a esteroides y la morbilidad de su uso prologado, así como la duración adecuada del resto de IS, incluido el levamisol.

GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL (GSF) EN ADULTOS

Se propone una nueva clasificación donde desaparece el término idiopática. La GSF primaria es aquella con síndrome clínico-patológico con lesiones de GSF y, en el microscopio electrónico, borramiento difuso podocitario y SN, atribuible a un factor circulante de permeabilidad. Esta forma recurre rápidamente después del trasplante y puede ser tratada con plasmaféresis (PF). La GSF es secundaria a drogas, virus y trastornos adaptativos. Las formas genéticas, asociadas a mutaciones en la membrana basal glomerular o en podocitos, generalmente de pacientes jóvenes, con historia familiar, a veces se han asociado a hallazgos sindrómicos y son resistentes a IS. Por último, se encuentra la GSF sin causa secundaria identificable, sin SN, sin alteración genética y sin borramiento difuso de podocitos. Los estudios genéticos solo se realizarán a pacientes seleccionados, aunque está por definir el papel de estos estudios (p. ej., minimizar efectos secundarios de IS, repercusión en la evolución postrasplante y para el consejo genético). El tratamiento de las formas secundarias y de etiología incierta será la terapia de soporte y de la causa. En las formas primarias, el tratamiento son los esteroides hasta remisión o un máximo de 16 semanas, y descenso progresivo, con mantenimiento de, al menos, 6 meses, sin determinar su duración óptima. Si hay intolerancia a esteroides o contraindicación, se usarán los ICN, un mínimo de 6 meses con descenso hasta 12 meses. El mismo esquema se seguirá en las corticorresistentes. Dado el alto porcentaje de recaídas tras supresión, se recomienda asociar a esteroides a

dosis bajas, si bien no hay evidencias que lo sustenten, por lo que se debe valorar el coste-beneficio. No hay estudios que comparen ICN, pero parece que hay mejores resultados con tacrolimús. En los casos de resistencia/intolerancia a ICN, se pueden usar RTX, hormona adrenocorticotrófica (ACTH) o MMF. En casos complejos, cuando todas las opciones han fallado, se recomienda rebiopsiar o remisión a centros especializados. Como áreas de interés estarían estudios sobre eficacia y efectos secundarios de esteroides diarios frente a alternos, duración de tratamiento, tasas de remisión/recidiva frente a efectos adversos en terapias cortas/largas, eficacia y tiempo de tratamiento con ICN con/sin esteroides en GSF primarias resistentes.

GLOMERULONEFRITIS ASOCIADAS A INFECCIONES

Este apartado está dedicado a las GNF asociadas a infecciones bacterianas, víricas, fúngicas, de protozoos y helmínticas. Respecto a la GN asociada a infecciones bacterianas, la incidencia de los distintos gérmenes no se ha modificado (estreptococos: 28-47%; estafilococos: 12-24%, y gérmenes gramnegativos: 22%), pero es conveniente disponer del diagnóstico bacteriológico. La BR es fundamental en casos dudosos y en aquellos con persistencia de anormalidades urinarias o deterioro del filtrado, ya que la clínica puede ser similar a otras entidades de distinto enfoque terapéutico. El pronóstico sigue siendo excelente en niños y peor en adultos, sobre todo en aquellos con persistencia de proteinuria (disminuirá la TFGe). En el tratamiento no hay grandes novedades (antibioterapia y control de edemas e hipertensión arterial). Continúa sin dilucidarse la utilidad de los esteroides, para lo cual se necesitan más estudios. La nefritis por *shunt* se trata de GNF por inmunocomplejos y generalmente está causada por estafilococos, con buen pronóstico si el diagnóstico es precoz. En la mayoría de los casos es necesario el recambio del *shunt*. Se han descrito pacientes en que se asocia a la presencia de PR3-anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), lo que tendría relevancia dado el posible abordaje terapéutico. En la GNF relacionada con endocarditis bacteriana, se puede presentar descenso de C3 y, menos frecuentemente, de C4, así como positividad ocasional de ANA y ANCA. Los estudios ecocardiográficos y bacteriológicos son fundamentales y el pronóstico sigue dependiendo de la precocidad del diagnóstico. La GNF posinfecciosa por IgA dominante representa una novedad respecto a las anteriores guías. Se trata de GNF endocapilar con inmunofluorescencia predominante de IgA. Se debe establecer diagnóstico diferencial con exacerbaciones de nefropatía por IgA (descritas en dicho apartado). También puede presentar hipocomplementemia. Tiene un pronóstico especialmente malo en diabéticos. Después del tratamiento antibiótico, la utilidad de esteroides e IS debe valorarse. En cuanto a las GNF asociadas a infecciones víricas, en las debidas al virus de la hepatitis C se ha realizado una extensa revisión en las guías KDIGO específicas. En las del virus de la hepatitis B, el patrón histológico es muy variable. El diagnóstico requiere detección serológica, replicación viral y la detección de antígenos proteicos relacionados con el virus en los depósitos inmunes glomerulares. Su depistaje es obligado en GNF proteinúricas y previo al empleo de IS. Su tratamiento ha ido cambiando con el tiempo, sustituyéndose el interferón por análogos de nucleótido/nucleósido. Se

deben evitar CF y RTX. Debe valorarse la realización de PF en casos en que se asocia con vasculitis por crioglobulinas. En el caso del VIH, la BR es muy útil para establecer la estrategia terapéutica. Se han descrito múltiples entidades relacionadas con el daño renal en estos pacientes. Se recomienda terapia antirretroviral combinada, especialmente en los casos de nefropatía asociada al VIH. Otro apartado se dedica a las nefropatías asociadas a infecciones con esquistosomas, filarias y malaria. En el caso de los esquistosomas, se presenta con múltiples patrones histológicos glomerulares y se deben descartar coinfecciones. La BR puede diferirse salvo si hay importante deterioro del filtrado, proteinuria importante e hipocomplementemia. El tratamiento se basa en agentes antiparasitarios en dosis y duración suficientes. Las asociadas a filarías tienen las mismas consideraciones terapéuticas. En la malaria, también se encuentra una gran diversidad de lesiones renales y curso agudo o crónico. Su tratamiento se basa en la utilización de agentes antiparasitarios. Los esteroides e IS no tienen utilidad.

GLOMERULONEFRITIS MEDIADAS POR INMUNOGLOBULINAS Y POR COMPLEMENTO CON LESIONES MEMBRANOPROLIFERATIVAS (GNFMP)

Este capítulo sustituye al de GNFMP (basadas en el patrón histológico) de las guías de 2012. La nueva clasificación está basada en el patrón de inmunofluorescencia (IF). La etiopatogenia en pocas situaciones se podrá considerar idiopática. En el tratamiento en general se limitan los esteroides e IS a situaciones de enfermedad activa (GNFRP o SN) y en progresión. Se describen 3 patrones de IF: positivo para inmunoglobulinas y complemento (infecciones, enfermedades autoinmunes, gammopatías monoclonales [GM] y fibrilares), dominante para complemento (GNC3 causadas por alteraciones en la vía alternativa del complemento, GNC4 y, en ambas, la posibilidad de enfermedad por depósitos densos) e IF negativa (síndrome antifosfolípido, síndrome hemolítico urémico atípico/microangiopatía trombótica, policitemia, anemia falciforme, disfibrinogenemia y otras). En todas se debe buscar la etiología y si aparecen depósitos de inmunoglobulinas, buscar la presencia de una enfermedad hematológica. Si los datos no son concluyentes, podría tratarse de una disregulación del complemento y se tendría que completar su estudio (actividad del complemento, niveles séricos de sus proteínas, autoanticuerpos y estudios genéticos). De manera específica, ante todo paciente ≥ 50 años y una GNFC3, es imprescindible descartar la presencia de un componente monoclonal (CM; prevalencia: 31-83%). En todos los casos, el tratamiento con IS se intentará individualizar y se utilizarán medidas de soporte en aquellos pacientes adultos con proteinuria $< 3,5$ g/día y TFGe normal. En caso de SN y función renal normal, se utilizará prednisona durante un período de 12-16 semanas que se reducirá de manera progresiva hasta su suspensión si la proteinuria disminuye. Como alternativa se podrá utilizar ICN. Los pacientes con deterioro de función renal, sedimento activo y proteinuria se tratarán con prednisona y MMF, que se mantendrá entre 6 y 12 meses. En caso de no provocar respuesta, se deberán suspender y considerar una nueva biopsia. Si el proceso sigue activo, se considerará CF o RTX. Si después de 3 meses no se objetiva mejoría, se suspenderán los esteroides y la IS para

continuar con el tratamiento de soporte. Para los pacientes con GNC3 que no tienen CM, el tratamiento inicial es MMF y se considerará el eculizumab en aquellos con enfermedad progresiva que no respondan a otros tratamientos. Como áreas de investigación, estarían mejorar los criterios diagnósticos de las GNC3, ensayos clínicos para valorar la IS y, cuando haya CM, combinar con quimioterapia, además de optimizar el estudio de las alteraciones en las vías del complemento.

VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (VAA)

Son las GNF *de novo* más frecuentes en adultos (> 50 años). Desde la conferencia de Chapel Hill de 2012, se definen como vasculitis necrotizantes con mínimos depósitos autoinmunes o ausencia de estos, asociadas específicamente a anticuerpos antimieloperoxidasa (MPO-ANCA) o antiproteínasa 3 (PR3-ANCA), que afectan predominantemente a pequeños vasos. Se subdividen en: poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. En los casos con ANCA negativos ($< 10\%$) se aplican las recomendaciones de las VAA para ANCA positivos, donde siempre se deben descartar causas secundarias (lupus eritematoso sistémico [LES], neoplasias, etc.). El debut con FRA y hemorragia pulmonar (síndrome renopulmonar) obliga a descartar diversas causas (p. ej., síndrome de Good-Pasture, anticuerpos antimembrana basal glomerular [AcAMBG]). El diagnóstico implica la combinación de hallazgos de laboratorio y una BR, aunque ante la sospecha clínica se debe iniciar tratamiento sin esperar a esta. La histología es predictiva del pronóstico renal (puntuaciones de Berden o Brix), si bien una histología grave aislada no debería excluir la indicación de terapia. En relación con el tratamiento, este dependerá de diversos factores: edad, preservar la fertilidad, minimización de esteroides, tasa de recidiva, presencia de PR3-ANCA y accesibilidad a RTX. Para la inducción se recomienda CF o RTX, ambos asociados a esteroides. En las formas graves (creatinina plasmática [Cr] > 4 mg/dl y riesgo vital) se utilizarán CF, esteroides y PF (faltan ensayos con RTX). Para la CF se recomienda la administración intravenosa en caso de baja adherencia, facilidad de acceso a centro, leucopenia y ahorro de dosis. La PF se restringe a presentaciones graves (necesidad de diálisis, descenso rápido de FG o presencia de hemorragia pulmonar grave con hipoxemia) y en las formas solapadas VAA-ANCA con anticuerpos AMBG, basado en los estudios MEPEX y PEXIVAS. La remisión se considera cuando hay estabilidad del FG, descenso o desaparición de la hematuria y descenso o negativización de los ANCA. Las recidivas se asocian a positividad o incremento de ANCA (PR3 $>$ MPO) junto con datos de laboratorio y signos clínicos. Para el manejo de estas se recomiendan centros con experiencia y recursos. La supervivencia se relaciona con: edad, daño renal al diagnóstico, tasa de recidivas y remisión. El RTX (en fase de mantenimiento: 18 meses) se recomienda en: VAA con PR3-ANCA, ancianos frágiles, ahorro de esteroides y alergia a la azatioprina (AZA). La AZA, asociada a bajas dosis de esteroides (mantenimiento 18 meses-4 años), en: IgG < 300 mg/dl, Hbs Ag (+) o dificultad para acceso RTX. En las VAA MPO-ANCA, debido a su baja tasa de recidiva, se puede evitar la fase de mantenimiento con una monitorización intensa. Se puede utili-

zar el metrotrexato ante intolerancia a AZA o MMF solo si el FG > 60 ml/min/1,73 m². Las recidivas precisan reiniciar el tratamiento con RTX; la limitación de la CF sería la dosis acumulada previa. En recidivas leves se utilizará MMF asociado a corticoides. Los casos refractarios pueden ser debidos a vasculitis secundarias, falta de adherencia o verdadero fallo del tratamiento. Debe valorarse la biopsia renal ante deterioro progresivo de la función renal (actividad/cronicidad). La recomendación actual en estos casos es RTX. Para el trasplante se debe esperar, al menos, 6 meses tras la remisión. La recurrencia es baja y no se relaciona con el estatus ANCA pretrasplante ni con el tiempo de remisión. Las áreas de interés incluyen conocer la evolución a largo plazo, definir el uso de RTX en afectaciones graves y disponer de biomarcadores para predicción diagnóstica y decisión terapéutica.

NEFRITIS LÚPICA (NL)

La NL afecta al 20-60% de pacientes con LES, con variaciones sustanciales en cuanto a pronóstico y respuesta al tratamiento según etnias y edad. Las nuevas guías resaltan la importancia de las medidas generales y del control de las situaciones propias de la enfermedad y los fármacos (vacunación, anticoncepción, profilaxis infecciosa, preservación de la masa ósea, infecciones y neoplasias). En relación con el tratamiento, en todas las clases se recomienda asociar hidroxiquina, por lo que se debe descartar déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, realizar revisiones oculares periódicas y ajustar las dosis si la TFGe < 30 ml/min/1,73 m². En las clases I y II asociadas a proteinuria o síndrome nefrótico, se mantiene la recomendación de esteroides como inducción y mantenimiento posterior con dosis bajas junto a MMF/ICN. En las clases III y IV (con o sin clase V), tras numerosos estudios con diferentes estrategias, actualmente se recomiendan esteroides asociados a CF i.v. (dosis altas/dosis bajas) o con CF vía oral o con MMF, o triple terapia (esteroides, ICN y MMF a dosis bajas). Se debe individualizar según el perfil de los pacientes (etnia, adherencia, disponibilidad, exposición, recursos económicos o gravedad). Se recomienda el descenso rápido de los esteroides para minimizar los efectos secundarios. La AZA y la leflunomida se recomiendan solo en situaciones específicas (intolerancia, difícil acceso o ahorro de costes). No existen evidencias actuales que avalen el empleo de agentes biológicos como terapia de primera línea en la inducción. Su uso se recomienda de manera individualizada: terapias contra células B (RTX u ocrelizumab), bloqueo de la señal de coestimulación (abatacept) o anticuerpos antiinterleucina 6 podrían ser alternativas junto con moléculas con ensayos en marcha o recientemente presentados: obinutuzumab (contra LB), belimumab (contra factor activador de LB; recientemente se ha publicado el estudio BLISS) o iscalimumab (coestimulador de proteínas). En la terapia de mantenimiento de las clases III y IV (con o sin clase V), la novedad es el MMF a dosis bajas, asociado a esteroides (estudios ALMS y MAINTAIN). En aquellos casos de intolerancia, embarazo o falta de accesibilidad, se recomienda AZA y, si no se dispone de ella o existe contraindicación, debe usarse ICN o mizoribine. La duración del tratamiento es de 36 semanas (inducción + mantenimiento), como mínimo, y deben suspenderse los esteroides a los 12 meses, salvo que haya manifestaciones

extrarrenales. En la clase V pura (5-10%), asociada a SN, el MMF es la primera elección y, como alternativas, CF i.v. (< 6 meses), ICN, AZA o RTX. En el embarazo, se recomiendan esteroides con AZA de primera elección, seguida de ICN. Ante la sospecha de microangiopatía trombótica (MAT), asociada a cualquiera de las clases, se debe realizar una puntuación (PLASMIC); en caso de > 5 puntos, debe iniciarse PF a la espera de ADAMTS13 y anticuerpos antifosfolípidos. En los casos de púrpura trombótica trombocitopénica (ADAMTS13 < 10%), debe tratarse con PF/esteroides/RTX +/- caplacizumab (inhibidor del factor de von Willebrand). Si es una MAT mediada por complemento (ADAMTS 13 normal, ausencia de anticuerpos antifosfolípidos), se debe descartar otras causas y usar eculizumab. En caso de síndrome antifosfolípido, debe mantenerse la anticoagulación y asociar o no PF. La respuesta al tratamiento se basa en la mejoría de la proteinuria y estabilización de la función renal (no está definido en cuánto tiempo; 18-24 meses). La normalización del complemento y descenso > 25% de la proteinuria a las 8 semanas de tratamiento pueden ser predictivos de respuesta (estudio ALMS *post hoc*). Se ha planteado la posible persistencia de actividad intrarrenal, a pesar de la normalización de la proteinuria y de la TFGe (debe valorarse una nueva BR). En cuanto a las recidivas, se mantiene la recomendación de tratamiento similar al inicio, siempre individualizando (exposición a IS, recursos y adherencia). Las formas resistentes requieren un análisis completo (adherencia y niveles de fármacos), valorar biopsia, cambio de IS o terapias combinadas (MMF + ICN), RTX o pulsos de CF. En relación con los pacientes con ERC, se debe individualizar la modalidad de TSR y el riesgo de recurrencia tras el trasplante es bajo. Las líneas de investigación incluyen: búsqueda de biomarcadores, clasificación que combine datos moleculares e histológicos, definir criterios de respuesta según actividad tisular, terapia óptima en clase V, papel de los antimaláricos en la prevención de brotes, utilidad de la terapia frente al complemento, dosis óptimas de ICN y efecto a largo plazo, y tiempo óptimo para descenso de esteroides.

GLOMERULONEFRITIS POR ANTICUERPOS ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR (ACAMBG)

Se trata de entidades con una baja incidencia (0,5-1 por millón de población) y su pronóstico sigue dependiendo de la rápida eliminación de los anticuerpos circulantes junto con la supresión de su producción. Se debe tener en cuenta que en el 10% de los casos la prueba para AcAMBG puede dar negativa y el diagnóstico debe ser por BR. Puede presentarse con hemorragia pulmonar, lo que hace necesario iniciar el tratamiento ante la sospecha clínica y sin disponer del resultado de la BR. No hay novedades sustanciales en cuanto a la terapéutica; en general se basa en la combinación de PF con IS. En relación con la PF, la reposición se hará con plasma fresco (especialmente indicada en hemorragia alveolar) y se debe realizar hasta que no se detectan AcAMBG (unos 14 días). En pacientes tratados, la producción de anticuerpos cesa en 6-9 meses, por lo que la IS a largo plazo no está indicada. El esquema más utilizado es combinar esteroides 6 meses con CF 3 meses. Si después de 3 meses persisten títulos de AcAMBG, se sugiere el tratamiento con AZA o MMF. Otra novedad es la referencia a la asociación AcAMBG con vasculitis ANCA

positivos (5-30%). En estos casos se recomienda igual tratamiento que para las vasculitis, tanto de inducción como de mantenimiento. En relación con los casos refractarios (< 10%), hay algún dato sobre la utilidad de RTX. El MMF se puede valorar en los casos de toxicidad a la ciclofosfamida. La recurrencia en trasplante renal es baja en pacientes sin anticuerpos (< 3%).

CONCLUSIONES

A pesar del interés de los autores de la guía en centrarse en aquellas áreas más novedosas y mejor avaladas por evidencias, son muchos los aspectos que quedan por conocer (p. ej., mecanismos etiopatogénicos, estrategias óptimas de tratamiento, etc.). Sin duda son muy interesantes las propuestas que acompañan a cada apartado sobre aquellas áreas que precisan mayores estudios y evidencias. Otro aspecto destacable son los *puntos prácticos*, que de forma sencilla indican los aspectos más importantes de cada entidad y que, junto con las tablas y algoritmos que los acompañan, facilitan su lectura y aplicación en la práctica asistencial. Es importante mencionar que a lo largo de toda la

guía se pone un énfasis especial en que, ante cualquier paciente con diagnóstico de enfermedad glomerular, es necesario mantener en todo momento el equilibrio entre el control de la enfermedad y su progresión, por un lado, y minimizar los riesgos asociados al tratamiento y su duración, por el otro. Se debe tener en cuenta que, en aquellos pacientes que han recibido inmunosupresores como tratamiento de estas entidades, estos tendrán un impacto no solo sobre la salud del paciente sino que también podrían condicionar las estrategias terapéuticas que se planteen en futuras situaciones clínicas (p. ej., trasplante renal), lo que se podría definir como las consecuencias de una memoria farmacológica. Es importante asumir que la seguridad del paciente y la consiguiente minimización de los riesgos asociados a cualquier proceso asistencial deben ser parte inherente a todas las actuaciones diagnósticas y terapéuticas que se planteen.

Conflicto de intereses

Los Dres. Ana Jarque López, Eduardo Gallego Mora-Esperanza y Manuel Macía Heras declaran que no tienen conflictos de interés.

Conceptos clave

1. La valoración de la hematuria, morfología de los hematíes y presencia de cilindros es necesaria en todo tipo de glomerulonefritis (GNF). Se recomienda disponer de microscopio para la valoración en fresco de sedimento.
2. Se debe considerar rebiopsiar en aquellos casos en que los nuevos hallazgos histológicos tendrían un impacto sobre la estrategia de tratamiento o el pronóstico.
3. Se deben evitar los bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona en situaciones de deshidratación y se deben reducir o suspender si la función renal empeora más de un 20% de la basal y/o existe hipotensión refractaria. No se deben utilizar como tratamiento inicial en pacientes que debutan con síndrome nefrótico grave o en aquellos con una podocitopatía sin hipertensión arterial, ya que es probable que respondan a la inmunosupresión (IS) de manera precoz.
4. En el síndrome nefrótico grave y en pacientes con IS, se recomienda vacunación frente a neumococo y profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol.
5. La biopsia renal no es imprescindible para el diagnóstico de GNF membranosa con presentación clínica clásica, anticuerpos antirreceptores de fosfolipasa A2 (PLA2R) y tasa de filtrado glomerular estimado > 60 ml/min/1,73 m². Se propone la monitorización de estos anticuerpos para el seguimiento de la respuesta al tratamiento.
6. En los pacientes con GNF membranosa que tengan al menos un factor de riesgo de progresión y/o con alguna complicación del síndrome nefrótico (fracaso renal agudo, infección o evento trombótico) se recomienda asociar rituximab y esteroides a los anticalcineurínicos.
7. En la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSF), debemos diferenciar entre aquellas GSF mediadas por un factor soluble y subsidiarias de tratamiento IS y aquellas entidades similares a GSF que no se beneficiarían de estos fármacos.
8. El término GNF membranoproliferativas (GNMP) se ha sustituido por el de enfermedades glomerulares mediadas por inmunoglobulinas y complemento, con un patrón de daño tipo GNMP.
9. En las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA-ANCA), la plasmaféresis se restringe a presentaciones graves (necesidad de diálisis, descenso rápido del filtrado glomerular o presencia de hemorragia pulmonar grave con hipoxemia) y a las formas solapadas VAA-ANCA con anticuerpos antimembrana basal glomerular, basándose en los estudios MEPEX y PEXIVAS.

¿Es el fin de los recambios plasmáticos en vasculitis asociadas con ANCA?

Eva Rodríguez, Julio Pascual

Servicio de Nefrología. Parc de Salut Mar. Barcelona

NefroPlus 2020;12(2):27-30

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

INTRODUCCIÓN

El ensayo Pexivas es el mayor ensayo clínico aleatorizado en vasculitis asociada con anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (VAA) realizado hasta la fecha, cuyos resultados, como discutiremos más adelante, cambiarán nuestra práctica clínica en el tratamiento de esta enfermedad¹.

La VAA se caracteriza por una inflamación necrosante pauciinmune que afecta a vasos de pequeño calibre, se manifiesta en brotes y produce daño orgánico con compromiso vital. Sin tratamiento, la VAA se asocia con una mortalidad del 80% en el primer año y alcanza prácticamente el 100% en los primeros 5 años². Con las terapias actuales de inmunosupresión para inducir remisión, ya no se trata de una enfermedad mortal, sino que se ha transformado en una enfermedad con elevada morbilidad y una disminución de la supervivencia, muchas veces precedida por enfermedad renal crónica avanzada que requiere tratamiento sustitutivo renal (ERC-TSR). En cohortes no seleccionadas se ha demostrado una supervivencia renal, definida como ERC-TSR o muerte, del 60-70%³. Gran parte de esta morbimortalidad está relacionada con los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor. Es importante recordar que aproximadamente el 30% de los pacientes con VAA no conseguirán un adecuado control de la actividad de la enfermedad con las diferentes terapias de inducción y casi en el 50% de los pacientes la enfermedad cursará en brotes durante los siguientes 5 años a su diagnóstico^{4,5}.

Un inadecuado control de la enfermedad se asocia con un aumento en la terapia inmunosupresora y este incremento aumenta el riesgo de toxicidad asociada, daño orgánico crónico y muerte. Además, entre el 25 y el 50% de los pacientes con VAA grave padecen una infección grave durante el primer año de

tratamiento, que constituye una de las principales causas de muerte⁶.

El tratamiento de inducción en VAA se basa en la administración de esteroides a dosis altas e inmunosupresores, como ciclofosfamida y rituximab, añadiendo recambios plasmáticos en casos de hemorragia alveolar y afectación renal grave (utilizando distintas definiciones según los diferentes ensayos clínicos)⁷. La utilización de recambios plasmáticos en el tratamiento de VAA se basa en que los anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) son anticuerpos; por tanto, ¿no deberían los recambios plasmáticos conseguir una rápida remisión? ¿No deberían ser tan eficaces como en el síndrome de Good-Pasture⁸? Para dar respuesta a estos interrogantes, el ensayo MEPEX comparó la administración de 3 g de metilprednisolona intravenosa con 7 sesiones de recambios plasmáticos en 140 pacientes. Ambos grupos fueron tratados con ciclofosfamida oral y prednisolona tras la aleatorización. Los recambios plasmáticos disminuyeron el 24% la progresión a ERC-TSR, pero los resultados no mostraron diferencias ni en la mortalidad al año ni en la aparición de efectos adversos graves⁹. Un metaanálisis posterior con 378 pacientes procedentes de 9 ensayos clínicos aleatorizados sugirió una reducción en el riesgo de ERCT o muerte en pacientes con afectación renal grave, pero la falta de evidencia impidió una recomendación clara¹⁰.

La primera línea de tratamiento de la VAA son los esteroides administrados a dosis altas y durante un periodo no inferior a 12 meses. Esta duración se basa en la mejor evidencia científica de la que disponemos, pero la óptima duración de la terapia esteroidea continúa sin estar bien definida¹¹. Los esteroides presentan importantes efectos adversos dependientes de la dosis y faltan datos científicos sólidos sobre la pauta descendente más adecuada en pacientes con VAA¹².

En resumen, la falta de evidencias científicas sólidas tanto del papel de los recambios plasmáticos como sobre la dosis y pauta de esteroides condujo al diseño del estudio Pexivas.

Como se ha comentado anteriormente, se trata del mayor ensayo en VAA, pues se han incluido 704 pacientes procedentes de 16 centros con un seguimiento medio de 2,9 años. El ensayo tiene 2 objetivos: determinar la eficacia del tratamiento con recambios plasmáticos como terapia coadyuvante al tratamien-

Correspondencia: Eva Rodríguez

Servicio de Nefrología.

Parc de Salut Mar.

Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.

erodriguezg@psmar.cat

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

to inmunosupresor en pacientes con hemorragia alveolar o enfermedad renal (filtrado glomerular estimado [FGe] < 50 ml/min/1,73 m²), y confirmar la no inferioridad de la dosis reducida de esteroides orales frente a la dosis estándar. El indicador primario de eficacia del estudio fue el compuesto por muerte de cualquier causa y ERC-TSR.

ENSAYO PEXIVAS

Diseño

El estudio incluye a pacientes con VAA activa y grave (hemorragia pulmonar difusa o FGe < 50 ml/min/1,73 m²) que reciben una pauta de inmunosupresión estándar con ciclofosfamida o rituximab, según práctica habitual del centro tratante. Se trata de un diseño factorial 2 x 2, lo cual permite evaluaciones independientes del tratamiento inicial con recambios plasmáticos frente a aquellos pacientes que no reciben recambios y también permite la comparación de los 2 regímenes de glucocorticoides orales (fig. 1). Para la comparación de recambios plasmáticos con recambios no plasmáticos, la hipótesis es que los recambios plasmáticos serían superiores, mientras que, en los 2 brazos de esteroides, la hipótesis es que la dosis baja de esteroides no es inferior a la dosis estándar. La aleatorización se realizó usando un algoritmo de minimización con estratificación según edad, función renal, subtipo de ANCA, gravedad de la hemorragia pulmonar y terapia de inducción recibida.

Los criterios de inclusión en el ensayo fueron: edad > 15 años, diagnóstico de poliangeítis microscópica o granulomatosis con poliangeítis (en el momento del reclutamiento o como antecedente), afectación renal (FG < 50 ml/min/1,73 m²), brote vasculítico diagnóstico o rebrote (aparición de hematuria y empeoramiento > 25% de la creatinina basal) y hemorragia alveolar.

Todos los participantes en el ensayo Pexivas recibieron hasta 3 g de metilprednisolona intravenosa diaria los 3 primeros días de tratamiento y a continuación una dosis inicial de prednisona oral

(50, 60 o 75 mg diarios según el peso del paciente). A partir de la primera semana se inicia una pauta descendente que es más rápida en el grupo de dosis baja que en el grupo de dosis estándar. En ambos grupos, al llegar a la semana 22 de tratamiento, se continuó con 5 mg diarios de prednisona hasta completar las 30 semanas (tabla 1).

Resultados

Los resultados del estudio muestran que el tratamiento con recambios plasmáticos no añade ningún beneficio al tratamiento inmunosupresor (*hazard ratio* [HR]: 0,8; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 0,65-1,13) y, además, el tratamiento con la dosis reducida de esteroides no es inferior al de la dosis estándar. En total, el 28,4% de los 352 pacientes que recibieron tratamiento con recambios plasmáticos alcanzaron el objetivo primario compuesto de muerte por cualquier causa o ERC-TSR tras un seguimiento de 2,9 años, mientras que, en el grupo de pacientes que no recibieron recambios plasmáticos, lo alcanzaron el 31%, una diferencia no significativa.

Los resultados al utilizar una dosis de esteroides menor son muy prometedores. Los pacientes de este grupo que recibieron la dosis reducida presentaron menos complicaciones infecciosas en el primer año, al compararlos con aquellos pacientes que recibieron dosis estándar (riesgo relativo [RR]: 0,69; IC95%: 0,52-0,93). La dosis acumulada de esteroides orales que recibieron ambos grupos fue el 44 y el 60% menor en el grupo de dosis baja, a los 3 y 6 meses, respectivamente, al compararse con los pacientes que recibieron una dosis estándar.

Limitaciones

Una de las principales limitaciones del ensayo Pexivas es la falta de biopsia renal en la inclusión de pacientes. La ausencia de información sobre la histología renal impide saber el grado de cronicidad del tejido renal de los pacientes incluidos. Probablemente, el efecto de los recambios plasmáticos sea beneficioso

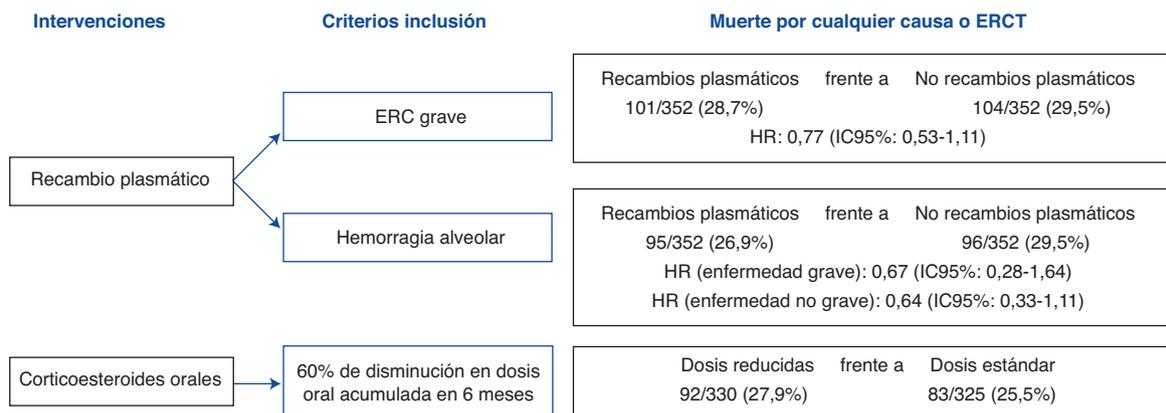


Figura 1. Resumen del diseño y resultados del estudio Pexivas.

ERC: enfermedad renal crónica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

Tabla 1. Dosis de esteroides en los diferentes ensayos de vasculitis asociada con anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos

Semana	Dosis baja (Pexivas)	Dosis estándar (Pexivas)	Rave	Clear
1	60	60	70	60
2	30	60	40-70	45
3-4	25	50	40-70	30-25 ^a
5-6	20	40	30-40	25
7-8	15	30	20-30	20
9-10	12,5	25	15-20	15
11-12	10	20	10-15	10
13-14	7,5	15	7,5-10	10
15-16	5	10	5-7,5	5
17-18	5	10	2,5-5	5
19-20	5	7,5	0-2,5	5
21-22	5	7,5	0	0
23-52	5	5	0	0

^aBajada de prednisona de 30 a 25 mg en la semana 4.

en aquel subgrupo de pacientes con enfermedad renal aguda y mínimos signos de cronicidad, como ya se describió en 2007 en un análisis exploratorio del estudio². En los últimos años ha emergido el concepto de *smoldering disease* para describir aquellos pacientes en los que no aparece la típica manifestación renal en forma de glomerulonefritis rápidamente progresiva, sino que la VAA renal se manifiesta como un lento y progresivo deterioro de la función renal con sedimento nefrítico, habiéndose descrito ya biomarcadores asociados^{13,14}. Este subgrupo de pacientes no ha sido identificado en el estudio y es difícil saber qué efecto tienen los recambios plasmáticos sobre su evolución.

La otra limitación más relevante se relaciona con la definición del otro criterio de inclusión, la hemorragia alveolar. En el subgrupo de pacientes con hemorragia alveolar, 61 pacientes tienen una forma grave, definida como saturación de oxígeno < 85% al aire ambiente o necesidad de ventilación mecánica, mientras que 130 tienen una forma no grave. El análisis posterior de estos subgrupos de pacientes revela un posible efecto beneficioso de los recambios plasmáticos, aunque sin significación estadística.

Perspectivas futuras

Los resultados del estudio Pexivas abren importantes perspectivas tanto en el tratamiento de la VAA como en el de las glomerulonefritis en general.

Por un lado, no cierra definitivamente el debate sobre el potencial papel positivo de los recambios plasmáticos. Las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) en el manejo de las glomerulonefritis (2020; no publicadas) recomendarán en el manejo de la VAA valorar el tratamiento con recambios plasmáticos en 2 situaciones: la afectación de un órgano vital y afectación renal aguda y grave (creatinina > 500 $\mu\text{mol/l}$ o 5,6 mg/dl). Sin embargo, es poco discutible su indicación fuera de estas situaciones.

Por otro lado, y posiblemente más importante, el ensayo Pexivas nos garantiza la eficacia de dosis más bajas de esteroides y durante periodos más cortos que los actuales. En este resultado se suma al obtenido por el ensayo CLEAR¹⁵ (v. tabla 1). La menor tasa de infecciones en el grupo de pacientes que reciben dosis bajas de esteroides es de gran importancia, pero son necesarias futuras investigaciones que nos ayuden a decidir la duración de la terapia esteroidea y la necesidad de modificar la dosis de los pulsos de metilprednisolona que son significativamente elevados en el ensayo Pexivas. El ensayo del grupo CLEAR con el inhibidor del receptor C5a CCX168 sugiere que ese podría ser el camino¹⁶. Sabemos que la duración de la terapia con esteroides se relaciona directamente con la posibilidad de rebrote y se recomienda, basándonos en la mejor evidencia científica, que debe ser de 1 año, pero la duración de la terapia esteroidea tanto en el periodo de inducción como de mantenimiento continúa siendo desconocida.

El estudio Pexivas, en resumen, nos ofrece resultados importantes, que cambiarán nuestra práctica clínica diaria en el tratamiento de las VAA.

Conflicto de intereses

Los Dres. Eva Rodríguez y Julio Pascual declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382:622-31.
- De Lind Van Wijngaarden RAF, Hauer HA, Wolterbeek R, Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2264-74.
- Flossmann O, Berden A, De Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:488-94.
- Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, et al. Early mortality in systemic vasculitis: Relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1036-43.
- Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Damage in the ANCA-associated vasculitides: Long-term data from the European Vasculitis Study Group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:177-84.
- Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Höglund P, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: Long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:471-81.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidnet Int Suppl*. 2012;2:1-274.
- Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest*. 2002;110:955-63.
- Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dose methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:2180-8.
- Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:566-74.
- Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res*. 2010; ;62:1166-73.
- Bollet AJ, Black R, Bunim JJ. Major undesirable side-effects resulting from prednisolone and prednisone. *J Am Med Assoc*. 1955; 158:459-63.
- Morimoto C, Fujigaki Y, Tamura Y, Ota T, Shibata S, Asako K, et al. Emergence of smoldering ANCA-associated glomerulonephritis during the clinical course of mixed connective tissue disease and Sjögren's syndrome. *Intern Med*. 2018; 57:1757-62.
- Valenzuela LM, Draibe J, Ramos MQ, Fulladosa Oliveras X, Melilli E, Cruzado Garrit JM, et al. Calprotectin as a smoldering activity detection tool and renal prognosis biomarker in ANCA associated vasculitis. *PLoS One*. 2018;13:e0205982.
- Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized trial of C5a receptor inhibitor avacopan in ANCA-associated vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017; 28:2756-67.
- Tesar V, Hruskova Z. Avacopan in the treatment of ANCA-associated vasculitis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27:491-6.

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

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

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

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

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

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

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

CRITERIOS PARA LA SELECCIÓN DE ARTÍCULOS PARA RESUMIR:

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

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

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

*revistanefrologia@senefro.org

¿Existe beneficio de una estrategia invasiva de la enfermedad coronaria en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada?

Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. ISCHEMIA-CKD Research Group. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1608-18.

Análisis crítico: **Victoria Eugenia García-Montemayor, Marina Sánchez-Agosta Martínez***

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2020;12(2):32-36

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico. Los pacientes fueron seguidos en los meses 1, 3, 5, 6 y 12 después de la aleatorización durante el primer año y después cada 6 meses hasta los 36 meses. Registrado en clinicaltrials.gov con el número NCT-01985360.

■ Asignación

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 para recibir una estrategia invasiva inicial con angiografía coronaria o una estrategia conservadora con tratamiento médico.

■ Enmascaramiento

Ensayo abierto.

■ Ámbito

Pacientes reclutados en 118 centros de 30 países.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

Pacientes ≥ 21 años con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m² o diálisis) y con isquemia miocárdica moderada o grave, demostrada con el ejercicio o prueba de estrés farmacológica.

■ Criterios de exclusión

Fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 35\%$, antecedente de cateterismo o tomografía computarizada con estenosis $> 50\%$ de la arteria principal izquierda, antecedente de hallazgo en cateterismo de enfermedad de la arteria coronaria no obstructiva ($< 50\%$ de estenosis en vasos epicárdicos principales), anatomía coronaria inadecuada para cualquier intervención percutánea o derivación, niveles inaceptables de angina a pesar de dosis plenas de tratamiento médico, tratamiento médico antianginoso incompleto,

historia de mala adherencia al tratamiento médico, síndrome coronario agudo durante los 2 meses previos, tratamiento percutáneo por cateterismo durante los 12 meses previos, accidente cerebrovascular isquémico durante los 6 meses previos o hemorrágico en cualquier momento, taquicardia ventricular que requiera ser invertida, insuficiencia cardíaca de clase III-IV de la NYHA que requiera hospitalización durante los 6 meses previos, miocardiopatía hipertrófica o dilatada no isquémica, enfermedad valvular grave, alergia al contraste, cirugía mayor programada que requiera la interrupción de la terapia antiplaquetaria dual, embarazo, peso corporal que excede el límite para el cateterismo cardíaco, angina de clase III de la Canadian Cardiovascular Society de inicio reciente o rápidamente progresiva, angina de clase IV de la Canadian Cardiovascular Society, como la angina de reposo no provocada, alto riesgo de sangrado con terapia dual antiplaquetaria y ser receptor de trasplante cardíaco.

■ Intervención

De los 802 pacientes, 777 fueron aleatorizados de la siguiente manera:

- 388 en el grupo de estrategia invasiva, que consiste en la realización de una coronariografía dentro de los 30 días tras la aleatorización con revascularización percutánea o derivación coronaria tan pronto como sea posible.
- 389 en el grupo de la estrategia conservadora en los que la coronariografía solo se realizó en aquellos en que no funcionó la terapia médica, como aquellos con síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, paro cardiorrespiratorio reanimado o angina refractaria a tratamiento médico. El tratamiento médico se divide en 3 bloques:
 - Tratamiento de la angina.
 - Tratamiento hipolipidemiante.
 - Tratamiento antihipertensivo.

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

■ Variables de resultados

Variable principal

Resultado compuesto de muerte o infarto de miocardio no mortal.

Variable secundaria

Resultado compuesto de muerte, infarto de miocardio no mortal u hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardiaca o paro cardiaco reanimado.

Variable de seguridad

Recogen aquellos casos en que es necesario el *inicio de diálisis* en pacientes que previamente no la recibían y un *resultado compuesto consistente en inicio de diálisis o muerte*.

■ Análisis estadístico

Los resultados se analizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar.

- Método de Kaplan-Meier para estimar ratios de resultados que no estaban sujetos a riesgos de competición: resultado mortal y resultados compuestos que incluyen muerte.

- Pruebas no paramétricas para el cálculo de incidencia acumulada de resultados con riesgo de competición: resultado no mortal y los que incluyen causa específica de muerte.
- Modelo de Cox proporcional: para estimar los efectos de cada tratamiento. Para evitar la heterogeneidad entre los pacientes del ensayo, el modelo de Cox se ajustó a variables basales: edad, sexo, función renal, fracción de eyección del ventrículo izquierdo y diabetes.

■ Ética y registro

El comité ético correspondiente o la institución de cada uno de los centros que han participado en el estudio aprobaron el desarrollo del ensayo.

■ Promoción y conflicto de intereses

Declaran que el trabajo ha sido financiado por el National Heart, Lung, and Blood Institute. Además, los materiales y dispositivos utilizados en el trabajo han sido financiados por varias empresas de la industria farmacéutica descritas en el texto.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

802 pacientes se incluyeron en el ensayo. De estos, 777 se distribuyeron al azar: 388 en el grupo de estrategia invasiva y 389 en el grupo de estrategia conservadora. El 53,4% de los pacientes estaban en diálisis en el momento de la aleatorización. Entre quienes no recibían diálisis, la media de filtrado glomerular fue de 23 ml/min/1,73 m². El 37,8% de los pacientes presentaban isquemia miocárdica grave.

Comentan mayor proporción de medicación antianginosa en el grupo de estrategia conservadora y mayor proporción de doble antiagregación en el grupo de estrategia invasiva.

Recogen también el porcentaje de procedimientos de coronariografía y revascularización durante los 3 años de seguimiento del ensayo.

- En el grupo de estrategia invasiva:
 - Coronariografía: 85,2%.
 - Revascularización: 50,2%.

Encuentran enfermedad coronaria multivaso en el 51,3% de los pacientes y ausencia de enfermedad coronaria obstructiva en el 26,5% de los casos.

- En el grupo de estrategia conservadora:
 - Coronariografía: 31,6%.
 - Revascularización: 19,6%.

Más del 99% de los pacientes esperados por año completaron el estudio. La media de duración del seguimiento fue de 2,2 años.

Variable principal

Resultado compuesto de muerte o infarto de miocardio no mortal

Hazard ratio ajustado de 1,01 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,79-1,29; p = 0,95) de estrategia invasiva frente a conservadora.

- En el grupo de estrategia invasiva:
 - 123 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 36,4%.

- En el grupo de estrategia conservadora:
 - 129 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 36,7%.

Resultados en la variable secundaria

Resultado compuesto de muerte, infarto de miocardio no mortal u hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardíaca o paro cardíaco reanimado

Hazard ratio ajustado de 1,01 (IC95%: 0,79-1,29) de estrategia invasiva frente a conservadora.

- En el grupo de estrategia invasiva:
 - 132 pacientes.
 - Incidencia de muerte por alguna causa: 94 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 27,2%.
 - Incidencia de muerte cardiovascular: 76 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 22,9%.
 - Incidencia de infarto de miocardio: 46 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 15%.
 - Incidencia de hospitalización por angina inestable: 1 paciente.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 0,3%.
 - Incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca: 17 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 4,7%.
- En el grupo de estrategia conservadora:
 - 138 pacientes.
 - Incidencia de muerte por alguna causa: 98 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 27,8%.
 - Incidencia de muerte cardiovascular: 82 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 22,9%.
 - Incidencia de infarto de miocardio: 56 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 15,9%.
 - Incidencia de hospitalización por angina inestable: 6 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 1,7%.
 - Incidencia de hospitalización por insuficiencia cardíaca: 12 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 3,6%.

Resultado de seguridad: muerte o inicio de diálisis

Hazard ratio ajustado de 1,48 (IC95%: 1,04-2,11; $p = 0,03$) de estrategia invasiva frente a conservadora.

- En el grupo de estrategia invasiva:
 - 75 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 44,8%.
- En el grupo de estrategia conservadora:
 - 61 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 42,4%.

Resultado de seguridad: inicio de diálisis

Hazard ratio ajustado de 1,47 (IC95%: 0,88-1,47; $p = 0,14$) de estrategia invasiva frente a conservadora.

- En el grupo de estrategia invasiva:
 - 36 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 24,1%.
- En el grupo de estrategia conservadora:
 - 29 pacientes.
 - Incidencia acumulada a 3 años del 25%.

Efectos secundarios

Los autores comentan la existencia de un riesgo aumentado de ictus en el grupo de estrategia invasiva, aunque refieren que se trata de ictus no asociados al procedimiento ya que, en su mayoría, suceden después de 30 días después de la intervención. Ocurren en el 22% frente al 6% (estrategia invasiva frente a conservadora) con un *hazard ratio* ajustado de 3,76 (IC95%: 1,52-9,32; $p = 0,004$).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores del trabajo concluyen que, tras el análisis de los resultados del ensayo, entre pacientes con enfermedad coronaria estable, enfermedad renal crónica avanzada y moderada o grave isquemia miocárdica, no encuentran evidencia de que una estrategia invasiva inicial, en comparación con una estrategia conservadora inicial, reduzca el riesgo de muerte o de infarto de miocardio no mortal.

■ COMENTARIOS DE LAS REVISORAS

Los pacientes con ERC y enfermedad isquémica cardíaca estable presentan un alto riesgo de sufrir eventos cardiovasculares (mortales y no mortales)¹. Tras revisar la bibliografía, en el momento actual, no existe un tratamiento bien definido sobre la enfermedad isquémica cardíaca estable². Además, los pacientes con enfermedad renal moderada o avanzada suelen excluirse de ensayos clínicos referentes a este tema; las medidas tomadas en este tipo de pacientes suelen ser resultado de extrapolación de resultados de manejo de pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable y ausencia de insuficiencia renal.

El manejo de la enfermedad cardíaca isquémica estable podría dividirse en 2 estrategias: estrategia conservadora, consistente en un tratamiento médico optimizado y/o realización de angiografía si se considera necesario en función de la evolución, y estrategia invasiva, consistente en angiografía de inicio y angioplastia percutánea con cirugía coronaria según proceda².

Respecto al ensayo clínico que se está analizando, ISCHEMIA-CKD, se trata de una cohorte de 777 pacientes con ERC avanzada (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min/1,73 m²) y enfermedad isquémica cardíaca estable que se distribuyen de forma aleatoria 1:1 entre estrategia conservadora y estrategia invasiva.

Estos pacientes provienen de un ensayo clínico principal, ISCHEMIA, con 5.179 pacientes.

El objetivo primario de ISCHEMIA-CKD es determinar cómo una estrategia invasiva inicial junto con un tratamiento médico óptimo puede mejorar la variable primaria de muerte por todas las causas o infarto de miocardio no mortal.

Estrategias de manejo

- Conservadora: se restringe la angiografía solo a pacientes en los que falla el tratamiento médico optimizado.
- Invasiva: se realiza angiografía en los primeros 30 días tras la aleatorización. Si procede, se realiza angioplastia o se deriva a cirugía cardíaca. Además, todos reciben también tratamiento médico optimizado.

Es importante destacar que, a diferencia de estudios previos, la aleatorización a una estrategia u otra se lleva a cabo antes de realizar la coronariografía, con lo que disminuye el sesgo de selección, se aleatorizan a una estrategia u otra sin conocimiento previo de si existen lesiones coronarias o no, lo cual aporta fortaleza a los resultados del estudio, ya que no ha habido selección previa de pacientes.

En cuanto a la evaluación de resultados se encuentra:

- Ausencia de diferencias en la variable principal, «Muerte o infarto de miocardio no mortal». Esto puede deberse al hecho de que en la mitad de los pacientes del grupo de estrategia invasiva no se realizó revascularización, ya que no existía enfermedad coronaria obstructiva que lo justificara. La presencia de enfermedad coronaria no obstructiva es mucho mayor en los pacientes de ISCHEMIA-CKD que en los pacientes del ensayo principal ISCHEMIA.
- Ausencia de diferencias en la variable secundaria, «Muerte, infarto de miocardio no mortal, hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardíaca o paro cardíaco reanimado».

La ausencia de diferencias tanto en la variable principal como en la secundaria podría deberse al hecho de que, dados los criterios de exclusión tan estrictos, los pacientes seleccionados para el estudio eran pacientes muy estables desde el punto de vista clínico y de objetivos terapéuticos, presentaban un control excelente del perfil lipídico y, en aquellos pacientes con diabetes, la hemoglobina glucosilada se encontraba en rango, lo que demostró un buen control de esta.

Quizás hubiera sido útil evaluar los resultados a largo plazo en aquellos pacientes que, aunque requerían revascularización por resultados de angiografía, esta revascularización no se realizó de forma completa, por lo que pudo encontrarse diferencia de resultados a largo plazo en este subgrupo de pacientes.

Existen estudios secundarios que analizan síntomas relacionados con la angina, función y calidad de vida de los pacientes tanto del estudio ISCHEMIA como ISCHEMIA-CKD³. Encuentran que, en los pacientes de ISCHEMIA, con isquemia moderada o grave, inclui-

do el 35% de pacientes sin angina en el momento basal, la estrategia invasiva obtuvo una mejora en el estado de salud relacionado con la angina. Entre pacientes asintomáticos, las diferencias en calidad de vida fueron mínimas. En los pacientes de ISCHEMIA-CKD no se demostró una diferencia sustancial respecto al estado de salud y/o calidad de vida con una estrategia invasiva inicial.

■ CONCLUSIONES DE LAS REVISORAS

Entre pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable que presentan ERC avanzada, el riesgo de eventos clínicos es 3 veces mayor que en aquellos pacientes sin ERC, pero una estrategia invasiva inicial no parece que reduzca los eventos o síntomas de angina de estos pacientes. Con esto, se puede asumir que pacientes con enfermedad cardíaca isquémica estable y ERC pueden ser tratados con una estrategia conservadora.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Cardiopatía isquémica

Subespecialidad: Enfermedad renal crónica avanzada

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Enfermedad coronaria. Enfermedad renal crónica avanzada. Coronariografía. Revascularización.

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b (Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford)

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A (Centre for Evidence-Based Medicine, Oxford)

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bangalore S, Maron DJ, Fleg JL, O'Brien SM, Herzog CA, Stone GW, et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches-Chronic Kidney Disease (ISCHEMIA-CKD): Rationale and design. *Am Heart J.* 2018;205:42-52.
2. Antman EM, Braunwald E. Managing stable ischemic heart disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1468-70.
3. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al. ISCHEMIA Research Group. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1408-19.

¿Cuál es la prevalencia del hiperaldosteronismo primario oculto?

Brown JM, Siddiqui M, Calhoun DA, Carey RM, Hopkins PM, Williams GH, et al. The unrecognized prevalence of primary aldosteronism. A cross-sectional study. *Ann Intern Med.* 2020;173:10-20.

Análisis crítico: **Elena García de Vinuesa Calvo, Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva***

Servicio de Nefrología. Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz. Badajoz

NefroPlus 2020;12(2):37-40

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

■ Objetivo

Conocer la prevalencia del hiperaldosteronismo primario a través de la producción no suprimible de aldosterona independiente de renina en todo el espectro de pacientes con hipertensión arterial (HTA).

■ Tipo de diseño

 Estudio transversal multicéntrico.

■ Ámbito

 Pacientes incluidos en 5 estudios distintos pertenecientes a 4 centros médicos de Estados Unidos (Birmingham, Alabama; Boston, Massachusetts; Charlottesville, Virginia, y Salt Lake City, Utah).

■ Pacientes

 Se incluye a un total de 1.846 pacientes. A todos los pacientes se les realizó una prueba de supresión con sobrecarga oral de sal como método de confirmación del diagnóstico de hiperaldosteronismo primario. Los pacientes que no consiguieron una excreción de sodio en orina de 24 horas ≥ 190 mmol fueron excluidos. Se suspendió, siempre que fue posible, el tratamiento antihipertensivo entre 2 y 12 semanas antes. En los pacientes con HTA resistente se suspendieron los antagonistas de receptores de mineralocorticoides y los bloqueadores de la reabsorción de sodio en el túbulo distal. Cada estudio tenía sus propios criterios de inclusión y exclusión:

- Estudio *Salt Sensitivity of Blood Pressure (Charlottesville, Virginia)*: voluntarios sanos con normotensión e hipertensión.
 - Inclusión: 18-70 años. IMC: 18-30 kg/m².
 - Exclusión: HTA grave o secundaria, enfermedad renal o cardiovascular, o embarazo.
- Estudio *Prospective Phenotyping of Autonomous Aldosterone Secretion* (Boston, Massachusetts): voluntarios con normotensión arterial y sobrepeso.

- Inclusión: tensión arterial sistólica (TAS): 120-135 mmHg no tratada; tensión arterial diastólica (TAD): 75-85 mmHg no tratada; índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m² y familiar de primer grado con HTA antes de los 60 años.
- Exclusión: obesidad mórbida, diabetes mellitus mal controlada, enfermedad renal o cardiovascular, cáncer activo, uso de opioides o glucocorticoides, o embarazo.
- Estudio *Hypertensive Pathotype Consortium* (Boston, Massachusetts y Salt Lake City, Utah): voluntarios con normotensión (TAS y TAD normales, sin familiares de primer grado con HTA antes de los 60 años) o hipertensión (aumento de TAS o TAD, o uso de antihipertensivos).
 - Exclusión: HTA sospechada o conocida secundaria, enfermedad renal con enfermedad cardiovascular.
- Estudio *Resistant Hypertension Clinic* (Birmingham, Alabama): estudio de mecanismos hormonales en la HTA resistente (TA no controlada con, al menos, 3 fármacos y 1 de ellos un diurético, o TA controlada que precisa más de 4 fármacos).
 - Exclusión: insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica, HTA secundaria a hiperaldosteronismo primario u otras causas, o uso prolongado de glucocorticoides.

De los 1.015 pacientes aptos, 691 tenían una excreción de sodio ≥ 190 mmol/24 horas y una actividad de renina inhibida (< 1 μ g/l por hora sentado y $< 0,6$ μ g/l por hora en posición supina). De ellos, 289 pacientes eran normotensos, 115 eran hipertensos en estadio 1, 203 eran hipertensos en estadio 2 y 408 tenían hipertensión arterial resistente. En estos pacientes, una excreción de aldosterona > 12 μ g/24 horas se consideró hiperaldosteronismo primario (independiente de renina y no suprimible).

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

■ Enmascaramiento



No procede por el tipo de estudio.

■ Medición de variables

Medición de la tensión arterial el día de la recogida de muestras de sangre y orina; los estadios de tensión arterial se clasifican según las guías de hipertensión de la ACC/AHA de 2017. Orina de 24 horas para medir excreción de sodio y aldosterona. Medición de renina plasmática. Cálculo de la relación aldosterona/renina.

■ Análisis estadístico

– Análisis primario: análisis de la distribución de los valores de aldosterona en orina de 24 horas en cada

estadio de TA. La media ajustada de aldosterona y la prevalencia ajustada de hiperaldosteronismo primario se calcularon mediante la opción PROC GLM y LSMEANS del paquete estadístico SAS, versión 9.4.

– Análisis secundario: regresión lineal múltiple para evaluar la relación continua entre la excreción de aldosterona y biomarcadores de activación del receptor mineralocorticoide.

■ Promoción y conflicto de intereses

No hubo conflicto de intereses. Los datos fueron recogidos del National Health Institute. Este no participó en el diseño, no gestionó ni analizó el estudio, pero proporcionó los fondos para su realización.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

Los principales niveles ajustados de excreción urinaria de aldosterona fueron 6,5 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 5,2-7,7 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) en normotensión; 7,3 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (IC95%: 5,6-8,9 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) en estadio 1 de hipertensión; 9,5 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (IC95%: 8,2-10,8 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) en estadio 2 de hipertensión, y 14,6 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ (IC95%: 12,9-16,2 $\mu\text{g}/24\text{ h}$) en hipertensión resistente.

Corresponde a una prevalencia ajustada que estima el hiperaldosteronismo primario oculto en el 11,3% (IC95: 5,9-16,8), el 15,7% (IC95%: 8,6-22,9), el 21,6% (IC95%: 16,1-27,0) y el 22,0% (IC95%: 17,2-26,8), respectivamente. El ratio aldosterona-renina (ARR) tenía poca sensibilidad.

Variable secundaria

Se observó una relación continua entre la intensidad de la producción de aldosterona no suprimible independiente de renina y los biomarcadores de la activación de receptores mineralocorticoides.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La prevalencia del hiperaldosteronismo primario es alta y, en su gran mayoría, oculta. La prevalencia de la producción no suprimible de aldosterona independiente de renina es paralela a la gravedad de la hipertensión. Estos hallazgos redefinen el síndrome del hiperaldosteronismo primario y su implicación en la patogenia esencial de la hipertensión.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

Durante años, se pensó que la prevalencia del hiperaldosteronismo primario era rara (1%) y una forma benigna de hipertensión arterial. En los últimos 30 años, para la detección se han utilizado el cociente aldosterona/renina, los niveles de aldosterona séricos y posteriormente diversas pruebas de confirmación. Actualmente, la prevalencia del hiperaldosteronismo primario en hipertensos varía según se base en límites superiores o inferiores de ARR y de aldosterona plasmática¹ y esta clasificación es efectiva. Hay que señalar que el estudio ha basado el diagnóstico en la aldosterona urinaria, un cambio metodológico que puede haber influido en los resultados.

Clásicamente ha habido un estereotipo de pacientes hipertensos graves e hipopotasémicos como condición indispensable para presentar hiperaldosteronismo primario. A día de hoy, el hiperaldosteronismo primario podría ser una causa de hipertensión arterial resistente y el 70% de los pacientes con hiperaldosteronismo primario tiene potasio en límites normales³.

Este estudio tiene limitaciones. La población estudiada no es representativa de la población nacional estadounidense. La heterogeneidad de los diferentes protocolos específicos de áreas, que reclutan a pacientes diversos, y el uso de múltiples análisis de laboratorios

podrían ser un sesgo de variabilidad. Además, el control de algunos de los reguladores de la producción de aldosterona podría haber influido en sus datos. Usaron protocolos con ingesta de potasio durante la sobrecarga de sodio y no investigaron la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Asimismo, y este no es un detalle menor, los pacientes con enfermedad renal y cardiovascular fueron excluidos. Esto implica que las principales causas de hipertensión arterial secundaria y resistente, como la enfermedad renal y la enfermedad renovascular, no se han incluido en el estudio. Puesto que la enfermedad renal es varias veces más frecuente que el hiperaldosteronismo en las unidades de hipertensión, la trascendencia de los hallazgos debe ser ajustada a la realidad clínica.

A pesar de estas limitaciones, este estudio tiene sus puntos de interés. Vuelve a mostrar que una medición aislada de la aldosterona plasmática, que hemos utilizado durante años como criterio de detección, podría infradiagnosticar la patología. Es menos conocido que la ACTH es, al menos, una secretagoga de aldosterona (en un corto periodo de tiempo) tan potente como el cortisol. Secreciones episódicas de ACTH producen picos mucho más altos y depresiones menores de aldosterona plasmática que el cortisol. Así, una muestra aislada de aldosterona plasmática no es representativa de las variaciones de la secreción de aldosterona a lo largo del día⁴. No obstante, no es la primera vez que el uso de niveles ajustados de forma diferente a la práctica clínica y analítica habitual dispara la prevalencia de hiperaldosteronismo. Por ejemplo, los datos de los estudios de Gouli et al.² y Markou et al.³ sugerían que la prevalencia del hiperaldosteronismo primario en población hipertensa podría ser del 45-50%, cifra a todas luces difícil de creer.

La detección del hiperaldosteronismo primario se debería realizar en pacientes hipertensos con aldosterona normal o elevada, actividad de renina suprimida y elevado ARR⁵.

La idea de que esto debería plantear el uso habitual de antialdosterónicos precisaría demostrar primero que esta clase de tratamiento disminuye la mortalidad cardiovascular, lo cual no se ha observado hasta ahora.

En estos pacientes, debemos hacer hincapié en la restricción de sal en la dieta, no solo como intervención general, sino para no estimular la propia fisiopatología del hiperaldosteronismo primario. En el mismo sentido, es bueno recordar que la restricción estricta de sal no es conveniente cuando se realizan pruebas diagnósticas de hiperaldosteronismo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El hiperaldosteronismo primario probablemente esté infradiagnosticado en pacientes hipertensos. Teniendo en cuenta el coste en tiempo y en reactivos de las pruebas necesarias, se requerirán estudios adecuadamente diseñados para valorar la utilidad y la rentabilidad de la investigación del hiperaldosteronismo en pacientes con hipertensión leve. Se confirma la necesidad de incluir estos parámetros en la investigación de la hipertensión secundaria y/o resistente.

La excreción urinaria de aldosterona sería la medición de elección en este caso, aunque cabe preguntarse si no deberían reevaluarse los límites de normalidad de esta técnica a la vista de la discordancia con el cociente aldosterona/renina, una prueba de demostrada fiabilidad y con un amplio uso.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Hiperaldosteronismo

Subespecialidad: Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular

Tipo de artículo: Original

Palabras clave: Hiperaldosteronismo. Presión arterial. Enfermedad cardiovascular. Excreción. Hipertensión. Potasio. Hipertensión resistente. Sal. Sensibilidad. Sodio

NIVEL DE EVIDENCIA: IIa

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

El Dr. Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva y la Dra. Elena García de Vinuesa declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Funder JW. Primary aldosteronism and salt. *Pflugers Arch - Eur J Physiol.* 2015;467:587-94.
2. Gouli A, Kaltsas G, Tzonou A, Markou A, Androulakis II, Ragkou D, et al. High prevalence of autonomous aldosterone secretion among patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:1227-36.

3. Markou A, Sertedaki A, Kaltsas G, Androulakis II, Marakaki C, Pappa T, et al. Stress-induced aldosterone hyper-secretion in a substantial subset of patients with essential hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2857-64.
4. Funder JW. Primary aldosteronism: At the tipping point. *Ann Intern Med.* 2020;173:65-6.
5. Hyla-Klekot L, Kokot F. Primary aldosteronism: a new insight into pathogenesis, diagnosis, and treatment in hypertensive patients. Review. *Pol Arch Med Wewn.* 2013;123:547-51.

¿Existe mayor riesgo de muerte al suspender IECA o ARA-II en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada?

Qiao Y, Shin J-I, Chen TK, Inker LA, Coresh J, Alexander GC, et al. Association between renin-angiotensin system blockade discontinuation and all-cause mortality among persons with low estimated glomerular filtration rate. *JAMA Intern Med.* 2020;180:718-26.

Análisis crítico: Néstor Toapanta, Clara García-Carro, Ander Vergara Arana, María José Soler Romeo*

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

NefroPlus 2020;12(2):41-44

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio observacional, retrospectivo, que incluye a 3.909 pacientes que inician inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2018, y presentan reducción del filtrado glomerular estimado (FGe) < 30 ml/min/1,73 m² durante el tratamiento, con un seguimiento hasta el 25 de enero de 2019. Se utilizó el método estadístico de puntuación de propensión emparejada (*propensity score matching*) que clasifica a los pacientes en función de si suspenden o no IECA/ARA-II en los 6 meses posteriores a la reducción del FGe < 30 ml/min.

■ Asignación

 Se utilizó el método de puntuación de propensión emparejada y se emparejó a un individuo que interrumpía el tratamiento con otro que no lo interrumpía, generando de esta forma estimaciones no sesgadas del efecto del tratamiento.

■ Ámbito

 Pacientes reclutados del sistema de atención médica integral de áreas rurales del centro y noreste de Pensilvania (EE. UU.).

■ Pacientes

 Esta cohorte incluye inicialmente a 162.645 individuos que recibieron IECA o ARA-II entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2018. Posteriormente se seleccionó a pacientes cuyo FGe fue < 30 ml/min/1,73 m², reduciéndose la cohorte a 10.810 individuos. De estos, se excluyó a 5.402 individuos que interrumpieron IECA/ARA-II antes de la reducción del FGe por debajo de 30 ml/min.

Se aplicó un periodo de ventana de 6 meses después de la reducción del FGe, con la fecha de inicio (T0) a partir del sexto mes de la reducción del FGe < 30 ml/min/1,73 m². Se excluyó a individuos que interrumpieron y reiniciaron IECA/ARA-II en los 6 meses del periodo de ventana (n = 233). Además, se excluyó a pacientes que interrumpieron-reiniciaron IECA/ARA-II en el periodo de ventana (n = 317), así como a 214 individuos cuyo T0 fue después del final del seguimiento. Otros de los criterios de exclusión fueron la ausencia de niveles de potasio (K), de medidas de presión arterial (PA) sistólica en el año anterior a la disminución del FGe (n = 303), tener menos de 18 años en el momento de la disminución del FGe (n = 3), muerte antes de T0 (n = 343) o ERC prevalente en T0 (105), y finalmente se incluyó a 3.909 pacientes.

■ Intervención

Se compara a los individuos que suspenden IECA/ARA-II en los 6 meses después de la reducción de FGe frente a los que no interrumpieron el tratamiento. La interrupción se definió como una interrupción de más de 60 días. Se permitió cambio entre IECA y ARA-II dentro de cada grupo.

■ Variables de resultado

El principal resultado fue la mortalidad durante los 5 años posteriores al T0. Los resultados secundarios incluyen presentar un evento cardiovascular mayor (definido como infarto agudo de miocardio, intervención coronario percutáneo, derivación coronaria después de T0) y enfermedad renal crónica terminal (inicio de diálisis o trasplante renal).

Se investigó la hiperpotasemia y el fracaso renal agudo (FRA) como resultados adicionales durante el seguimiento. La hiperpotasemia fue definida por K > 5,5 mEq/l.

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

El diagnóstico de FRA se estableció según la clasificación internacional de enfermedades (CIE).

Covariables basales

Se definieron el nivel de K, la PA y el nivel de creatinina sérica como las medidas ambulatorias más recientes disponibles dentro del primer año antes de la disminución del FGe. Se utilizó el Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) basado en los valores de creatinina.

Las comorbilidades (antecedentes de ictus, insuficiencia cardíaca, diabetes y enfermedad coronaria) fueron definidas en función del diagnóstico de la CIE.

Se comprobó el uso de medicación concomitante, como estatinas, antiagregantes plaquetarios o beta-bloqueantes en el momento de la reducción del FGe.

■ **Estadística**

Puntuación de propensión emparejada

Se utilizó el método de puntuación de propensión emparejada y se emparejó a un individuo que interrumpió el tratamiento con otro que no lo interrumpió. El balance entre los 2 grupos fue evaluado usando la media estandarizada entre las covariables con una diferencia de medias estandarizada absoluta por debajo de 0,1 que indica un balance exitoso.

Análisis estadístico

Se describieron las características basales del estudio por grupos de tratamiento antes y después del método de puntuación de propensión emparejada, usando

porcentajes para variables categóricas y media (desviación estándar) para las variables continuas. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para análisis de supervivencia a los 5 años después del T0, estratificados por estrategias de tratamiento.

También se evaluó si la asociación entre interrumpir el uso de IECA/ARA-II con los diferentes eventos difiere según la presencia de diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y antecedentes de ictus.

Se evaluó la posible modificación del efecto por la presencia de macroalbuminuria (> 300 mg/g) o proteinuria > 700 mg/g, o tira reactiva de proteínas en orina de ++ o más.

Además, se evaluó la asociación entre la interrupción del tratamiento con IECA/ARA-II después de una reducción del 40% o más del FGe en 1 año con mayor mortalidad, riesgo de presentar un evento cardiovascular mayor y enfermedad renal crónica terminal.

■ **Promoción**

Los autores declararon haber recibido subvenciones de Merck. Las fuentes de financiación no tuvieron ningún papel en el diseño y realización del estudio; recopilación, manejo, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito, y decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Población de estudio

La media de edad fue de $73,7 \pm 12,6$ años. El 61,6% fueron mujeres, 1.235 individuos interrumpieron el tratamiento en los 6 meses posteriores a un FGe < 30 ml/min/1,73 m², mientras que 2.674 no suspendieron el tratamiento.

Comparado con su equivalente, el individuo que suspendió la terapia fue en su mayoría de sexo masculino, tenía el FGe más bajo, los niveles de K más elevados, mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca y mayor probabilidad de recibir antiagregantes plaquetarios en el momento de reducción del FGe. Estos individuos tenían menos probabilidad de tener diabetes y tomar estatinas y betabloqueantes.

Un total de 1.205 (98%) pacientes en el grupo que interrumpieron el tratamiento fueron emparejados exitosamente con controles, lo que generó un total de 2.410 individuos en puntuación de propensión emparejada.

Interrupción de IECA/ARA-II y mortalidad, evento cardiovascular mayor y enfermedad renal crónica terminal

El 35,1% de los pacientes que interrumpieron el tratamiento y el 29,4% de los que lo mantuvieron murieron en los 5 años posteriores a T0. La asociación entre la interrupción del tratamiento y un mayor riesgo de mortalidad se mantuvo después de ajustar las covariables en el método de puntuación de propensión emparejada (*hazard ratio* [HR]: 1,39; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,20-1,60).

El 40,0% de los pacientes que interrumpieron el tratamiento y el 34,0% de los que lo mantuvieron presentaron mayor riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor dentro de los 5 años posteriores a T0. La asociación entre la interrupción del tratamiento y evento cardiovascular mayor permaneció en la puntuación de propensión emparejada (HR: 1,37; IC95%: 1,20-1,56).

El 7,0% de pacientes que interrumpieron el tratamiento y el 6,6% de los que lo mantuvieron desarrollaron enfermedad renal crónica terminal en los 5 años posteriores a T0. En la puntuación de propensión emparejada, la interrupción del tratamiento no se asoció significativamente con el riesgo de enfermedad renal crónica terminal (HR: 1,19; IC95%: 0,86-1,65).

No se encontró ninguna modificación significativa del efecto de la asociación entre la interrupción del tratamiento y mortalidad o riesgo de presentar un evento cardiovascular mayor según la presencia de diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria y antecedentes de ictus. Sin embargo, la presencia de diabetes modificó la asociación entre la interrupción del tratamiento y la enfermedad renal crónica terminal (se estimó que la HR era 1,56 para aquellos con diabetes basal y 0,61 para aquellos sin diabetes basal; $p = 0,01$).

No se encontró ninguna modificación significativa del efecto de la asociación entre la interrupción del tratamiento y mortalidad, riesgo de presentar un evento cardiovascular mayor y enfermedad renal crónica terminal por la presencia de macroalbuminuria.

Resultados adicionales

El 15,6% de pacientes que interrumpieron el tratamiento y el 22,3% de los que lo mantuvieron experimentaron hiperpotasemia. En la puntuación de propensión emparejada, la interrupción del tratamiento se asoció con un menor riesgo de hiperpotasemia (HR: 0,65; IC95%: 0,54-0,79).

La proporción de personas que desarrollaron FRA fue ligeramente menor entre las personas que interrumpieron el tratamiento (27,8%) comparado con las que lo mantuvieron (30,1%); el riesgo de FRA no fue significativamente diferente después de tener en cuenta las covariables en la puntuación de propensión emparejada (HR: 0,92; IC95%: 0,79-1,07).

Interrupción de IECA/ARA-II después de una reducción del FGe del 40% o más

De 4.251 pacientes con reducción del FGe del 40% o más (durante 1 año) que recibían IECA/ARA-II, el 28,0% interrumpieron el tratamiento en los 6 meses posteriores a la reducción del FGe y el 72,0% lo mantuvieron. El 32,6% de los que lo interrumpieron murieron, en comparación con el 20,5% de los que mantuvieron el tratamiento.

Hallazgos similares se encontraron con el riesgo de evento cardiovascular mayor a los 5 años, que alcanzó el 37,7% en los que interrumpieron el tratamiento y el 25,4% en los que lo mantuvieron.

El 4,0% de los que interrumpieron la terapia desarrollaron enfermedad renal crónica, mientras que en los que la mantuvieron fue del 2,1%.

En la puntuación de propensión emparejada, la interrupción del tratamiento se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (HR: 1,53; IC95%: 1,31-1,79) y evento cardiovascular mayor (HR: 1,40; IC95%: 1,22-1,62), pero no de enfermedad renal crónica (HR: 1,50; IC95%: 0,91-2,47).

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Se encontró un mayor riesgo de mortalidad y mayor evento cardiovascular asociado con la interrupción del tratamiento con IECA/ARA-II después de una reducción del FGe < 30 ml/min/1,73 m², pero no hubo diferencias significativas en el riesgo de enfermedad renal crónica. Estos hallazgos sugieren que continuar la terapia en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada puede proporcionar beneficios cardiovasculares y de supervivencia sin excesivo riesgo de enfermedad renal crónica terminal.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los IECA o ARA-II son los principales fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial, enfermedad renal crónica con albuminuria, insuficiencia cardíaca con reducción de la fracción de eyección y en la enfermedad coronaria; sin embargo, el principal beneficio de IECA o ARA-II debe sopesarse frente a potenciales riesgos que incluyen la reducción del FGe, el daño renal agudo y la hiperpotasemia, si bien el riesgo de estos eventos son relevantes en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (FGe < 30 ml/min/1,73 m²).

Las guías *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* o KDIGO sugieren interrumpir el uso de IECA o ARA-II en aquellos pacientes en que empeore el FG $> 30\%$ respecto al basal y en pacientes que tienen enfermedades intercurrentes graves, ya que aumenta el riesgo de FRA, pero también hacen hincapié en no interrumpir rutinariamente en pacientes con FGe < 30 ml/min/1,73 m² ya que siguen siendo nefroprotectores.

Este estudio destaca que la interrupción del tratamiento con IECA o ARA-II tras la reducción del FGe se asoció con un mayor riesgo de muerte y evento cardiovascular mayor, pero sin diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de enfermedad renal crónica. La interrupción del tratamiento se asoció con un menor riesgo de hiperpotasemia. Sin embargo, no parece superar los posibles beneficios cardiovasculares y de supervivencia de continuar la terapia.

Aunque es un estudio observacional retrospectivo, el método estadístico de puntuación de propensión emparejada, que empareja a un individuo que interrumpe el tratamiento con otro que no lo interrumpe, minimiza los factores de confusión, brindando estimaciones no sesgadas del efecto del tratamiento.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El uso de fármacos IECA o ARA-II se asocia con beneficios cardiovasculares en pacientes con FGe < 30 ml/min/1,73 m², sin mayor riesgo de progresión a enfermedad renal terminal.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Enfermedad renal crónica avanzada

Subespecialidad: Nefrología clínica

Palabras clave: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. Enfermedad renal crónica avanzada. Mortalidad cardiovascular. Hiperpotasemia. Albuminuria. Proteinuria. Hipertensión arterial. Método de puntuación de propensión emparejada

NIVEL DE EVIDENCIA: muy bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: D

(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>).

Conflicto de intereses

Los Dres. Néstor Toapanta, Clara García-Carro y Ander Vergara declaran que no tienen conflictos de interés. La Dra. María José Soler declara que ha recibido aportaciones de Mundipharma, Fresenius, Bayer, NovoNordisk, Janssen, Boehringer, Eli Lilly, AstraZeneca y Esteve en concepto de consultoría o presentaciones, no relacionadas con la realización del trabajo, así como una beca para la realización del trabajo del Instituto de Salud Carlos III en forma de recursos no financieros.

¿Se debería iniciar de forma precoz el tratamiento renal sustitutivo en pacientes con fracaso renal agudo grave?

Gaudry S, Hajage D, Benichou N, Chaïbi K, Barbar S, Zarbock A, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet*. 2020;395:1506-15.

Análisis crítico: **Javier Reque Santiváñez¹, Nayara Panizo González², Alejandro Pérez Alba^{1*}**

¹Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón

²Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2020;12(2):45-47

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

■ Objetivo

Se desea analizar si el inicio precoz del tratamiento renal sustitutivo (TRS) en adultos con fracaso renal agudo (FRA) grave se asocia a mejor pronóstico.

■ Tipo de diseño

Revisión sistemática y metaanálisis de datos de pacientes individuales.

■ Fuente de datos

Se realizó una búsqueda electrónica entre el 1 de abril de 2008 y el 2 de diciembre de 2019 en las bases de datos MEDLINE (a través de PUBMED), EMBASE y el registro central de ensayos controlados de Cochrane. Se accedió a la página www.clinicaltrials.gov y a la plataforma internacional de ensayos clínicos para localizar ensayos recientemente completados o en marcha. Por último, se buscaron comunicaciones en conferencias de la American Thoracic Society, la European Society of Intensive Medicine y el Simposio Internacional sobre Cuidados Intensivos y Medicina de Emergencia desde el 1 de enero de 2014. No hubo restricción de lenguaje.

■ Estudios

■ Criterios de inclusión

Los ensayos clínicos deberían incluir a pacientes críticos mayores de 18 años con FRA grave, definido como FRA de estadio 2 o 3 de la clasificación *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO) o, cuando no se dispusiera de KDIGO, una puntuación de > 3 en la escala *Renal Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), y comparar el efecto sobre la mortalidad del inicio temprano frente al inicio retrasado del TRS en

grupos aleatorizados. La definición de inicio temprano o retrasado del TRS difiere en los distintos ensayos incluidos. De manera general, se define como temprano cuando el TRS se inicia ante la presencia de grados variables de FRA, mientras que el inicio retrasado de TRS se realizaría cuando surjan complicaciones potencialmente mortales a corto plazo (hiperpotasemia y acidosis metabólica grave, edema agudo de pulmón refractario a diuréticos, etc.).

■ Criterios de exclusión

De los estudios incluidos, se excluyeron los datos de pacientes que no presentaban FRA o que no fueron asignados de manera aleatoria a uno de los 2 grupos de tratamiento.

■ Extracción de datos

Se solicitó al autor principal de cada uno de los estudios incluidos una base anonimizada de datos individuales de los pacientes. Se realizaron nuevamente los análisis estadísticos para asegurar que los resultados publicados eran reproducibles (el análisis se realizó con ayuda del investigador principal de cada estudio). Una vez analizados, los datos fueron unificados y las variables, recodificadas para facilitar su tratamiento.

■ Evaluación de la calidad

Los metaanálisis con datos individuales de los pacientes son el método más fiable para combinar datos de ensayos clínicos aleatorizados. Dos investigadores independientes analizaron el riesgo de sesgo de cada uno de los ensayos incluidos mediante la herramienta de Cochrane para tal efecto. En caso de que hubiera alguna discrepancia, se resolvió mediante discusión y la intervención de un tercer revisor.

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

■ Tratamiento de los resultados

El evento primario analizado fue la mortalidad por todas las causas al 28.º día de la aleatorización. Los eventos secundarios fueron: tiempo hasta la muerte, mortalidad al 60.º día, mortalidad hospitalaria, tiempo de hospitalización, días libres de TRS, número de pacientes que no recibieron TRS en la estrategia retrasada, dependencia de TRS al alta, creatinina antes del alta, tiempo sin necesidad de ventilación mecánica o fármacos vasoactivos.

Se realizó un análisis por intención de tratar con datos individuales de los pacientes. Los resultados se expresan como riesgo relativo para las variables binarias, como cociente de riesgo para las variables temporales y diferencia media para las variables cuantitativas.

La heterogeneidad se evaluó mediante las pruebas de la χ^2 , de la I^2 y la varianza interestudio (τ^2).

■ Promoción

Los autores declaran que no han recibido financiación para el estudio.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Tras una revisión en detalle de 770 artículos y resúmenes, 10 ensayos clínicos cumplían criterios de inclusión (5 en Europa, 4 en Asia y 1 en Norteamérica). Se obtuvieron datos individuales de los pacientes de 9 de ellos (2.083 pacientes). Se excluyó a los pacientes que no fueron asignados de manera aleatoria a una de las 2 estrategias y a aquellos que no cumplían criterios de FRA grave. Finalmente, el metaanálisis se realizó de acuerdo con los datos individuales de 1.879 pacientes, de los cuales 946 (50%) se asignaron al inicio retrasado y 933 (50%), al grupo de inicio temprano.

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad (44% en el inicio retrasado y 43% en el inicio temprano) a los 28 días de la aleatorización. Respecto a las variables secundarias, no hubo diferencias significativas en la mortalidad a los 60 o 90 días, mortalidad durante la hospitalización, dependencia de TRS al alta, creatinina al alta, días sin ventilación mecánica o soporte vasoactivo. De la misma manera, el riesgo de eventos adversos graves, como hiperpotasemia, arritmias cardíacas graves o hemorragias graves fue similar en ambos grupos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La mortalidad no difiere significativamente en función del inicio temprano o retrasado del TRS en pacientes con FRA grave. Retrasar deliberadamente el TRS e iniciarlo solo cuando surjan indicaciones clínicas evidentes al parecer es un buen abordaje que se traducía en ahorro de recursos.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El FRA es una complicación frecuente y de una gran relevancia en pacientes en cuidados intensivos no solamente porque ensombrece el pronóstico, sino porque conlleva una mayor estancia hospitalaria y un mayor consumo de recursos¹. El inicio del TRS, cuando surgen situaciones potencialmente mortales (acidosis, hiperpotasemia, edema agudo de pulmón, etc.), está ampliamente consensuado. Sin embargo, no existe consenso en cuanto al momento ideal para iniciar TRS en pacientes con FRA sin estas complicaciones, ya que los resultados obtenidos por los ensayos clínicos realizados con este objetivo son discrepantes.

Gracias a la metodología empleada en este metaanálisis (uso de datos individuales), los resultados obtenidos son de mayor calidad que los de los metaanálisis realizados con datos agregados.

El principal resultado del estudio es la ausencia de diferencia significativa en la mortalidad a los 28 días de la aleatorización en todos los pacientes incluidos. Gracias a la recolección de datos individuales, es posible realizar un análisis de mortalidad por subgrupos, lo que subsanaría, en gran parte, la heterogeneidad. Tras subdividir a los pacientes en función del sexo, la edad, la puntuación SOFA en el momento de la inclusión, la presencia o no de sepsis y la presencia o no de enfermedad renal crónica, tampoco se observaron ventajas en términos de mortalidad en ninguna de las 2 estrategias.

Una de las ventajas del inicio retrasado del TRS es que muchos pacientes dentro de este grupo podrían acabar no necesitando TRS durante todo el ingreso. Concretamente, 390 (42 %) de los pacientes asignados al grupo de inicio retrasado no necesitaron TRS.

Al retrasar el TRS, se asume un mayor riesgo de complicaciones, como acidosis, hiperpotasemia o edema agudo de pulmón, situaciones que teóricamente no se llegarían a producir si se inicia TRS de forma precoz. Sin embargo, es interesante el hecho de que en el metaanálisis la incidencia de estas complicaciones en ambas estrategias de inicio de TRS es similar. Esto aportaría evidencia a la afirmación de que es seguro retrasar el inicio del TRS hasta que se presenten complicaciones potencialmente mortales, lógicamente manteniendo al paciente en estrecha vigilancia.

Uno de los puntos débiles del metaanálisis es la marcada diferencia en la definición de inicio temprano o retrasado del TRS en los distintos ensayos clínicos incluidos. Las indicaciones para iniciar TRS en el grupo de inicio temprano variaban, desde aumentos variables en la creatinina hasta concentraciones urinarias de biomarcadores, como NGAL (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*). Asimismo, el inicio retrasado de TRS se realizaba en función de criterios temporales (número de días de ingreso) en algunos estudios, mientras que en otros en función de la presencia de complicaciones metabólicas graves. A causa de esta enorme variabilidad de criterios, también es variable el tiempo del inicio de TRS tras la aleatorización, que es entre 2 y 8 horas en el inicio temprano y de 24 a 57 horas en el inicio retrasado.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El debate parece decantarse por el inicio retrasado del TRS en pacientes con FRA grave en vista de los resultados de este metaanálisis. Es más, un ensayo clínico con más de 3.000 pacientes publicado recientemente no encuentra diferencias, en términos de mortalidad, entre iniciar TRS de forma «acelerada» (dentro de las 12 horas tras la aleatorización) e iniciar TRS cuando surjan las indicaciones convencionales². De acuerdo con todo lo señalado y mientras exista evidencia que sustente lo contrario, no parece razonable iniciar TRS de forma precoz en estos pacientes.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Técnicas continuas de remplazo renal

Subespecialidad: Fracaso renal agudo

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Mortalidad. Tratamiento renal sustitutivo. Técnicas continuas. Metaanálisis. Datos individuales

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

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

Conflicto de intereses

Los Dres. Javier Reque Santiváñez, Nayara Panizo González y Alejandro Pérez Alba declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multi-national AKI-EPI study *Intensive Care Med* 2015;41:1411-23.
2. STARRT-AKI Investigators; Canadian Critical Care Trials Group, the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, the United Kingdom Critical Care Research Group, the Canadian Nephrology Trials Network, and the Irish Critical Care Trials Group. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med*. 2020;383:240-51.

¿Es frecuente el fracaso renal agudo en enfermos hospitalizados por covid-19?

Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah HH, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;98:209-18.

Análisis crítico: **Fabio L. Procaccini, Rafael Lucena***

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2020;12(2):48-51

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

■ Objetivo

El objetivo del estudio es definir la tasa de fracaso renal agudo (FRA) entre los pacientes hospitalizados por covid-19 y describir las características del FRA en esta población.

■ Tipo de diseño y seguimiento

Estudio de cohortes retrospectivo a partir de una base de datos compartida entre hospitales que utilizan el mismo tipo de historia clínica digitalizada. El seguimiento se realizó desde la fecha de ingreso hasta el 12 de abril de 2020. El tiempo máximo posible de seguimiento fue 1 mes y 7 días.

■ Ámbito



Pacientes de 13 hospitales localizados en el estado de Nueva York (EE. UU.).

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

- Hospitalización entre el 1 de marzo y el 5 de abril de 2020.
- Diagnóstico de infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) por reacción en cadena de la polimerasa (RCP) realizada con muestra nasofaríngea.
- Edad de 18 años o mayor.

■ Criterios de exclusión

- Edad inferior a 18 años.
- Pacientes trasladados a hospitales donde los investigadores no tenían acceso a los datos.
- Pacientes con enfermedad renal crónica en estadio terminal (se define según filtrado glomerular < 15 ml/min/1,73 m² según revisión americana de la clasificación internacional de enfermedades 10)¹.
- Pacientes con trasplante renal.
- Pacientes con menos de 2 determinaciones de creatinina durante el ingreso hospitalario.

■ Evaluaciones

Se calculó la creatinina basal de los pacientes basándose en un algoritmo que define valores de referencia según la media de los valores de los 7 días y 1 año previos a la hospitalización.

Cuando estos valores no estaban disponibles, se utilizó como valor de referencia la media de valores de creatinina durante el ingreso hospitalario. Se ha definido como FRA el aumento de la creatinina por encima de 1,5 veces respecto al valor de referencia o $> 0,3$ mg/dl en 2 determinaciones consecutivas en 48 horas. La clasificación del FRA ha seguido los criterios *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO). El filtrado glomerular ha sido calculado según la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

Fueron recogidos los datos de orina a las 24 h previas o a las 48 h sucesivas al desarrollo del FRA. Como variables predictoras de FRA se recogieron: medicación habitual, comorbilidades (excepto enfermedad renal crónica), datos de estancia en unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica invasiva, soporte vasoactivo/inótropro y tratamiento renal sustitutivo.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

- Desarrollo de FRA.

■ Variable secundaria

- Necesidad de tratamiento renal sustitutivo, fallecimiento o alta hospitalaria.

■ Estadística

Se ha realizado inicialmente un análisis descriptivo. Sucesivamente se han comparado las características de los pacientes con FRA con las de los pacientes sin FRA utilizando la prueba exacta de Fisher y la prueba de Kruskal-Wallis. Se ha realizado una regresión logística

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

para factores de riesgo y el modelo máximo incluyó todas las variables predictoras asociadas con una $p < 0,15$ en el análisis univariante.

■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio sin financiación declarada. Uno de los autores declara ser asesor de las farmacéuticas Astex y Natera.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Durante el periodo estudiado fueron ingresados 6.477 pacientes con diagnóstico de covid-19, de los cuales 5.449 fueron incluidos en el estudio; 1.993 pacientes desarrollaron FRA con una incidencia del 36,6%. El 14,3% requirió tratamiento renal sustitutivo y la técnica más utilizada fue la hemodiálisis intermitente (54%), seguida por técnicas continuas (24,6%). El 89% de los pacientes que han requerido ventilación invasiva han desarrollado FRA y el 52,2%, durante las primeras 24 horas tras la intubación. En el 32,41% de los casos se han registrado datos de orina destacando la presencia de sodio < 35 mEq/l en el 65,6% de las determinaciones.

En el análisis univariante se asociaron al desarrollo de FRA edad, sexo masculino, diabetes mellitus, hipertensión arterial, historia de enfermedad cardiovascular, elevado índice de masa corporal (IMC), uso de fármacos vasoactivos, ventilación mecánica e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) (tabla 1). Estas variables se confirmaron como factores de riesgo independiente en el análisis multivariante, excluyendo los inhibidores del sistema RAA y el IMC, pero incluyendo la raza negra. Se realizó un segundo modelo multivariante sin IMC por el elevado número de datos omitidos, sin cambios significativos. El 26% de los pacientes con FRA fue dado de alta y el 35% falleció, el 91% de ellos con FRA grave.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La incidencia de FRA en los pacientes ingresados por covid-19 es elevada. Existe una relación estrecha entre la insuficiencia respiratoria grave con necesidad de ventilación invasiva y el FRA. Los principales factores de riesgo para desarrollar FRA son la necesidad de ventilación mecánica y el uso de fármacos vasoactivos. Los datos de orina sugieren un estado de prerrenalidad. El pronóstico de los pacientes con FRA grave o necesidad de tratamiento sustitutivo es infausto.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata del primer estudio con una cohorte de gran tamaño que intenta demostrar la elevada incidencia del FRA entre la población afectada por el virus SARS-CoV-2.

Sin embargo, el diseño observacional retrospectivo presenta muchas limitaciones y las siguientes observaciones restan solidez al trabajo realizado por los investigadores:

- Se ha decidido deliberadamente excluir la enfermedad renal crónica de los factores de riesgo estudiados por la imposibilidad de valorar su influencia en la gravedad del FRA.
- La etiología del deterioro de la función renal no queda aclarada y el análisis de orina es incompleto y con temporalidad diferente entre las muestras.
- En el algoritmo utilizado para el diagnóstico de FRA no se define un número mínimo de mediciones previas para establecer los valores de referencia. Solo el 15% de los pacientes presentaba algún valor de creatinina basal y los autores han utilizado la media de la creatinina durante el ingreso hospitalario. Sin embargo, el 39% de los pacientes con FRA sigue ingresado al final del seguimiento y no hay datos sobre la resolución de este. Por tanto, el método para calcular la creatinina basal de referencia puede haber generado un error de clasificación de los pacientes según la gravedad del FRA.
- La mediana temporal entre diagnóstico de FRA e inicio de tratamiento renal sustitutivo resulta ser 0,0 horas, lo que logisticamente es poco creíble.
- Para la selección del mejor modelo de regresión logística se utiliza el método de selección por pasos, pero no se especifica si hacia adelante o hacia atrás. Tampoco se especifican los niveles de entrada y salida.
- La raza negra se considera factor de riesgo independiente, aunque no significativo, en el análisis univariante. No se argumenta sobre posibles factores de confusión.
- Es difícil generalizar estos resultados sin estratificación socioeconómica, ya que el 36,2% de los pacientes paga de forma directa la asistencia sanitaria.
- El material suplementario no ha sido publicado en su totalidad. En concreto faltan por completo las tablas S1 y S2 tanto en la versión web como en la versión en formato PDF.

Tabla 1. Análisis de regresión logística univariante y multivariante de los factores de riesgo asociados al desarrollo de fracaso renal agudo

Variable	OR sin ajustar	IC95%	Valor p	OR ajustada ^a	IC95%	Valor p
Edad (años)	1,03	1,02-1,03	< 0,001	1,03	1,03-1,04	< 0,001 ^b
Varón	1,21	1,08-1,35	0,001	1,14	0,97-1,33	0,10
Raza blanca	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
Asiática	0,84	0,68-1,04	0,11	0,83	0,61-1,12	0,23
Negra	0,93	0,80-1,08	0,32	1,23	1,01-1,50	0,04 ^b
Otra/mezcla	0,81	0,71-0,93	0,003	0,84	0,69-1,03	0,09
Desconocida	0,9	0,69-1,18	0,44	0,74	0,50-1,11	0,15
Hospital terciario	0,89	0,79-1,00	0,05	0,90	0,77-1,06	0,20
Diabetes	1,84	1,64-2,06	< 0,001	1,79	1,49-2,07	< 0,001 ^b
Hipertensión	1,81	1,61-2,02	< 0,001	1,25	1,04-1,50	0,02 ^b
Enfermedad cardiovascular ^c	2,05	1,77-2,37	< 0,001	1,48	1,22-1,80	< 0,001 ^b
Enfermedad respiratoria ^d	1,09	0,93-1,26	0,29	-	-	-
Obesidad, IMC \geq 30 kg/m ²	1,12	1,00-1,26	0,05	1,11	0,94-1,31	0,22
VIH	0,69	0,33-1,44	0,33	-	-	-
Cáncer	1,2	0,96-1,51	0,11	1,09	0,82-1,45	0,54
Enfermedad hepática crónica	1,01	0,69-1,49	0,95	-	-	-
Ventilación mecánica	31,60	25,80-38,60	< 0,001	10,7	6,81-16,70	< 0,001 ^b
Medicación vasoactiva ^e	31,40	25,60-38,40	< 0,001	4,53	2,88-7,13	< 0,001 ^b
IECA/ARA-II	1,61	1,42-1,82	< 0,001	0,87	0,73-1,04	0,12

Fuente: Hirsch JS, et al. *Kidney Int.* 2020;98:209-218. Con permiso.

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; FRA: fracaso renal agudo; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

^aLas variables fueron incorporadas en el modelo cuando el nivel de α del factor de riesgo fue menos de 0,15. Edad, sexo y raza fueron añadidos independientemente de α .

^bFactores de riesgo independientes: edad, raza negra, diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, ventilación mecánica y medicación vasoactiva.

^cEnfermedad cardiovascular incluye: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y enfermedad vascular periférica.

^dEnfermedad respiratoria incluye: asma y enfermedad pulmonar obstructiva.

^eMedicación vasoactiva incluye: inótrópos y vasopresores.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El artículo quiere poner el foco de atención sobre la elevada incidencia de FRA en los pacientes hospitalizados por covid-19 y consigue hacerlo por presentar una cohorte de gran tamaño.

Además, el contexto muy específico de realización y probables errores en el diseño y clasificación de los datos hacen difícil la generalización de los resultados, que necesitan ser contrastados en otros estudios, posiblemente prospectivos.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Fracaso renal agudo

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Estudio observacional

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Covid-19. Insuficiencia respiratoria

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

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

Conflicto de intereses

El Dr. F. L. Procaccini y el Dr. R. Lucena declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision (ICD-10). Versión de 2019.

¿Pueden los niveles séricos de la proteína similar a la angiopoyetina 2 predecir la mortalidad de pacientes en hemodiálisis crónica?

Morinaha J, Kakuma T, Fukami H, Hayata M, Uchimura K, Mizumoto T, et al. Circulating angiopoietin-like protein 2 levels and mortality risk in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:854-60.

Análisis crítico: **Francisco Valga¹, Tania Monzón Vázquez², José Carlos de la Flor Merino³, Juan Manuel Fernández¹, Marian Rincón-Tirado^{1*}**

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

²Servicio de Nefrología. Centro de Diálisis Avericum Norte. Las Palmas de Gran Canaria

³Servicio de Nefrología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

NefroPlus 2020;12(2):52-54

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio observacional de cohortes prospectivo multicéntrico.

■ Asignación

 No aleatorizada.

■ Enmascaramiento

 Sin enmascaramiento.

■ Ámbito

 Cinco clínicas de hemodiálisis en Japón. Reclutaron pacientes entre marzo de 2011 y marzo de 2012.

■ Pacientes

 Pacientes prevalentes en hemodiálisis crónica en los 5 centros y tiempos descritos. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

■ Intervención

Seguimiento a 6 años, con una mediana de tiempo de seguimiento de los 395 pacientes incluidos en el análisis estadístico de 2.213 días. Fallecieron 94 pacientes. Se realizó la medición de los niveles circulantes de proteína similar a la angiopoyetina 2 (ANGPTL2). Se establecieron 4 perfiles pronósticos según factores de riesgo clínicos.

■ Variables de resultado

Variable principal

– El resultado primario de este estudio fue la mortalidad de la cohorte según niveles séricos de ANGPTL2.

Variables secundarias

– Variables categóricas (sexo, hipertensión o diabetes mellitus).
– Variables continuas (índice de masa corporal, metabolismo mineral óseo, ácido úrico, albúmina, creatinina, proteína C reactiva de alta sensibilidad [PCR-as], índice cardiotorácico, hemograma, ferrocínica y tiempo de duración de la diálisis).

■ Tamaño muestral

 No hubo cálculo de tamaño muestral. Fueron incluidos los 412 pacientes prevalentes en hemodiálisis crónica. Se perdieron 17 casos, con lo que quedó un total de 395 participantes para el análisis estadístico.

■ Promoción

El estudio fue financiado por una subvención de la Japan Society for the Promotion of Science, que es una entidad gubernamental japonesa.

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

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

La cohorte final se analizó en un solo grupo. El 63,3% eran varones, con una media de edad de 65 años. La mediana de los niveles de fue de 3,3 ng/ml (rango intercuartílico: 2,5-4,0).

Se establecieron 4 estadios pronósticos mediante un análisis de estratificación de riesgos:

- Estadio 1 (pacientes \leq 69 años con niveles de creatinina [Cr] \geq 9,7 mg/dl y ácido úrico [AU] \geq 7,5 mg/dl).
- Estadio 2 (pacientes \leq 69 años con niveles de Cr \geq 9,7 mg/dl y niveles de AU \leq 7,5 mg/dl, pacientes \leq 69 años con niveles de Cr $<$ 9,7 mg/dl; pacientes de 70 a 80 años con índice cardiotorácico [ICT] $<$ 52,4% y niveles de AU $>$ 6,3 mg/dl o pacientes \geq 81 años con niveles de PCR-as \leq 992,3 ng/ml y niveles de ferritina \leq 40 ng/ml).
- Estadio 3 (pacientes de 70 a 80 años con ICT $<$ 52,4% y niveles de AU \leq 6,3 mg/dl o pacientes de 70 a 80 años con ICT $>$ 52,4%).
- Estadio 4 (pacientes \geq 81 años con niveles de PCR-as \leq 992,3 ng/ml y niveles de ferritina $>$ 40 ng/ml o pacientes \geq 81 años con niveles de PCR-as $>$ 992,3 ng/ml).

Resultados de la variable principal

En el análisis multivariante se encontró una asociación significativa entre los niveles elevados de ANGPTL2 y un incremento del riesgo de mortalidad de pacientes en hemodiálisis (HD) tras ajuste por edad, sexo, tiempo en HD, estado nutricional y metabolismo mineral óseo (*hazard ratio* [HR]: 2,32; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,43-3,75). Esta asociación continuó siendo significativa después del ajuste de los niveles de la PCR-as (HR: 2,04; IC95%: 1,10-3,77).

Resultados de las variables secundarias

En el modelo de regresión de Cox ajustado a cada estadio pronóstico, suponía un riesgo 8 veces mayor el riesgo de mortalidad con niveles elevados de ANGPTL2 en el estadio 1 (HR: 8,88; IC95%: 5,35-14,74), mientras que en los estadios 2, 3 y 4 el HR era de 1,72 (IC95%: 1,20-2,49); 6,56 (IC95%: 1,93-22,26), y 1,47 (IC95%: 0,78-2,79), respectivamente. Por tanto, niveles elevados de ANGPTL2 estaban fuertemente asociados con mayor riesgo de mortalidad, fundamentalmente, en pacientes con un perfil pronóstico relativamente benigno (estadios pronósticos 1, 2 y 3), pero no en el grupo de mayor riesgo (estadio 4).

También encontraron una fuerte asociación entre los niveles elevados de ANGPTL2 y el aumento del riesgo de mortalidad, especialmente en el grupo de individuos con menos factores relacionados con el envejecimiento (edad $<$ 63 años, sin diabetes y tiempo de duración en diálisis $<$ 6,2 años), pero esta asociación no fue significativa en el grupo opuesto.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los niveles séricos de ANGPTL2 pueden servir como un biomarcador de mortalidad en pacientes en hemodiálisis crónica. Además, es un interesante marcador de mortalidad en perfiles pronósticos benignos sin evidentes fenotipos de envejecimiento.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio de cohorte prospectivo en una población uniforme en hemodiálisis crónica que valora la ANGPTL2 como un nuevo marcador pronóstico. Esta proteína pertenece al grupo de las proteínas similares a la angiopoyetina que están involucradas en la angiogénesis y el metabolismo lipídico. A nivel renal, esta proteína se expresa en células epiteliales tubulares, macrófagos intersticiales y en podocitos. Su función se relaciona con la progresión de la fibrosis¹; por tanto, se podría esperar una mayor mortalidad en pacientes con niveles circulantes más altos de ANGPTL2.

Desde el punto de vista metodológico, la mayor fortaleza del estudio es el tiempo de seguimiento (6 años), su poca pérdida de pacientes y la estratificación que hacen los autores según el «perfil pronóstico» que *a priori* tienen los participantes. Su principal debilidad, como aceptan los propios autores, es que solo se ha analizado la mortalidad general, sin poder diferenciar entre las diferentes causas (p. ej., la cardiovascular). Además, el sesgo de selección inherente del estudio (al contar solo los que firmaron el consentimiento informado) ha sido atenuado con un adecuado porcentaje de inclusión en el análisis estadístico final (80% de la población total).

Desde el punto de vista conceptual, el estudio marca el camino para ahondar en los mecanismos que subyacen a la mortalidad de grupos con perfil de riesgo bajo.

Desde el punto de vista clínico, se trata de un biomarcador pronóstico de mortalidad muy interesante que debe considerarse en la población en hemodiálisis crónica. Además, desde nuestro punto de vista, otra población que podría beneficiarse son los pacientes en lista de espera de trasplante renal, dado que es una subpoblación perteneciente a un «perfil pronóstico benigno» y que, sin embargo, presenta resultados diversos en el postrasplante. También, con este criterio, debería analizarse el comportamiento de este marcador en la población en diálisis peritoneal.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La ANGPTL2 podría considerarse un marcador emergente de mortalidad general en pacientes en hemodiálisis crónica. Sería interesante observar su comportamiento en diálisis peritoneal y en la subpoblación de pacientes en lista de espera de trasplante renal.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Biomarcadores de mortalidad en enfermedad renal crónica

Subespecialidad: Hemodiálisis, nefrología clínica

Subtema: Biomarcadores de mortalidad en hemodiálisis crónica

Tipo de artículo: Estudio de tipo cohorte prospectivo

Palabras clave: Enfermedad renal crónica terminal. Hemodiálisis. Mortalidad. Inflamación. Pronóstico

NIVEL DE EVIDENCIA: 2b

GRADO de RECOMENDACIÓN: B

(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>).

Conflicto de intereses

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nishi H. Angiopoietin-like protein 2 and kidney fibrosis: lessons from knockout mice. *Kidney Int.* 2016;89:272-4.

¿El reentrenamiento en diálisis peritoneal disminuye el riesgo de peritonitis?

Xu Y, Zhang Y, Yange B, Luo S, Yang Z, Johnson DW, Dong J. Prevention of peritoneal dialysis-related peritonitis by regular patient retraining via technique inspection or oral education: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:676-86.

Análisis crítico: **Elena Astudillo Cortés, Miguel Núñez Moral, Carmen Rodríguez Suárez***

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo

Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Oviedo

NefroPlus 2020;12(2):55-58

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Ensayo clínico aleatorizado de un único centro. Se incluyó a pacientes incidentes en diálisis peritoneal (DP) desde diciembre de 2010 hasta junio de 2016. Seguimiento de 2 años. Evaluación inicial de los pacientes y cada 2 meses. Registrado en clinicaltrials.gov (NCT01621997).

■ Asignación

 Método de aleatorización mediante programa informático. Asignación de pacientes por aleatorización sin enmascaramiento a 3 grupos 1:1:1 (reentrenamiento técnico, reentrenamiento oral y grupo control).

■ Ámbito

 Pacientes incidentes en DP en el Hospital Universitario de Pequín (China).

■ Pacientes

 De un total de 344 pacientes incidentes se reclutó a 150 y se excluyó a 194 (128 no cumplían los criterios de inclusión y 66 se negaron a participar).

■ Criterios de inclusión

- Edad entre 18 y 80 años.
- Tiempo en DP inferior a 1 semana.
- Intercambios de DP por el paciente o por cuidador fijo.
- Disponibilidad para seguimiento cada 2 meses.
- Uso de solución de glucosa con tampón de lactato producida por Baxter (China).
- Firma de consentimiento informado.

■ Criterios de exclusión

- DP automatizada.
- Embarazo.
- Comorbilidades agudas dentro del mes anterior.

- Riesgo, a criterio de los investigadores, de abandono del estudio en los próximos 6 meses por: muerte, transferencia a hemodiálisis (HD), trasplante o recuperación de la función renal.
- Problemas socioeconómicos.
- Disfunción cognitiva/psíquica.
- Barrera idiomática.
- Peritonitis previas.

■ Intervenciones

Todos recibieron formación inicial protocolizada por parte de 3 enfermeras con más de 20 años de experiencia sobre la realización del intercambio de bolsas y la prevención de la peritonitis. La duración media del entrenamiento fue de 3-7 sesiones de 3-4 horas cada sesión. Cada paciente fue supervisado por la misma enfermera durante todo el periodo.

En el protocolo de formación se explicaba el funcionamiento del sistema de doble bolsa y se visualizaba un vídeo con los pasos a seguir en el intercambio. Se solicitó a los pacientes que repitieran los pasos del intercambio con la supervisión de la enfermera para corregir cualquier error de inmediato y se cumplimentaba una lista de verificación de evaluación por parte de las enfermeras. Esta lista evaluaba las habilidades de intercambio y consistía en una hoja de puntuación que enumeraba los errores comunes durante la realización del cambio de bolsa. Cada elemento se registraba como «sí» o «no». Los errores se buscaban en el aseo (limpieza de uñas, comprobación de la fecha de caducidad de las bolsas, uso de mascarilla, lavado de manos correcto, realización de la purga previa antes de infundir el líquido en el abdomen y evitación de cualquier posible contaminación). Para 8 errores críticos, se calculó el total de respuestas «sí».

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

La formación continuó hasta que el paciente (o el asistente) pudo realizar de manera segura todos los pasos requeridos, reconocer la contaminación y el riesgo de infección, y demostrar conocimiento de respuestas adecuadas a problemas potenciales.

Los reentrenamientos se realizaban cada 2 meses durante 2 años de forma práctica en el grupo de inspección y con respuesta al cuestionario oral en el otro.

Los pacientes del grupo de inspección de la técnica:

- Recibieron reentrenamiento en sesiones individuales.
- El primer reentrenamiento se proporcionó 2 meses después del entrenamiento.
- Durante el reentrenamiento, los pacientes realizaron un cambio de bolsa con la supervisión de una enfermera, la cual se aseguró de que se evitaran todos los errores enumerados en la lista de verificación y corrigió los pasos incorrectos.

En el grupo de educación oral:

- Una enfermera, en la consulta, abordó todos los elementos de la lista de verificación uno por uno para recordarle al paciente los puntos clave del cambio de bolsa.

Los pacientes del grupo control no recibieron ningún reentrenamiento.

Las puntuaciones se calcularon como la suma de los elementos de error durante el intercambio de la bolsa para los pacientes del grupo de inspección de la técnica o como la suma de las respuestas «sí» en el cuestionario interactivo para los pacientes del grupo de educación verbal.

■ Variables de resultado

Variable principal

Primer episodio de peritonitis. El objetivo principal fue analizar el tiempo sin peritonitis y si el reentrenamiento puede influir en la disminución o retraso de la infección peritoneal.

Variables secundarias

- Primer episodio de peritonitis no entérica.
- Primer episodio de peritonitis entérica.
- Transferencia a HD.
- Muerte por cualquier causa.

Las características basales se recogieron al inicio del estudio (variables demográficas, nivel socioeconómico, comorbilidades y parámetros bioquímicos relacionados con el riesgo de peritonitis). Se recopilaron datos relacionados con la infección peritoneal y se calculó la tasa de peritonitis en cada grupo. Para el tratamiento se siguieron las recomendaciones de las guías clínicas ISPD (tratamiento empírico: cefalosporina de 3.ª generación + cefazolina o vancomicina; ajuste posterior según antibiograma). Se realizó profilaxis preimplante de catéter y anterior a maniobras de riesgo. La cura del orificio de salida fue con mupirocina. La adecuación (Kt/V) se analizó al mes del inicio de la DP.

■ Tamaño muestral



No se calculó el tamaño de la muestra. Se justifica por falta de evidencia sobre la reducción del riesgo de peritonitis mediante el reentrenamiento, por lo que este ensayo se diseñó como un estudio piloto. Se incluyó a 50 pacientes en cada grupo. El tiempo medio de seguimiento lo fijaron en 24 meses, basándose en su estudio previo, en que la mediana de tiempo sin peritonitis fue de 24 meses¹.

Asignación de los 150 pacientes incluidos:

- Grupo de reentrenamiento técnico (n = 50).
- Grupo de reentrenamiento oral (n = 50).
- Grupo control (no realizaba reentrenamiento).

■ Ética

Se obtuvo la aprobación del Comité de Ética del Hospital de la Universidad de Pequín.

■ Estadística

Las variables simétricas se expresaron como media y desviación estándar; las asimétricas, como medianas, y las categóricas, como porcentajes. El análisis de los datos fue por intención de tratar. Se utilizaron curvas de Kaplan-Meier para expresar supervivencia libre de peritonitis. La diferencia entre la supervivencia de los 3 grupos se evaluó mediante la prueba de rango logarítmico.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Los autores no encontraron diferencias entre el tiempo hasta la primera infección peritoneal en los 3 grupos, a nivel global. En el caso de las peritonitis por germen no entérico, el grupo de inspección de la técnica tuvo una incidencia significativamente menor que el resto de grupos.

Características basales

No se encontraron diferencias significativas entre los participantes, salvo que existía un mayor número de varones en el grupo de educación oral frente al de inspección ($p = 0,009$).

Los parámetros de laboratorio fueron similares entre los distintos grupos, salvo el nivel de hemoglobina, que era más bajo en el grupo de educación oral ($p = 0,001$).

El tiempo de seguimiento fue uniforme entre todos los pacientes de reentrenamiento por inspección, educación oral o control, con una media de $48,4 \pm 20,6$; $43,7 \pm 22,7$ y $50,5 \pm 25$ meses, respectivamente.

La puntuación de errores cometidos durante la realización técnica fue baja en todos los grupos, pero, a partir del sexto mes, se detectó un aumento en los fallos (50%: lavado incorrecto de manos o falta de comprobación de caducidad/fugas; 11,5%: no usaban mascarilla ni gorro) en los pacientes con reentrenamiento presencial en comparación con aquellos con educación verbal ($p < 0,05$).

Resultado principal

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo transcurrido hasta el primer episodio de peritonitis entre los 3 grupos. En comparación con el grupo con atención habitual, no hubo diferencias significativas en el riesgo de primera peritonitis en el grupo de inspección de la técnica ni en el grupo de educación oral (*hazard ratio* [HR]: 0,87; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0,47-1,62 y HR: 0,82; IC95%: 0,45-1,53, respectivamente).

Resultados secundarios

Se constató una disminución de riesgo de primera peritonitis no entérica en el grupo de reentrenamiento por inspección (HR: 0,33; IC95%: 0,12-0,92) frente al de atención habitual, que no se observó en el de educación verbal (HR: 0,77; IC95%: 0,36-1,67).

En el caso de las peritonitis no entéricas, la incidencia del primer episodio de peritonitis en el grupo control (0,07/paciente-año) fue significativamente mayor que en el grupo de inspección de la técnica (0,02/paciente-año; $p < 0,01$), pero fue comparable a la incidencia en el grupo de educación oral (0,06/paciente-año).

No hubo diferencias en la incidencia del primer episodio de peritonitis por microorganismos entéricos y peritonitis con cultivo negativo entre los grupos.

Tampoco hubo diferencias en el total de episodios de peritonitis, 0,13/paciente-año (IC95%: 0,06-0,21) en el grupo de inspección de la técnica, 0,19/paciente-año (IC95%: 0,09-0,3) en el grupo de educación oral y 0,17/paciente-año (IC95%: 0,09-0,26) en el grupo de atención habitual.

Respecto a la transferencia a HD, trasplante y mortalidad, los hallazgos fueron superponibles, sin diferencias intergrupales.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La realización del reentrenamiento periódico, ya sea por inspección de la técnica o por educación verbal, no supuso una disminución del riesgo de peritonitis, si bien el método de inspección ofrece una tendencia a disminuir el riesgo de peritonitis no entéricas.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Las peritonitis en DP siguen siendo un serio problema, ya que se asocian con un mayor riesgo de hospitalizaciones, de abandono de la técnica y de mortalidad². Existen recomendaciones de entrenamiento inicial (guías ISPD), pero no hay criterios homogéneos sobre los reentrenamientos (para quién, cuándo, dónde, cómo, etc.). En general parece que el entrenamiento/reentrenamiento práctico fija mejor los conceptos que la educación oral.

Con este artículo, los investigadores tratan de aportar conocimiento sobre si el reentrenamiento puede influir en un descenso de la incidencia de peritonitis. Los resultados obtenidos no demuestran asociación entre reentrenamiento y la disminución del riesgo de peritonitis, pero se observa una tendencia a disminuir el riesgo de peritonitis no entéricas en el caso de los reentrenamientos prácticos.

La fortaleza de este trabajo es su diseño de investigación, pues se trata de un ensayo clínico aleatorizado. Los participantes fueron aleatorizados por programa informático y distribuidos en 3 grupos: reentrenamiento técnico, reentrenamiento oral y grupo control. Estos reentrenamientos fueron realizados por 3 enfermeras con más de 20 años de experiencia, con lo que disminuyó así el sesgo interobservador.

Estas son las limitaciones que observamos:

- Estrictos criterios de selección: aunque el método de selección es aleatorizado, quizá los estrictos criterios de selección perjudican sus resultados. El número de excluidos fue mayor que los pacientes participantes (194 frente a 150). Los rígidos criterios de exclusión pudieron acarrear un sesgo de selección, incluyendo en el estudio solo a pacientes cumplidores, bien formados, con buen nivel socioeconómico y menor comorbilidad.

- Falta de información sobre el cuidador: no se describe el tipo (profesional o no) y el número de pacientes con cuidador en cada grupo podría desvirtuar los resultados.
- La variabilidad en la duración del entrenamiento (entre 9 y 28 horas): la ISPD establece un tiempo de 15 horas. Una mayor o menor duración parece que favorece las infecciones peritoneales³. Esta variabilidad no descrita en la muestra podría ser una variable confusora.
- Muestra pequeña y tiempo de seguimiento (comentado por los autores): al inicio del estudio los 3 grupos estaban compuestos por 50 pacientes. Durante el seguimiento abandonaron 82, quedando un total de 25 individuos en información técnica, 18 en información oral y 25 en el grupo control. Cabe destacar que en el grupo de información técnica 7 pacientes abandonaron, por considerar excesivos los reentrenamientos. Posiblemente se produjo una salida de los pacientes menos cumplidores, lo que pudo interferir en los resultados. El trabajo llevado a cabo por Chow et al.⁴ sobre la correlación entre llegar tarde a los entrenamientos de los pacientes y un aumento de peritonitis nos hace pensar en que la falta de compromiso está relacionada con el riesgo de sufrir infección peritoneal.

Además, la pequeña muestra resultante en cada grupo y el tiempo de seguimiento de 2 años provocaron unas tasas de infección por gérmenes no entéricos poco habituales (grupo sin reentrenamiento: 0,07/paciente-año; inspección de la técnica: 0,02/paciente-año; educación oral: 0,06/paciente-año). Aunque sus datos muestren significación estadística ($p < 0,01$) en las infecciones peritoneales no entéricas, probablemente no tenga relevancia clínica.

Otras limitaciones, también comentadas por los autores, son: el ámbito hospitalario y la frecuencia del reentrenamiento, que condiciona abandonos, el hecho de ser un estudio unicéntrico y la falta de enmascaramiento.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Se trata de un trabajo con buen diseño y realización, y de interés, pero con limitaciones que quizás alteran sus resultados y, por ello, sus conclusiones.

El interés de este trabajo radica en conocer el valor del reentrenamiento en la prevención de la peritonitis.

Coincidimos con los autores en la necesidad de desarrollar métodos de reentrenamiento multifacéticos, que sean bien aceptados por los pacientes, y de determinar el momento y la frecuencia óptimos del reentrenamiento.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Reentrenamiento y riesgo de peritonitis

Subespecialidad: Diálisis peritoneal

Tipo de artículo: Intervención

Palabras clave: Reentrenamiento. Peritonitis. Diálisis peritoneal

NIVEL DE EVIDENCIA: Bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Los Dres. Elena Astudillo Cortés, Miguel Núñez Moral y Carmen Rodríguez Suárez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dong J, Chen Y. Impact of the bag exchange procedure on risk of peritonitis. *Perit Dial Int.* 2010;30:440-7.
2. Boudville N, Kemp A, Clayton P, Lim W, Badve SV, Hawley CM, et al. Recent peritonitis associates with mortality among patients treated with peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1398-405.
3. Figueiredo AE, Bernardini J, Bowes E, Hiramatsu M, Price V, Su C, et al. ISPD Guidelines/Recommendations. A syllabus for teaching peritoneal dialysis to patients and caregivers. *Perit Dial Int.* 2016;36:592-605.
4. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Law MC, Kwan BC, Li PK. Adherence to peritoneal dialysis training schedule. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22:545-51.

¿El uso de catéteres peritoneales de punta recta mejora los resultados de la técnica?

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: **Laura del Río García[†]**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario San Agustín. Avilés

NefroPlus 2020;12(2):59-62

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado, con un seguimiento de 21 meses, que compara 2 tipos de catéteres peritoneales.

■ Asignación

- Aleatorizada en proporción 1:1, que se llevó a cabo mediante un sistema informatizado.

■ Enmascaramiento

- No enmascarado.

■ Ámbito

- Se incluyó a 316 pacientes, de los que se distribuyó al azar a 308 tras excluir a 8, a los cuales se les implantó el catéter peritoneal mediante laparoscopia por obesidad, pertenecientes a 2 hospitales de Hong Kong.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años que requerían inserción de catéter. Se permitió la participación de pacientes que ya anteriormente habían tenido otro catéter (reinscripción).

■ Criterios de exclusión

Pacientes con contraindicación para diálisis peritoneal (DP) o que hubieran participado en algún otro estudio en los 30 días previos a la aleatorización.

No participaron pacientes con obesidad extrema o aquellos en que se previera que precisaran alguna otra intervención laparoscópica.

■ Intervención

Los catéteres empleados en el estudio fueron Tenckhoff con 2 manguitos, de cuello recto, con porción intraabdominal con terminación recta, o bien en espiral/ en cola de cerdo. Todos los catéteres fueron colocados

por nefrólogos experimentados empleando la técnica de disección abierta: incisión medial o paramedial, con manguito distal en la vaina del recto y manguito proximal en el tejido subcutáneo entre 2 y 4 cm del orificio de salida.

De los 308 pacientes a quienes se les implantó el catéter:

- 153 recibieron catéter recto.
- 155 recibieron catéter en espiral.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Incidencia de disfunción del catéter que requiera intervención quirúrgica.

■ Variables secundarias

- Dolor a la perfusión, medido usando escala visual analógica con un rango de 0 a 10. Se les preguntó por el dolor alrededor de 1 mes tras el inicio de la diálisis.
- Riesgo de peritonitis.
- Fallo de la técnica y supervivencia del catéter.

■ Tamaño muestral

- Se calculó un tamaño muestral de 264 pacientes para detectar una reducción clínicamente significativa de las complicaciones de hasta el 7%, con una potencia del 80% y un error tipo 1 del 5%.

■ Estadística

Los análisis se realizaron por intención de tratar (todos los participantes que se sometieron a asignación aleatoria) y por protocolo (todos los participantes que recibieron diálisis peritoneal después de la inserción del catéter tras técnica de disección abierta).

Se realizó un análisis de subgrupos para conocer las diferencias en la tasa de complicaciones según si eran

*Pese a que este artículo se revisó en el número anterior de *NefroPlus* (*NefroPlus*. 2020;12(1):51-4, disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-nefroplus-485-pdf-X1888970020004820>), se incluye este segundo análisis porque aporta una visión distinta y una información complementaria al anterior.

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

pacientes incidentes en diálisis peritoneal o si aquellos ya habían tenido un catéter previamente (reinserciones). Se utilizaron las pruebas estadísticas habituales: U de Mann-Whitney, χ^2 , prueba de rango logarítmico y la prueba de la *t*, según las variables, y prueba de Kaplan-Meier para el análisis de supervivencia. Un valor de

$p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Se utilizó el programa SPSS, versión 24.

■ Promoción y conflicto de intereses

Financiado por la Universidad China de Hong Kong. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se aleatorizó a 308 pacientes, tras excluir a 8 que, a causa de su obesidad, requirieron colocación del catéter peritoneal por laparoscopia. La población por intención de tratar incluyó a esos 308 pacientes, de quienes 153 recibieron catéteres rectos y 155, catéteres en espiral.

Las características basales de los grupos eran homogéneas, con pacientes con una media de edad de 61 años, con un predominio de varones (mayor en el grupo de catéter recto [67%] que en el de espiral [62%]; $p = 0,3$), sin encontrar diferencias en cifras de albúmina sérica, índice de masa corporal o comorbilidad previa.

En cambio, había diferencias en cuanto a la cantidad de cirugías previas, más numerosas en el grupo que recibió catéter recto (el 45 frente al 21%; $p = 0,4$), con mayor porcentaje de reinserciones (el 17,6 frente al 9%), y menor porcentaje de diálisis peritoneal automatizada (el 6,5 frente al 12,9%; $p = 0,08$); 4 pacientes (2,6%) en el grupo de catéter recto y 5 (3,2%) en el grupo de catéter en espiral tenían un índice de masa corporal superior a 35 kg/m².

No se perdió ningún paciente durante el seguimiento del ensayo.

La tasa de peritonitis fue de 0,37 episodios por año.

Variable principal

En el análisis por intención de tratar, la incidencia de disfunción del catéter o fallo del drenaje no difirió entre los grupos de catéter en espiral y catéter recto (5,8 y 2,0%, respectivamente; $p = 0,1$).

Después de excluir 2 casos con mala colocación del catéter (uno en vejiga y otro en espacio preperitoneal), pertenecientes al grupo de catéter recto, la población por protocolo consistió en 306 pacientes: 151 en el grupo de catéter recto y 155 en el grupo de catéter en espiral.

Durante el periodo de seguimiento de 21 meses, hubo un total de 10 episodios de disfunción del catéter o fallo del drenaje (3,3%) que requirieron intervención quirúrgica (8 cirugía abierta y 2 laparoscópica), 9 en el grupo de catéter espiral y 1 en el grupo de catéter recto.

Por tanto, 9 pacientes de 155 que recibieron catéteres en espiral (5,8%) presentaron disfunción del catéter frente a 1 de 151 que recibieron catéteres rectos (0,7%), y la diferencia en el riesgo de disfunción del catéter fue del 5,1% (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1,2-9,1; $p = 0,02$). La *hazard ratio* (HR) del resultado primario para los catéteres en espiral frente a los catéteres rectos fue de 8,69 (IC95%: 1,10-68,6; $p = 0,04$).

En los análisis de sensibilidad que evaluaron la supervivencia libre de eventos desde el momento del inicio de la diálisis, en lugar del momento desde la inserción del catéter, los resultados fueron similares.

Variables secundarias

No hubo asociación de los catéteres en espiral con el riesgo de peritonitis (HR: 0,87; IC95%: 0,60-1,27; $p = 0,5$). Tampoco hubo diferencias en la supervivencia del catéter (HR: 0,95; IC95%: 0,73-1,23; $p = 0,7$).

En cuanto al dolor a la perfusión mediante escala visual analógica, encontraron una puntuación de dolor leve, pero estadísticamente más baja, en el grupo de catéter recto, de 0,0 (con un rango intercuartílico de 0,0-1,0), frente al grupo de catéter en espiral, de 1,0 (0,0-2,0); $p < 0,001$. En general, las 3/4 partes de los participantes comunicaron una puntuación de dolor por perfusión ≤ 1 sobre 10.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que los catéteres rectos son menos propensos a la disfunción del catéter que los catéteres en espiral y presentan menos dolor a la perfusión.

Señalan como fortalezas el tamaño muestral y la inclusión > 95% de sus pacientes en DP. Como limitación, puede citarse el hecho de que fuera un estudio abierto, aunque el evento primario se basó en evaluación objetiva; además, al realizarse en población china, los resultados podrían no ser generalizables.

■ COMENTARIOS DE LA REVISORA

Disponer de un buen acceso para la DP es una pieza fundamental para obtener unos buenos resultados en la técnica. Los más empleados son los catéteres Tenckoff, con porción intraabdominal con terminación recta o en espiral¹. Hasta la fecha se dispone de poca evidencia de la superioridad de uno frente a otro, porque los estudios disponibles tienen un tamaño muestral pequeño (no más de 190 pacientes) y con resultados dispares, aunque los más recientes sugieren que los catéteres de punta recta podrían ser superiores²⁻⁴. Dada esta escasa evidencia, en las últimas guías de 2019 sobre acceso para DP de la International Society for Peritoneal Dialysis, siguen recomendando utilizar ambos catéteres mencionados indistintamente¹.

Y así surge este estudio, que tiene como objetivo evaluar la hipótesis de que los catéteres rectos mejoran los resultados del tratamiento de DP respecto a los enrollados.

Cuenta con un tamaño muestral bastante superior a los ensayos previos, con un N de 308 pacientes. Todos los catéteres fueron implantados siguiendo el mismo protocolo de profilaxis antibiótica, técnica quirúrgica y mismo personal (nefrólogos experimentados).

Tras un seguimiento de 21 meses, los resultados de este estudio demuestran que los catéteres con extremo recto se asocian a un menor porcentaje de disfunción que requiera intervención quirúrgica (abierta o laparoscópica). En este grupo de pacientes que recibieron catéter con extremo recto, había un mayor porcentaje de cirugía abdominal previa (el 45 frente al 21%) y de reinserciones (el 17,6 frente al 9%).

No obstante, hay que considerar el efecto centro, ya que se trata de 2 hospitales con un número importante de pacientes incidentes y prevalentes en DP, con una tasa de complicaciones global muy baja; solo 10 de los 306 catéteres (el 3,3%) del total tuvieron disfunción en el periodo de seguimiento. Tampoco se incluyeron en el estudio pacientes con obesidad extrema, ni aquellos con necesidad de omentectomía, reparación de hernias o liberación de adherencias. Por último, está el hecho de que está realizado en población china. Por todos estos motivos, los resultados podrían no ser extrapolables a nuestra población de pacientes ni a nuestros centros.

En cuanto a las variables secundarias, no encontraron diferencias en la tasa de peritonitis ni en la supervivencia del catéter. Reseñan que encontraron diferencias en el dolor a la perfusión, pero sin ser un hallazgo clínicamente relevante dada la escasa diferencia de un solo punto (sobre 10) en la escala visual analógica entre ambos catéteres.

■ CONCLUSIONES DE LA REVISORA

Los resultados de este estudio sugieren que los catéteres rectos, aunque con igual supervivencia de la técnica, se asocian a una tasa menor de disfunción. Es necesario realizar más estudios que incluyan a pacientes de otras poblaciones que nos permitan extrapolar estos resultados.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Catéter peritoneal.

Subespecialidad: Diálisis peritoneal.

Tipo de artículo: Ensayo clínico aleatorizado.

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Catéter peritoneal. Catéter peritoneal recto. Catéter peritoneal en espiral.

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Conflicto de intereses

La Dra. Laura del Río García declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crabtree JH, Shrestha BM, Chow KM, Figueiredo AE, Povlsen JV, Wilkie M, et al. Creating and maintaining optimal peritoneal dialysis access in the adult patient: 2019 update. *Perit Dial Int.* 2019;39:414-36.
2. Johnson DW, Wong J, Wiggins KJ, Kirwan R, Griffin A, Preston J, et al. A randomized controlled trial of coiled versus straight swan-neck Tenckhoff catheters in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:812-21.
3. Xie J, Kiryluk K, Ren H, Cheng YL, Leung CB, Pang WF, et al. Coiled versus straight peritoneal dialysis catheters: a randomized controlled trial and metaanalysis. *Am J Kidney Dis.* 2011;58:946-55.
4. Ouyang CJ, Huang FX, Yang QQ, Jiang ZP, Chen W, Qiu Y, Yu XQ. 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.

¿La inmunidad celular específica frente a citomegalovirus pretrasplante renal es útil para predecir el riesgo de infección por citomegalovirus postrasplante?

Jarque M, Crespo E, Melilli E, Gutiérrez A, Moreso F, Guirado L, et al. Cellular immunity to predict the risk of cytomegalovirus infection in kidney transplantation: A prospective, interventional, multicenter clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2020;ciz1209.

Análisis crítico: **Dolores Redondo-Pachón, Laura Llinàs-Mallol***

Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

Grupo de Investigación en Nefropatías. Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM). Barcelona

NefroPlus 2020;12(2):63-66

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado según el riesgo de infección por citomegalovirus (CMV) establecido mediante la caracterización de la respuesta celular específica frente a CMV previa al trasplante y el uso de 2 estrategias antivirales (profilaxis o terapia preventiva), y de 12 meses de duración.

■ Asignación

 *Block randomization* o aleatorización en bloque para garantizar grupos con el mismo tamaño muestral.

■ Enmascaramiento

 Doble ciego.

■ Ámbito

 Cinco unidades de trasplante renal de centros españoles.

■ Pacientes

 Pacientes que van a recibir un injerto renal con serología CMV IgG D⁺/R⁺, que reciben inmunosupresión de inducción con basiliximab o timoglobulina, y terapia de mantenimiento con tacrolimús, micofenolato mofetilo y prednisona. Los pacientes con inmunosupresión pretrasplante o que recibieron terapia de desensibilización fueron excluidos del estudio.

■ Intervención

Se estratificó a 160 pacientes en 2 grupos según el riesgo pretrasplante de infección por CMV determinado mediante la respuesta inmune celular específica frente a CMV (CMI, *CMV-specific cell-mediated immunity*). La CMI se caracteriza mediante ELISPOT-T (T-SPOT.CMV) cuantificando el número de células T secretoras de interferón γ (IFN- γ) específicas frente a CMV en sangre periférica. Según el valor de la CMI, se clasifican en 2 grupos (tabla 1).

Tabla 1. Grupos de pacientes según el valor de la respuesta inmune celular específica frente a CMV

Grupo A (n = 103) Bajo riesgo de infección por CMV		Grupo B (n = 57) Alto riesgo de infección por CMV	
Aleatorización			
Grupo A.1 (n = 49) Profilaxis ^a	Grupo A.2 (n = 54) Terapia preventiva ^b	Grupo B.1 (n = 27) Profilaxis ^a	Grupo B.2 (n = 30) Terapia preventiva ^b

CMV: citomegalovirus.

^aReciben terapia antiviral con valganciclovir 900 mg/día los 100 primeros días postrasplante.

^bReciben tratamiento antiviral si se detecta replicación por CMV o clínica compatible con infección viral.

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

El seguimiento se realizó durante 12 meses postrasplante y 23 de los 160 pacientes no finalizaron los 12 meses de seguimiento del estudio (14,3%).

■ Variables de resultado

Variable principal

- Incidencia de infección por CMV en el grupo de pacientes con alto riesgo frente a grupo de pacientes de bajo riesgo de infección por CMV pretrasplante y que reciben terapia antiviral preventiva (grupo A.2 frente a grupo B.2).

Variables secundarias

- Tasa de pacientes con infección por CMV que requieren tratamiento antiviral, los cuales desarrollan enfermedad por CMV e infección tardía por CMV tras finalización de la terapia profiláctica.
- Impacto de la inmunidad celular específica frente a CMV según la terapia de inducción.
- Influencia de la inmunidad celular específica frente al antígeno de CMV pp65.
- Predicción del riesgo de la inmunidad celular específica de CMV a los 15 días postrasplante.

■ Tamaño muestral



Se asume una tasa de infección del 10% en el grupo de bajo riesgo y una tasa de infección del 35% en el grupo de alto riesgo, y una aleatorización de 65:35.

A partir de esto, para obtener una diferencia significativa (5%) con una potencia del 80% se requerirían 52 y 28 pacientes en los grupos de bajo y alto riesgo, respectivamente. La prueba ELISPOT-CMV en pacientes D⁺/R⁺ tiene una sensibilidad del 83% y una especificidad del 65%. Se asume una tasa de abandono del 10%. Por todo ello, se planificó el reclutamiento de 160 pacientes.

■ Estadística

Todos los análisis se realizaron según intención de tratar. Los *cut-off* de predicción de la infección por CMV se calcularon mediante curvas ROC o curvas de eficacia diagnóstica. Para el análisis de la variable principal se utilizó la prueba de χ^2 . El riesgo de la infección por CMV se estimó mediante prueba de Cox y la tasa de infección en el tiempo, mediante curvas de Kaplan-Meier. La significación estadística se estableció en el 5%.

■ Promoción

Estudio financiado con becas de investigación nacionales e internacionales [ISCIII, BIO-DRIM Consortium, Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña, CERCA]. El estudio también ha sido parcialmente financiado por Oxford Immunotec Ltd., que ha proporcionado los ensayos T-SPOT.CMV.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

Incidencia de infección por CMV en pacientes con terapia preventiva

Los pacientes de alto riesgo de infección por CMV presentaron tasas de infección por CMV, de infección que requirió tratamiento y de enfermedad por CMV superiores a los pacientes de bajo riesgo (tabla 2).

Tabla 2. Incidencia de infección por CMV en pacientes con terapia preventiva

	Bajo riesgo de infección por CMV (grupo A.2)	Alto riesgo de infección por CMV (grupo B.2)
Incidencia de infección por CMV OR: 3,44 (IC95%: 1,30-9,08)	24/54 (44,4%)	22/30 (73,3%)
Infección por CMV que requiere tratamiento OR: 5,03 (IC95%: 1,86-13,57)	10/54 (18,5%)	16/30 (53,3%)
Incidencia de enfermedad por CMV OR: 6,50 (IC95%: 1,22-34,59)	2/54 (3,7%)	6/30 (20%)

CMV: citomegalovirus; IC95%: intervalo de confianza del 95%; OR: *odds ratio*.

Variables secundarias**Efecto de la respuesta celular específica frente a CMV pretrasplante según la terapia de inducción en pacientes con terapia preventiva frente a CMV**

Los pacientes de alto riesgo de infección por CMV que recibieron basiliximab presentaron mayor tasa de infección por CMV, de infección que requirió tratamiento y de enfermedad por CMV respecto a los pacientes con bajo riesgo de infección por CMV. Sin embargo, en aquellos pacientes que recibieron timoglobulina no se observaron diferencias entre los pacientes de alto y bajo riesgo de infección (tabla 3).

Impacto de la respuesta celular específica frente a CMV pretrasplante en pacientes con profilaxis antiviral

En el grupo de pacientes con profilaxis frente a CMV, independientemente de la terapia de inducción, la supervivencia libre de CMV fue mayor en los pacientes de bajo riesgo comparada con la de los pacientes de alto riesgo de infección por CMV (*odds ratio* [OR]: 11,8; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 2,3-59,7; $p = 0,003$). De forma similar ocurre con la supervivencia libre de infección por CMV que requiere tratamiento, que fue mayor en los pacientes de bajo riesgo de infección por CMV a pesar de no alcanzar totalmente la significación estadística (OR: 5,3; IC95%: 1-29,7; $p = 0,056$).

Predicción de infección por CMV según la respuesta celular específica frente a CMV pretrasplante

Los pacientes que desarrollaron infección y enfermedad por CMV presentaron menor proporción de células T IFN- γ frente a IE-1, pero no frente a pp65, respecto a los pacientes que no tuvieron infección o enfermedad por CMV. Sin embargo, en los pacientes con infección por CMV que requirió tratamiento, la respuesta frente a ambos antígenos (IE-1 y pp65) fue menor. El valor de corte establecido para discriminar los pacientes de alto riesgo frente a los de bajo riesgo se sitúa en $20 \text{ CMV (IE-1)-specific IFN-}\gamma \text{ spots}/3 \times 10^5 \text{ células}$.

Respuesta celular específica frente a CMV 15 días después del trasplante y riesgo de infección por CMV

El análisis de la respuesta celular específica frente a CMV realizada a los 15 días después del trasplante mejoró la predicción de infección por CMV respecto a su medición pretrasplante. El 42,7% de los pacientes que recibieron inducción con basiliximab y que fueron clasificados como bajo riesgo de infección por CMV se reclasificaron en alto riesgo según el resultado obtenido a los 15 días postrasplante.

Efecto protector del tipo de terapia antiviral según la respuesta celular específica frente a CMV

La respuesta celular específica frente a CMV a los 15 días postrasplante permite identificar a los pacientes que se pueden beneficiar de terapia preventiva respecto a profilaxis. Solo 2/22 (9%) pacientes de bajo riesgo y con terapia preventiva desarrollaron infección por CMV y ninguno desarrolló enfermedad por CMV.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La monitorización de la respuesta celular específica frente a CMV predice con precisión el riesgo de infección por CMV en pacientes que no reciben inducción con timoglobulina. Los receptores de trasplante renal CMV D⁺/R⁺ con alto riesgo de infección por CMV deben recibir profilaxis antiviral o se les debe aplicar un estrecho seguimiento. Este estudio demuestra que la medicina personalizada puede ser aplicable a pacientes con un trasplante renal para controlar la infección por CMV.

Tabla 3. Efecto de la respuesta celular específica frente a CMV pretrasplante según la terapia de inducción en pacientes con terapia preventiva frente a CMV

	Inducción con basiliximab (n = 128)			Inducción con timoglobulina (n = 32)		
	Alto riesgo	Bajo riesgo	p	Alto riesgo	Bajo riesgo	p
Incidencia de infección por CMV (%)	81,3	37,2	0,006	71,4	72,7	0,95
Infección por CMV que requiere tratamiento (%)	56,6	16,3	0,001	42,9	27,3	0,49
Incidencia de enfermedad por CMV (%)	26,1	4,7	0,022	0	0	-

CMV: citomegalovirus.

■ COMENTARIOS DE LAS REVISORAS

La infección por CMV es una complicación muy frecuente en el trasplante renal. Sabemos que esta infección viral impacta en la morbimortalidad de los pacientes trasplantados, además de tener unos elevados costes económicos. En la actualidad, la estimación del riesgo de infección por CMV se basa fundamentalmente en aspectos serológicos de donante y receptor¹, y no permite realizar una estimación individualizada y real del riesgo de esta infección viral en el paciente trasplantado. Por este motivo, la investigación en ensayos o biomarcadores específicos que nos hagan predecir de forma precisa el riesgo de infección por CMV es de alta relevancia clínica².

Este estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico tiene como objetivo principal evaluar si la inmunidad celular específica frente a CMV pretrasplante predice el riesgo de infección por CMV en receptores de trasplante renal durante el periodo postrasplante. Los autores evalúan la inmunidad celular mediante una técnica ELISPOT-T que permite clasificar a los pacientes en alto o bajo riesgo de infección. Con este ensayo de inmunidad específica se predice de manera eficiente el desarrollo de infección por CMV, especialmente en el grupo de pacientes que reciben inducción con basiliximab. Este hallazgo permite clasificar de forma individualizada a los pacientes en alto o bajo riesgo de infección, los cuales serán candidatos a recibir terapia antiviral universal o profilaxis de acuerdo con el riesgo de infección. De este modo, los pacientes de alto riesgo requerirán una monitorización y un seguimiento estrecho durante el postrasplante, mientras que en los pacientes de bajo riesgo esta monitorización podrá ser más flexible, lo que supone un ahorro de costes económicos y de personal, además de un beneficio para el paciente trasplantado.

Además, los autores demuestran que este ensayo es más preciso en la estratificación del riesgo a los 15 días después del trasplante. Es relevante mencionar que casi la mitad de los pacientes clasificados como bajo riesgo pretrasplante fueron reclasificados a alto riesgo según el resultado obtenido a los 15 días postrasplante.

Finalmente, de particular interés sería la evaluación de la eficacia de este ensayo en pacientes con otros esquemas de inmunosupresión que incluyan imTOR, dadas las numerosas evidencias de reducción de la tasa de infección en pacientes con este tratamiento inmunosupresor³.

El desarrollo de este tipo de ensayos novedosos es muy relevante para avanzar en la medicina personalizada en el campo del trasplante renal, especialmente en aspectos de alto impacto clínico y donde la estimación del riesgo se realiza en función de las características generales y poco precisas que no permiten la individualización terapéutica y de seguimiento clínico.

■ CONCLUSIONES DE LAS REVISORAS

Conocer la inmunidad celular específica frente a CMV pre- y postrasplante inmediato permite predecir con precisión el riesgo de infección por CMV y, por tanto, realizar una estrategia para controlar la infección viral individualizada. Su principal limitación es la baja capacidad de predicción en pacientes que reciben timoglobulina. Son necesarios futuros estudios para evaluar este ensayo con diferentes esquemas de inmunosupresión y en pacientes de alto riesgo serológico (R⁺/D⁻).

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Infección por citomegalovirus

Subespecialidad: Trasplante renal

Palabras clave: Trasplante renal. Infección por CMV. Inmunidad celular. ELISPOT

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

Conflicto de intereses

Las Dras. Dolores Redondo-Pachón y Laura Llinàs-Mallol declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The third international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation*. 2018;102:900-31.
2. Redondo-Pachón D, Crespo M, Yélamos J, Muntasell A, Pérez-Sáez MJ, Pérez-Fernández S, et al. Adaptive NKG2C+ NK cell response and the risk of cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients. *J Immunol*. 2017;198:94-101.
3. Brennan D, Legendre C, Patel D, Mange K, Wiland A, McCague K, et al. Cytomegalovirus incidence between everolimus versus mycophenolate in de novo renal transplants: pooled analysis of three clinical trials. *Am J Transplant*. 2011;11:2453-62.

¿Es segura la inmunorregulación inducida por la inmunoterapia celular y podría beneficiar a los receptores de trasplante renal de donante vivo?

Sawitzki B, Harden P, Reinke P, Moreau A, Hutchinson JA, Game DS, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonized design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *Lancet*. 2020;395:1627-39.

Análisis crítico: **Verónica López Jiménez, Teresa Vázquez Sánchez, Juana Alonso Titos, Domingo Hernández Marrero***

Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga. Málaga

Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA). Málaga

Red de Investigación Renal (REDinREN). Málaga

NefroPlus 2020;12(2):67-70

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

Se trata de 7 ensayos clínicos multicéntricos cooperativos de un solo brazo. El primero es un grupo de referencia (RGT, *reference group trial*) y los 6 restantes son ensayos clínicos no aleatorizados en fase 1/2 A. El estudio de referencia fue realizado entre diciembre de 2012 y diciembre de 2015, y los otros 6 ensayos, entre mayo de 2014 y noviembre de 2018, todos con periodo de seguimiento de 60 semanas. Registrados en ClinicalTrials.gov: NCT01656135, NCT02252055, NCT02085629, NCT02244801, NCT02371434, NCT02129881 y NCT02091232.

■ Asignación

No aleatorizado. Pacientes seleccionados de forma consecutiva.

■ Enmascaramiento

Ninguno (*open clinical trial*).

■ Ámbito

Pacientes reclutados en 8 centros de 5 países.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Receptores y donantes: consentimiento informado fechado y firmado, mayores de 18 años.
- Receptores: pacientes con insuficiencia renal crónica en espera de un trasplante renal aprobado para donante vivo.

■ Criterios de exclusión

- Receptores: trasplante (cualquier órgano o tejido) previo. Porcentaje de reactividad contra el trasplan-

te (PRA, *panel reactive activity*) superior al 40% en los 6 primeros meses de la inclusión en el estudio.

- Terapia previa de desensibilización.
- Positivo para el virus de la inmunodeficiencia humana, negativo para el virus de Epstein-Barr o hepatitis crónica viral.
- Enfermedad hepática importante, definida como niveles de aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) > 2 veces sobre el rango normal.
- Patología hematológica maligna o premaligna.
- Neoplasia maligna concomitante o antecedentes en los 5 años anteriores al inicio planificado del estudio (excluyendo el carcinoma de células basales/escamosas de piel no metastásico tratado con éxito).
- Evidencia de enfermedad local o sistémica.
- Tratamiento activo con inmunosupresores al inicio del estudio.
- Contraindicación conocida a la medicación del estudio.
- Mujeres con prueba de embarazo positiva o en periodo de lactancia, o aquellas en edad fértil, a menos que se garantice que no hay riesgo de embarazo.
- Pacientes incapaces de dar su consentimiento informado libremente.
 - Donantes: incapacidad para dar su consentimiento informado libremente, exposición a cualquier producto de investigación en el momento de la donación o en los 28 días previos a esta.
 - Donante y receptor con antígeno leucocitario humano (HLA) idéntico.

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

■ Intervenciones

Se realizaron 7 ensayos clínicos de un solo brazo y un análisis comparativo. Se llevó a cabo un primer ensayo con un grupo de referencia (RGT) con terapia estándar (basiliximab, tacrolimús, micofenolato de mofetilo y corticoides en pauta de reducción) y 6 ensayos con terapia celular (CTG, *cell therapy group*) que contenían células T reguladoras, células dendríticas o macrófagos. La selección de pacientes y la inmunosupresión fueron similares en el ensayo del grupo de referencia, excepto por el hecho de que la inducción con basiliximab se sustituyó por los productos de terapia celular y se permitió la reducción gradual de micofenolato mofetilo a los 9 meses del estudio, siempre y cuando no hubiera habido un episodio de rechazo agudo o deterioro de la función renal.

■ Variables de resultado

Variable principal

Rechazo agudo confirmado por biopsia renal.

Variables secundarias

- Cambios histopatológicos subclínicos.
- Tasa de filtrado glomerular por modificación de la dieta en la enfermedad renal (MDRD, *modification of diet in renal disease*).
- Aparición de anticuerpos anti-HLA específicos del donante (DSA).
- Niveles de tacrolimús.

■ Estadística

Para el RGT, se estimó una tasa de rechazo del 10%, aproximadamente, tras 60 semanas en tratamiento con inmunosupresión estándar. Así, un intervalo de confianza del 95% de 2 caras para una sola proporción de 0,106 predice una tasa de rechazo que varía del 3,2

al 18% con un tamaño de muestra de 66 pacientes. Los efectos adversos se codificaron centralmente mediante la versión 20.1 del *Diccionario médico de regulación de actividades y control de calidad*. El informe de los análisis comparativos de los cambios en la celularidad inmune entre pacientes en el RGT y CTG fue realizado *post hoc*. Se utilizaron métodos de Kaplan-Meier para calcular la tasa bruta de rechazo agudo. El objetivo primario (rechazo agudo) se describió para la población por intención de tratar y por protocolo. La incidencia de efectos adversos normalizada por cada 100 pacientes/año se calculó por intención de tratar. Se analizaron las diferencias en los resultados de la monitorización inmunitaria entre los pacientes del RGT antes del trasplante y los controles sanos por la prueba de Kruskal-Wallis seguida de la de Dunn-Bonferroni. Los cambios entre el momento pre- y postrasplante del mismo paciente se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon.

■ Promoción

La mayoría de los autores declaran haber recibido remuneración de la Comisión Europea (FP7 One Study) durante el estudio. Dos fueron subvencionados por el Ministerio alemán de Educación e Investigación. Otro autor reconoce retribución de Trizell y de Finvector Oy. Otras remuneraciones recibidas por distintos autores provienen de Chiesi, Sandoz, Astellas, Beckman Coulter Life Sciences, UCB Pharma, Third Rock Ventures, Rheos Medicine, Rubius Therapeutics y Novartis Pharma. Un autor tiene una patente emitida y es cofundador de Sonoma. Otro autor es inventor de una patente para la generación y expansión *in vitro* de células reguladoras T CD4CD25 por rapamicina. El resto declara no tener ningún conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Fueron cribados 782 pacientes, de los cuales se seleccionaron 130 y se incluyeron finalmente 104. En el grupo RGT había 66 y en el CTG, 38.

Análisis basal de los grupos

Los grupos son homogéneos en cuanto a las características basales tanto de los donantes como de los receptores, con una media de edad del receptor en el grupo RGT de $47,5 \pm 13,1$ años y de $47,6 \pm 12,7$ años en los ensayos CTG, con un predominio de varones en ambos grupos. Respecto a la etiología de la enfermedad renal, la más frecuente fue la poliquistosis en ambos grupos (el 24,2% en el grupo RGT y el 21,1% en el CTG).

Resultados

La tasa de rechazos agudos en el grupo RGT fue del 12% y el 16% en los ensayos CTG, con una incidencia temprana, aunque la gravedad del primer episodio según la clasificación de Banff fue similar en ambos grupos. Solo uno de los 8 primeros episodios de rechazo del grupo RGT se presentó después de las 2 semanas postrasplante.

La probabilidad de supervivencia del injerto libre de rechazo agudo a las 60 semanas postrasplante fue del 88% en el grupo RGT y del 84% en el grupo CTG.

En el grupo RGT, 7 de 51 testados (14%) tenían DSA. En los ensayos combinados CTG ocurrió en 5 de 33 pacientes (15%).

En los trasplantados del grupo CTG tratados con monoterapia, 2 de 15 (13%) desarrollaron DSA.

La tasa de filtrado glomerular (TFG) en todos los ensayos mostró un incremento similar (el 20 y el 21%, respectivamente) cuando se compararon las medianas de TFG a las 60 semanas tras el trasplante con la de la primera semana.

Los niveles valle de tacrolímús fueron similares en ambos grupos, con una media de $6,1 \pm 2,1$ ng/ml en el grupo RGT y $6,6 \pm 1,6$ ng/ml en el grupo CTG.

Dado que se trata de un ensayo cooperativo en fase 1/2, destaca la incidencia de efectos adversos serios en el grupo RGT en relación con infecciones, comparado con los ensayos CTG, que es hasta 6 veces superior. Las principales infecciones fueron por citomegalovirus, herpes y poliomavirus BK.

Efectos secundarios

No hubo un aumento de efectos secundarios en los ensayos clínicos con la terapia celular. Se describieron 12 efectos adversos en probable relación con la perfusión (uno de ellos cursó con aumento de creatinina sérica). Respecto al grupo de referencia, se objetivaron eventos adversos serios secundarios a infecciones. En ninguno de los ensayos hubo fallecimientos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El estudio sugiere que la terapia celular es un tratamiento potencialmente útil en receptores de trasplante renal de donante vivo para minimizar la carga de la inmunosupresión estándar. Los resultados de los ensayos con terapia celular indican que disminuir la inmunosupresión parece reducir el riesgo de infecciones virales. Los datos obtenidos animan a realizar estudios prospectivos aleatorizados que confirmen el beneficio de los protocolos con terapia celular sobre las infecciones.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La terapia celular dirigida a conseguir la tolerancia inmunológica sin necesidad de fármacos inmunosupresores es uno de los caminos futuros más prometedores en el trasplante renal. El enfoque ideal debería apuntar no solo a las células T, los principales actores de la aloinmunidad, sino que también debería regular la acción de las células B, los macrófagos y las células dendríticas, ya que todas están involucradas en la alorrespuesta tanto aguda como crónica. La administración de células con propiedades inmunorreguladoras podría cambiar el equilibrio entre las vías reguladoras y efectoras, y así habilitar al sistema inmunitario del huésped para prevenir la respuesta inmunológica y proporcionar la tolerancia del injerto^{1,2}.

El One Study es el primer ensayo clínico multicéntrico que compara los resultados, la seguridad y los efectos inmunológicos de múltiples terapias celulares en trasplante renal. Este estudio incluye 7 ensayos clínicos multicéntricos no aleatorizados en fase 1/2 A, realizados en receptores de donante vivo, y un análisis comparativo. Se trata de un primer ensayo con un grupo de referencia (RGT) con terapia estándar (basiliximab, tacrolímús, micofenolato mofetilo y corticoides en pauta de reducción) y 6 ensayos paralelos con terapia celular (CTG) que contenían un solo producto celular (células T reguladoras, células dendríticas o macrófagos) utilizando idéntica inmunosupresión basal y con la opción de minimizar la inmunosupresión a tacrolímús en monoterapia. Los resultados sugieren que la terapia celular es un tratamiento útil para minimizar la carga inmunosupresora en el trasplante renal de donante vivo que conduce a la restauración del sistema inmunitario hacia niveles menos inflamatorios, con lo que disminuyen así los efectos secundarios adversos de los fármacos inmunosupresores, como la reactivación de algunas infecciones virales, sin aumento en la tasa de rechazo agudo.

Cabe destacar que en el estudio no se menciona explícitamente si se lleva a cabo biopsia renal por protocolo o por indicación clínica. No obstante, se relatan cambios histopatológicos no relacionados con el aumento de la creatinina sérica, por lo que deben de haberse establecido por protocolo. Tampoco se describe en qué momento se realiza la biopsia renal y si esta se lleva a cabo al mismo tiempo en todos los grupos. La tasa de rechazo agudo fue similar en ambos grupos, si bien no se informa de la tasa de lesiones subclínicas en ambos brazos, lesiones que se observan con gran frecuencia (entre el 40 y el 50%) en las biopsias de protocolo y que pueden conducir al fallo renal crónico. En un futuro, este sería un campo de estudio interesante para abordar con la terapia celular.

Tampoco se especifica la relación de causalidad entre la reducción de la dosis de micofenolato y la aparición de infecciones, si esta reducción se debió simplemente a una menor inmunosupresión en los ensayos de CTG o se relacionó con la propia acción de la terapia celular.

Se trata de un informe inicial, en que los resultados de los ensayos clínicos CTG se presentan como un grupo combinado y no se muestran los resultados de los diferentes ensayos de forma individualizada, por lo que hay detalles importantes de cada uno de esos ensayos de los cuales no se muestra información, como los métodos de producción de las diferentes células, la dosificación celular, la programación de las perfusiones, los resultados clínicos e histológicos, y un conjunto completo de resultados de la monitorización inmunitaria central.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Una de las principales motivaciones para buscar nuevas terapias en el trasplante de órganos es reducir la necesidad de fármacos inmunosupresores para así minimizar su toxicidad. Este estudio muestra que, en receptores de trasplante renal de donante vivo, la terapia celular es un tratamiento útil a corto-medio plazo para minimizar la carga de inmunosupresión y reducir el riesgo de infecciones virales, sin aumento en la tasa de rechazo agudo. Estos resultados deberían ser contrastados con otros ensayos clínicos aleatorizados, con un mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Inmunoterapia celular

Subtema: Inmunosupresión

Subespecialidad: Trasplante renal

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Terapia celular. Rechazo agudo. Infección viral. Donante vivo. Inmunosupresión

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

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

Conflicto de intereses

Los Dres. Verónica López Jiménez, Teresa Vázquez Sánchez, Juana Alonso Titos y Domingo Hernández Marrero declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fioria S, Remuzzi G, Casiraghi F. Update on mesenchymal stromal cell studies in organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020;25:27-34.
2. Wood KJ, Bushell A, Hester J. Regulatory immune cells in transplantation. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:417-30.

¿Podrían unos marcadores urinarios no invasivos diagnosticar o predecir el rechazo en el trasplante renal?

Yang JYC, Sarwal RD, Sigdel TK, Damm I, Rosenbaum B, Liberto JM, et al. A urine score for noninvasive accurate diagnosis and prediction of kidney transplant rejection. *Sci Transl Med.* 2020;12:eaba2501.

Análisis crítico: **Sonia Baldoví Granell***

Servicio de Nefrología. Hospital Doctor Peset. Valencia

NefroPlus 2020;12(2):71-73

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

■ Tipo de diseño

 Estudio de cohortes prospectivo.

■ Pacientes

 Se recogen datos de 364 trasplantados renales pediátricos y no pediátricos (1-65 años) de 3 centros de trasplantes entre 2010 y 2018: Stanford University Medical Center (EE. UU.), University of California at San Francisco (UCSF; EE. UU.) e Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (México).

Estos datos se comparan con los de otro grupo de pacientes, en que se incluye a 54 personas sanas y a 183 pacientes con enfermedad renal crónica conocida de estadios 1 y 2.

■ Materiales y métodos

En este ensayo, los autores utilizan una serie de marcadores urinarios descritos por ellos mismos anteriormente para la detección de la enfermedad renal crónica en pacientes no trasplantados¹ para demostrar que podrían ser útiles para diagnosticar el rechazo agudo en el trasplante renal.

Para ello, utilizan muestras simples de orina (601) recogidas en un contenedor estéril. Con 5 ml de orina es

suficiente. Se centrifuga y se separa el sobrenadante, en que se miden 6 biomarcadores que calculan el daño renal a diferentes niveles:

- *Donor-derived cell-free DNA* (CfDNA): refleja la carga total de apoptosis en el daño renal.
- *Methylated fraction cfDNA* (m-cfDNA): detecta el daño en el parénquima renal.
- Proteínas totales: marcador tardío del daño glomerular.
- CXCL10: marcador conocido de inflamación en el riñón nativo y en el injerto renal.
- Clusterina: marcador de daño tubular.
- Creatinina urinaria: utilizada para ajustar los datos y controlar el estado de hidratación y la variación diurna.

Todos los pacientes trasplantados renales llevan triple inmunosupresión (esteroides + anticalcineurínicos y micofenolato mofetilo) y tienen biopsia renal, bien de protocolo (al 1.º, 3.º, 6.º y 12.º mes) o bien por deterioro de la función renal (considerado como un aumento > 20% de la creatinina).

Estas biopsias son analizadas por los anatomopatólogos de cada centro y por otro anatomopatólogo de la UCSF, a doble ciego.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Se analizan todas las muestras de orina y los resultados de las biopsias renales que confirman o no el diagnóstico histológico de rechazo agudo (RA) del injerto, y se los compara con los del grupo de personas sanas y con enfermedad renal conocida para encontrar un punto de corte entre 0 y 100 (puntuación Q) que permita estimar la «salud» del injerto renal.

Con una regresión nominal multivariable, encuentran un punto de corte con la mejor sensibilidad (94%) y especificidad (100%) para discriminar entre rechazo o no rechazo (para los autores, ≥ 32).

Los investigadores observan una gradación en la puntuación: una Q baja en los injertos estables, moderada en aquellos con RA dudoso y mucho mayor en los pacientes con RA, y además encuentran que, a mayor lesión en la clasificación histológica de Banff, mayor puntuación de Q.

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

En los voluntarios sanos, la Q era baja, algo mayor en los pacientes con ERC de estadio 1 y mayor (sin llegar a los niveles del RA) en aquellos con ERC de estadio 2.

Muy interesante es la observación que realizaron los investigadores respecto a los valores de Q de los trasplantados respecto al grupo de voluntarios sanos y pacientes con ERC de estadios 1 y 2. Aquellos con un injerto renal estable (función renal excelente, sin proteinuria y sin lesiones en la biopsia renal) presentaron Q mayores que el grupo control, lo que atribuyeron al hecho de que el injerto renal podría tener un daño de base: bien por el impacto de la isquemia-reperusión tras el trasplante, la isquemia crónica de los anticalcineurínicos, un daño inmunológico subclínico u otro motivo.

No encontraron diferencias de Q por la edad, etnia o sexo del receptor, si el donante era vivo o cadáver, si era un primer trasplante o un retrasplante, o grado de sensibilización del receptor, así como tampoco si el rechazo era mediado por células T o por anticuerpos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores proponen que su prueba de orina podría ser muy útil en el seguimiento de los pacientes trasplantados renales ya que es sencilla de realizar, no es invasiva y no precisa gran cantidad de orina ni equipos especiales de recogida, lo que incluso podría llegar a desbancar a la biopsia renal como método de referencia para el rechazo agudo en el trasplante.

Además, podría utilizarse para ajustar la inmunosupresión, ajustar el tratamiento del RA según su gravedad (la Q es una variable cuantitativa. A mayor lesión en la clasificación de Banff, mayor Q se encontraba), saber la respuesta/resolución del RA, etc. En definitiva, podría utilizarse para mejorar la supervivencia del injerto renal.

■ COMENTARIOS DE LA REVISORA

Pese a ser farragoso, el artículo es muy interesante. Como bien explican los autores, no se dispone de buenos métodos para saber el estado de un injerto renal: la creatinina o el filtrado glomerular, la proteinuria, etc. no son marcadores precoces de daño renal. La biopsia renal es cruenta y depende de la experiencia del anatomopatólogo y, por tanto, puede haber variabilidad interobservador. Además, tampoco es (en la mayoría de los casos) una técnica rápida.

Los marcadores sanguíneos que se están estudiando precisan equipos especiales para la extracción de la muestra, procesamiento por reacción en cadena de la polimerasa (PCR), son costosos, etc. La orina podría ser un excelente método de diagnóstico y de seguimiento de estos pacientes.

Sin embargo, como está planteado el artículo, la prueba que los autores proponen no es un buen medidor del rechazo agudo del injerto. No discrimina entre rechazo celular, mediado por anticuerpos, agudo o crónico... Probablemente tampoco discrimine respecto a otras patologías renales, como la nefropatía por virus BK, lesiones por isquemia, etc.

Esta prueba mide el daño/inflamación renal (a mayor daño histológico, mayor Q), probablemente precoz, y tal vez se podría obviar alguna biopsia renal (p. ej., de protocolo si la Q fuese muy baja), pero desbancar hoy día a la biopsia renal como método de referencia es una opción muy atrevida. Además, comentan que se podría hacer seguimiento de la respuesta del tratamiento del rechazo, por ejemplo, pero no lo han medido (lo explican como una «limitación» de su estudio).

■ CONCLUSIONES DE LA REVISORA

Pese a que la idea de tener un marcador precoz, no invasivo, sencillo de realizar y barato para el seguimiento del estado del injerto en los trasplantados renales es fantástica, se precisan más ensayos que permitan discernir exactamente dónde y cómo tendría aplicación.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Marcadores urinarios de daño renal

Subespecialidad: Trasplante renal, investigación

Palabras clave: Trasplante renal. Rechazo. Seguimiento. Test urinario

NIVEL DE EVIDENCIA: 2B

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

La Dra. Sonia Baldoví Granell declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Watson D, Yang JYC, Sarwal RD, Sigdel TK, Liberto JM, Damm I, et al. A novel multi-biomarker assay for non-invasive detection and quantitative monitoring of kidney injury. *J Clin Med.* 2019;8:499.

Pérdida precoz del injerto renal en paciente con antecedentes de nefrolitiasis

Elisa Berta Pereira Pérez¹, María José Torres Sánchez¹, Mercedes Caba Molina², Pilar Galindo Sacristán¹, María del Carmen de Gracia Guindo¹, Antonio Osuna Ortega¹

¹Departamento de Nefrología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

²Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

NefroPlus 2020;12(2):74-78

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

El planteamiento inicial de este caso clínico cerrado y los comentarios de los lectores pueden consultarse en la dirección:

<https://www.revistanefrologia.com/es-caso-cerrado-9>

INTRODUCCIÓN

La urolitiasis es un proceso patológico común con una incidencia del 0,5-1% y una prevalencia del 5-10% con diferencias raciales y geográficas¹. El riesgo de nefrolitiasis depende de la composición de la orina, que puede verse afectada por algunas enfermedades y hábitos del paciente.

Existen diferentes teorías sobre la formación de cálculos y los diferentes tipos de litiasis pueden tener diferentes eventos iniciadores².

Entre las posibles causas de esta patología, nos encontramos con la hiperoxaluria. Se trata de la eliminación urinaria de oxalato superior a 45 mg/día/1,73 m² y, con frecuencia, superior a 80 mg/día/1,73 m². Existen diferentes tipos; entre ellos, la hiperoxaluria primaria (HOP) es el resultado de defectos genéticos bioquímicos del metabolismo del oxalato en el hígado. A su vez, el tipo I se debe al déficit de la alanina glioxilato aminotransferasa. Se caracteriza por litiasis recurrentes, nefrocalcinosis, depósitos sistémicos de oxalato y enfermedad renal crónica. La HOP de los tipos II y III se produce por déficit de la enzima D-glicérico deshidrogenasa³ y de la enzima mitocondrial 4-hidroxi-oxoglutarato aldolasa⁴, respectivamente.

En el caso de la hipercalciuria, hay que descartar la hipercalcemia, en especial por el hiperparatiroidismo primario. Cuando la calcemia es normal, se considera una hipercalciuria idiopática,

si bien antes hay que descartar tubulopatías de origen genético u otras causas, como la depleción de fosfato, la diabetes mellitus, la artritis reumatoide juvenil y el uso de fármacos, como la furosemida.

En la hiperuricosuria, al igual que en la hipercalciuria, deben considerarse los niveles plasmáticos de ácido úrico para distinguir los estados en los que existe sobreproducción de ácido úrico o disminución de su reabsorción tubular.

La cistinuria se trata de una tubulopatía consistente en un defecto de la reabsorción proximal de los aminoácidos cistina, lisina y ornitina. Se observa un defecto de transporte similar en el intestino³.

En cuanto a la hipocitraturia, se producen litiasis dado que el citrato actúa inhibiendo la formación de cálculos de oxalato y fosfato de calcio, por lo que disminuye la saturación de estos al unir calcio y formar complejos solubles con este o retrasa la nucleación y crecimiento de los cristales. La causa más frecuente es la idiopática, que se relaciona con deficiencias congénitas de las enzimas que regulan el metabolismo renal del citrato⁴.

Lo mismo ocurre con la hipomagnesuria, al tratarse el magnesio de un inhibidor de la cristalización, que forma complejos con el oxalato, con lo que se reduce la supersaturación del oxalato cálcico³.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 32 años con antecedentes personales de hipertensión arterial e hipertensión intracraneal idiopática. Es intervenida a los 5 años por un cálculo coraliforme en el riñón izquierdo. Posteriormente requiere litotricia y colocación de catéter doble J debido a la persistencia de los episodios de urolitiasis. En los estudios metabólicos resalta la presencia de hiperoxaluria e hipocitraturia. La cistouretrografía miccional seriada es normal.

Correspondencia: Elisa Berta Pereira Pérez

Departamento de Nefrología.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Av. de las Fuerzas Armadas, 2, 18014 Granada.

elisapereirap@gmail.com

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

Tras 11 años de tratamiento conservador, a los 16 años se le realiza nefrectomía del riñón izquierdo por litiasis coraliforme e infecciones del tracto urinario de repetición. A pesar de todo, continúa con seguimiento periódico por parte de Urología por cólicos renales derechos e infecciones urinarias.

En la tomografía computarizada del riñón derecho se objetiva microlitiasis en los grupos caliciales superior y medio, y litiasis de 12 mm de diámetro en el grupo calicial inferior no obstructivas (fig. 1).

A los 29 años, tras la progresión de la enfermedad renal, inicia el programa de hemodiálisis. Tres años después recibe un trasplante renal.

Durante el ingreso presenta función retardada del injerto, sin normalización del filtrado glomerular. Recibe el alta con valores de creatinina sérica de 4,9 mg/dl que se mantienen en torno a 5,4 mg/dl en las revisiones posteriores en consulta. En cambio, el riñón paralelo presenta una evolución favorable y mantiene cifras de creatinina sérica en torno a 1,4 mg/dl.

Ante la ausencia de normalización de la función renal se realiza una biopsia del injerto que pone de manifiesto la presencia de extensos depósitos intratubulares de cristales birrefringentes, posiblemente de oxalato, y fibrosis intersticial moderada (figs. 2-4).

En la ecografía del injerto se observan litiasis en prácticamente todos los grupos caliciales; la mayor de ellas tiene unos 9 mm (fig. 5).

En el sedimento urinario se vuelven a observar abundantes cristales de oxalato cálcico. La composición del cálculo urinario es de oxalato cálcico monohidratado (whewelita) y un pH de 6,5. En el análisis de orina de 24 horas se encuentra disminu-

ción de la reabsorción tubular de fosfato, de la excreción de citrato y magnesio. El resto de los estudios de litiasis renales son normales.

Ante estos resultados, se inicia tratamiento con bicarbonato sódico, citrato potásico, magnesio oral, piridoxina y recomendaciones dietéticas dirigidas, y en controles posteriores se observa la persistencia de las mismas alteraciones.

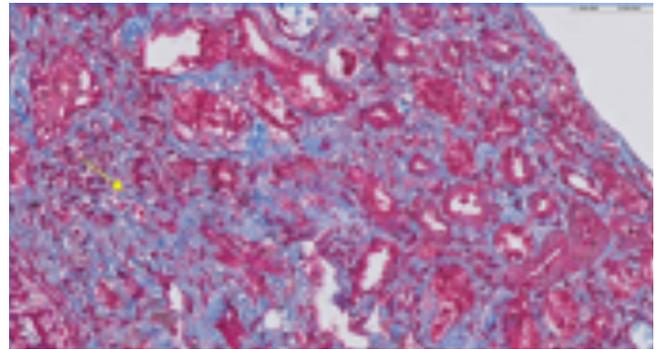


Figura 2. Tricrómico de Masson (×40). Áreas de fibrosis.

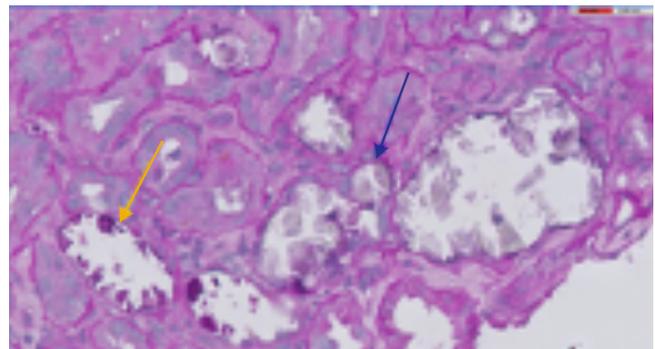


Figura 3. Ácido periódico de Schiff (×60). La flecha azul señala los cristales de oxalato. La flecha amarilla indica calcificación intratubular.

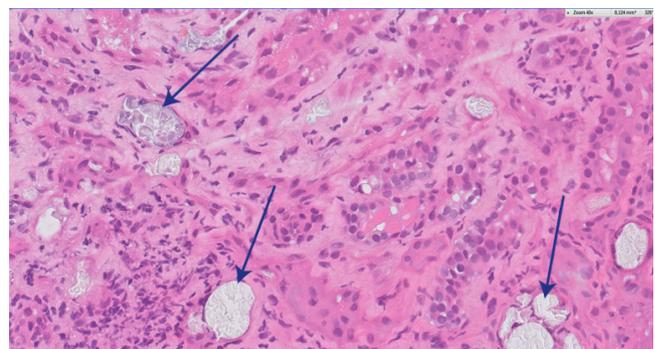


Figura 4. Hematoxilina-eosina (×40). Las flechas muestran los cristales de oxalato intratubulares.

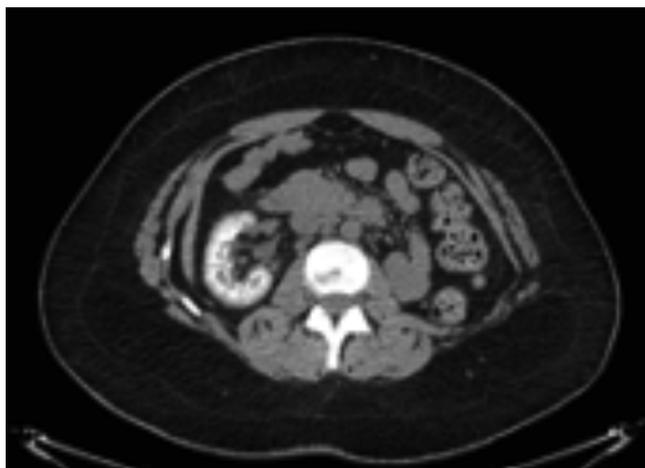


Figura 1. Tomografía computarizada del riñón derecho con litiasis en los grupos caliciales superior, medio e inferior no obstructivas.

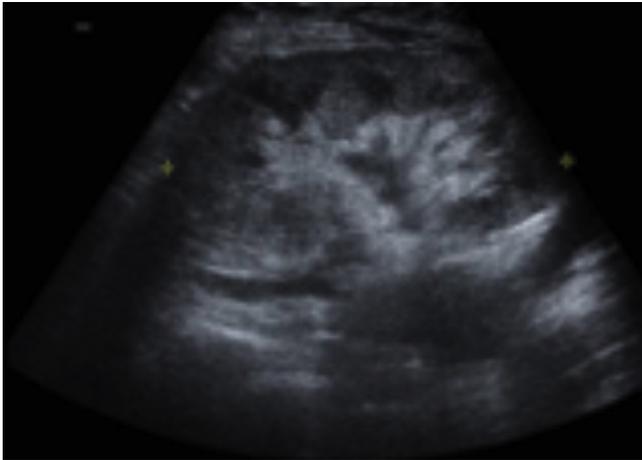


Figura 5. Ecografía del injerto con litiasis en todos los grupos caliciales.

Finalmente, ante la mala evolución de la función renal, la paciente reinicia hemodiálisis 9 meses tras el trasplante renal y se realiza el estudio genético, donde se describe: homocigosis para la variante patogénica c.614C>T en el gen *AGXT*, asociado a la hiperoxaluria primaria.

El estudio familiar concluye que la madre y el hermano son portadores y su hermana está afectada por esta enfermedad.

Tras una valoración multidisciplinaria junto a Urología y Hepatología, se acuerda la inclusión en lista de espera de trasplante hepático y de manera secuencial el retrasplante renal cuando los niveles séricos de oxalato, que tras el trasplante hepático procederían mayoritariamente de depósitos tisulares, se hayan mantenido en un rango fiable para aceptar un segundo trasplante renal.

Tras 8 meses desde el reinicio de la hemodiálisis, la paciente recibe un trasplante hepático ortotópico sin complicaciones importantes en el posoperatorio inmediato, así como pauta de inmunosupresión de protección renal con tacrolimús y ácido micofenólico. Mientras, continúa recibiendo terapia renal sustitutiva, con seguimiento estrecho de los niveles de oxalato sérico hasta comprobar un rango seguro de manera sostenida (fig. 6).

Finalmente recibe un segundo trasplante renal 15 meses tras el hepático de una asistolia de tipo Maastricht III y comparte 5 identidades con el donante.

DISCUSIÓN

La incidencia y la prevalencia de las litiasis renales son elevadas en la población, así como la tasa de recurrencia, que es de hasta el 13% durante el primero año, el 35% a los 5 años y el 50% a los 10 años. Por tanto, debemos considerar la litiasis renal como una enfermedad crónica, con un elevado gasto sanitario en asistencia, tratamiento y seguimiento⁵. Así, la litiasis renal es causa considerable de morbilidad debido al dolor, hematuria o

infección que puede originar la eliminación de un cálculo. No obstante, la mortalidad general por litiasis renal es rara en la actualidad⁴.

En los pacientes que presentan litiasis a corta edad, se debe realizar un estudio más amplio para descartar otras posibles causas de litiasis, como puede ser la hiperoxalosis primaria. Esta enfermedad se debe a un trastorno metabólico hereditario autosómico recesivo del metabolismo del glioxalato, donde se ocasiona una sobreproducción hepática de oxalato que no es metabolizada y se elimina por vía renal, por lo que el riñón es el primer órgano afectado y da lugar a la aparición de litiasis de repetición, nefrocalcinosis e insuficiencia renal precoz^{6,7}. Con la progresión de la insuficiencia renal, especialmente en pacientes que reciben hemodiálisis, el oxalato cálcico se deposita masivamente en los tejidos, lo cual se conoce como oxalosis. La hiperoxalosis primaria es una enfermedad poco frecuente que tiene una prevalencia estimada de 1-3 por millón de población y una tasa de incidencia de, aproximadamente, 1:100.000 nacidos vivos^{6,8}. Afecta a menos del 1% de la población pediátrica con enfermedad renal terminal y es más frecuente en poblaciones donde la consanguinidad es mayor. Por ello, debe sospecharse cuando existen litiasis de repetición en edad temprana. En muchas ocasiones (30-60% según algunas series)⁸, como en el caso de nuestra paciente, el diagnóstico de HOP se establece tras la recidiva de depósitos de oxalatos en el trasplante renal y aún es más doloroso cuando la donación es de paciente vivo. Hay variantes menos agresivas que se diagnostican en la edad adulta por la presencia de litiasis y/o nefrocalcinosis, y que cursan con una supervivencia más prolongada que los casos de inicio en edad infantil. Por ello, es adecuado realizar una historia familiar meticulosa⁶.

Las manifestaciones clínicas que se presentan son la aparición de nefrolitiasis recidivante, nefrocalcinosis, hematuria, infecciones urinarias e insuficiencia renal de rápida evolución. Conviene destacar que la nefrocalcinosis es característica y que aparece acompañando a la nefrolitiasis o bien de forma aislada⁷. En el caso de nuestra paciente, la aparición de síntomas litiasicos en edad pediátrica nos debería haber puesto sobre aviso para descartar esta enfermedad.

Cuando el filtrado glomerular baja de 30-40 ml/min/1,73 m², la combinación de superproducción de oxalato y reducción de excreción urinaria de oxalato hace que existan depósitos tisulares de oxalato que suelen ser más tardíos, pero suelen afectar a diferentes órganos, por lo que es conveniente investigar en corazón (ECG y ecocardiograma), vasos sanguíneos, fondo de ojo y esqueleto^{6,7}. La tomografía computarizada puede ser de gran ayuda para evaluar la extensión de las calcificaciones y depósitos tisulares de oxalato.

El diagnóstico diferencial en el momento de la aparición de la enfermedad renal crónica debería incluir diferentes patologías que conllevan la existencia de litiasis⁶:

- Hiperoxaluria primaria, tras descartar las posibles causas de hiperoxaluria secundaria que, al parecer, no existían en la paciente.

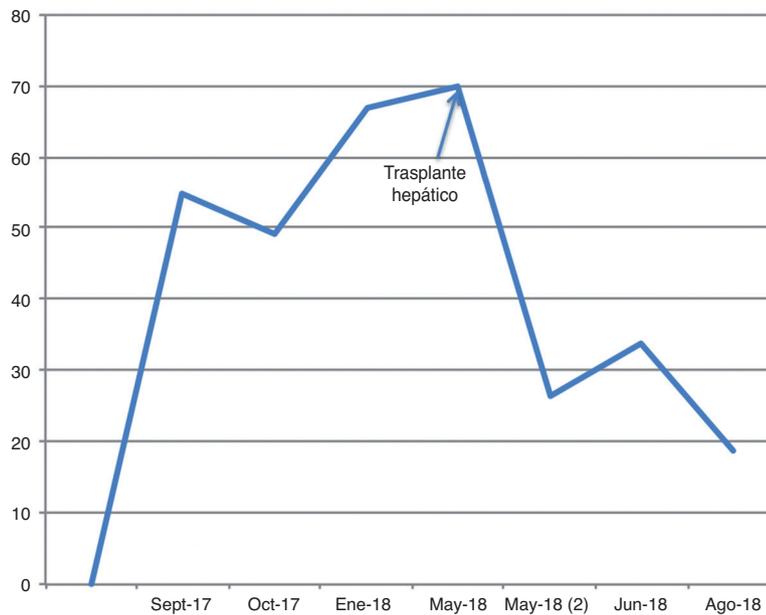


Figura 6. En la gráfica se objetiva la importante disminución de la oxalemia (µmol/l) tras el trasplante hepático.

- Litiasis metabólicas: determinar la existencia de hipercalcemia (> 4 mg/kg/día sin hipercalcemia o filtrado glomerular > 0,15 mg/dl); hipocitraturia (< 300 mg/24 h o filtrado glomerular < 0,17 mg/dl) e hiperuricosuria (> 750-800 mg/24 h o filtrado glomerular > 0,45 mg/dl). No cursan con nefrocalcinosis ni desarrollan insuficiencia renal precoz.
- Estados hipercalcémicos: sarcoidosis, hiperparatiroidismo primario, hipervitaminosis D, síndrome de leche y alcalinos. Pueden cursar con litiasis y nefrocalcinosis, pero la existencia de hipercalcemia descartaría la HOP.
- Acidosis renal tubular de tipo 1: pueden desarrollar litiasis y nefrocalcinosis si cursan con hipercalcemia. En estos casos se detecta acidosis metabólica hiperclorémica, pero la hipopotasemia y el desarrollo de insuficiencia renal son raros.
- Cistinuria: cristales hexagonales característicos en el sedimento, menos radiopacos, no desarrollan nefrocalcinosis y la presentación de enfermedad renal avanzada o terminal es rara.

En el caso de HOP, la excreción urinaria de oxalato suele ser > 45 mg/día/1,73 m² y con frecuencia > 80 mg/día/1,73 m², que la diferencia de las causas secundarias, donde la excreción urinaria de oxalato es menor^{6,7}. La concentración plasmática de oxalato permanece normal siempre que la tasa de filtración glomerular sea superior a 40 ml/min/1,73 m^{2,7}. Las mediciones de oxalato en orina pueden ser falsamente bajas en pacientes con insuficiencia renal y enfermedad progresiva, y, por ello, el aumento de las concentraciones plasmáticas de oxalato y glicolato pueden ayudar a respaldar el diagnóstico en pacientes con un filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m^{2,7}.

El factor de riesgo para padecer la litiasis renal que nos podría haber hecho sospechar esta entidad fue la hipocitraturia, ya que

el citrato es el principal inhibidor de la cristalización urinaria. La hipomagnesuria, que se debe al papel protector del magnesio que ejerce al formar complejos con oxalatos, disminuye el oxalato libre capaz de unirse al calcio⁴.

Una vez estudiadas las causas de los episodios de litiasis renal de la paciente del caso expuesto, el siguiente paso fue emplear un tratamiento dirigido. En el caso de la hipocitraturia, se mejora incrementando la ingesta de agua y de cítricos, y reduciendo la ingesta de proteínas de origen animal y sal. Además, se trata con citrato potásico oral, que se emplea en nuestro caso³. Se administra, a su vez, magnesio oral por la hipomagnesuria presentada.

En los pacientes con litiasis renal por hiperoxaluria, se sabe que el inicio del tratamiento médico tan pronto como sea posible prolonga la función renal, retrasa la enfermedad renal crónica terminal y minimiza potencialmente las secuelas extrarrenales. El tratamiento médico se centra en la reducción de la saturación de oxalato de calcio en la orina y la producción de oxalato, minimizando de este modo los depósitos de oxalato renal y retrasando la progresión del daño renal⁷. Se debe aumentar la ingesta de líquidos y emplear inhibidores urinarios de la cristalización; la ingesta líquida debe exceder de 3 l/día y el pH urinario debe mantenerse entre 6,2 y 6,8. Estas medidas generales son aplicables a todos los estadios hiperoxalúricos y su eficacia dependerá de la magnitud del problema⁸. A su vez, se pueden emplear diuréticos tiazídicos e inhibidores urinarios de la cristalización, como son el citrato, el ortofosfato o el gluconato de magnesio, también administrado a nuestra paciente. Reducir la ingesta de oxalato también es recomendable, aunque poco útil en la HOP, donde la fuente endógena de oxalato prevalece.

Debe evitarse restringir la ingesta cálcica, ya que, a consecuencia de ello, aumenta la absorción intestinal de oxalato⁹. En general, en la HOP el tratamiento es decepcionante, aunque en algunos enfermos el uso de piridoxina reduce la oxaluria³; este fármaco también se utiliza en nuestra paciente. La terapia con piridoxina se continúa indefinidamente o hasta que se realiza el trasplante hepático⁷.

Una vez que la insuficiencia renal está establecida en estos pacientes, todas estas medidas suelen ser ineficaces y debe planificarse el tratamiento renal sustitutivo con diálisis y la inclusión del paciente lo antes posible en un programa de trasplante hepático y renal, pasos que seguimos en el caso expuesto. Es importante señalar que tanto la hemodiálisis como la diálisis peritoneal no son capaces de eliminar el oxalato generado por el organismo y este excedente se acumula en los tejidos.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio genético que nos tipificará la variante mutacional: en la HOP de tipo I se detecta la mutación en el gen de la alanina glioxilato aminotransferasa (AGXT)⁷. Dado que solamente se requiere ADN de sangre periférica, el estudio de las mutaciones comunes se ha convertido en el siguiente escalón diagnóstico, una vez constatada la hiperoxaluria. La secuenciación de genes completos detectará mutaciones de la alanina glioxilato aminotransferasa (AGT) en casi todos los pacientes con HOP de tipo I (hasta en el 98%) y debe realizarse si existe un alto índice clínico de sospecha y no se identifica una mutación mediante el análisis de mutaciones dirigidas⁷. La actividad enzimática de la AGT en el tejido hepático puede ser de ayuda si el estudio genético no es esclarecedor^{6,7}. El consejo genético y el diagnóstico prenatal mediante el análisis mutacional de los padres son recomendaciones pertinentes⁶. El estudio histológico que demuestre la presencia de cristales de oxalato, especialmente en la biopsia renal, igualmente puede ser de utilidad en casos dudosos^{6,7}.

El trasplante hepático es la opción terapéutica de elección para corregir la enfermedad de base, la HOP. Hasta la fecha, la mayoría de los trasplantes hepáticos se han efectuado de forma simultánea o sucesiva al trasplante renal⁹.

Es importante recordar que en los pacientes con HOP existe contraindicación absoluta para la donación de vivo, ya que el receptor presenta alto riesgo de recidiva agresiva en el injerto, como ocurrió en nuestra paciente¹⁰.

CONCLUSIONES

Es relevante evaluar a los pacientes con litiasis recurrentes de forma estrecha, ya que el diagnóstico precoz de los trastornos metabólicos significa que se puede iniciar un control adecuado¹¹.

Dado que la mayoría de las anomalías metabólicas causantes de cálculos tienen un origen genético, la predisposición litiásica dura toda la vida. Por tanto, debe intentarse un control dietético y reservar el tratamiento farmacológico para los casos complicados³.

Aunque se trate de una patología muy frecuente, presenta escasa mortalidad en la actualidad y, por tanto, pudiera parecer poco relevante a la hora de enfrentarnos a un paciente en la práctica clínica. Sin embargo, con el caso expuesto queremos resaltar que debe tenerse muy en cuenta, ya que el desenlace puede ser mortal y afectar, en gran medida, a la calidad de vida del paciente y a la de su familia.

Conflicto de intereses:

Los Dres. Elisa Berta Pereira Pérez, María José Torres Sánchez, Mercedes Caba Molina, Pilar Galindo Sacristán, María del Carmen de Gracia Guindo y Antonio Osuna Ortega declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martín M, Haro-Muñoz T, Poyatos-Andújar A, Paleaeo-Yago F, Zuluaga-Gómez A. Biochemical determinants of severe lithogenic activity in patients with idiopathic calcium nephrolithiasis. *Urology*. 2012;79:48-54.
2. Curhan G, Aronson M, Preminger G. Diagnosis and acute management of suspected nephrolithiasis in adults. En: Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (acceso: 7 de agosto de 2020).
3. García Nieto VM, Luis Yanes MI. Litiasis renal. En: Lorenzo Sellarés V, López Gómez JM, eds. *Nefrología al día*. 1.ª ed. Barcelona: Euro-medice Ediciones Médicas; 2010. p. 133-47.
4. González G. Litiasis renal: estudio y manejo endocrinológico. *Rev Med Clin Condes*. 2013;24:798-803.
5. Pieras E, Ruiz J, Vicens A, Frontera G, Grases F, Pizá P. Análisis multivariante de factores predictivos de evolución en litiasis renal. *Actas Urol Esp*. 2012;36:346-351.
6. Lorenzo V, Torres A, Salido E. Hiperoxaluria primaria. En: Lorenzo V, López Gómez JM, eds. *Nefrología al día*. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-hiperoxaluria-primaria-95>.
7. Niaudet P, Mattoo TK, Kim MS. Primary hyperoxaluria. *UpToDate* Inc. <http://www.uptodate.com> (acceso: 7 de agosto de 2020).
8. Lorenzo V, Torres A, Salido E. Hiperoxaluria primaria. *Nefrología*. 2014;34:398-412.
9. Lorenzo V, Torres A. Diagnóstico y tratamiento de la hiperoxaluria primaria. *Nefrología*. 1996;16:119-127.
10. Andrés A. Indicaciones y contraindicaciones de la donación renal de vivo. *Nefrología*. 2010;30:30-8.
11. Arrabal-Polo MA, Arrabal-Martín M, Arias-Santiago S, Garrido-Gómez J, Poyatos-Andújar A, Zuluaga-Gómez A. Importance of citrate and the calcium: citrate ratio in patients with calcium renal lithiasis and severe lithofenesis. *BJU International*. 2012;111:622-7.

Mucormicosis angioinvasiva en paciente trasplantado renal con diabetes mellitus

Jimena del Risco-Zevallos*, Enrique Montagud-Marrahi*, José-Vicente Torregrosa Prats

Departamento de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

NefroPlus 2020;12(2):79-80

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

RESUMEN

Mujer de 50 años con antecedentes de diabetes tipo 1 mal controlada y trasplante renal que ingresa por disnea progresiva y tos de 3 semanas de evolución. Una tomografía computarizada evidenció hidroneumotórax izquierdo con lesiones cavitadas y una lesión nodular en el pulmón derecho con signo del halo invertido. A las 6 horas del ingreso desarrolló una hemiplejía braquiocrural y una resonancia magnética evidenció un absceso cerebral. Se realizó una resección del absceso y del lóbulo pulmonar inferior izquierdo, aislándose en el material quirúrgico hongos *Mucor*, estableciéndose el diagnóstico de mucormicosis angioinvasiva. Además, se retiró el micofenolato e inició isavuconazol y anfotericina B durante 1 mes, manteniendo posteriormente el isavuconazol en monoterapia de forma indefinida. La paciente presentó una mejoría significativa, aunque parcial. En conclusión, la mucormicosis angioinvasiva es una complicación grave con una presentación clínica variada que debe sospecharse en pacientes diabéticos inmunodeprimidos con síntomas respiratorios.

Palabras clave: Trasplante renal. Diabetes mellitus. Mucormicosis angioinvasiva.

Se presenta el caso de una mujer de 50 años con antecedentes de diabetes de tipo 1 con mal control metabólico y receptora 2 años antes de un trasplante renal de donante cadáver en asistolia de tipo 2 (inmunosupresión con timoglobulina como inducción y mantenimiento con tacrolimus, micofenolato mofetilo y prednisona), que acudió a urgencias por un cuadro de 3 semanas de evolución de disnea progresiva y tos no productiva sin fiebre. En la exploración física, únicamente destacaba hipofonía en hemitórax izquierdo; el resto era anodino.

La analítica sanguínea mostró elevación de la proteína C-reactiva con neutrofilia, sin otros hallazgos. La tomografía computarizada torácica reveló la presencia de un hidroneumotórax izquierdo con niveles hidroaéreos en las porciones basales y tabicaciones. Además, en el pulmón izquierdo se identificaban broncograma aéreo, calcificaciones distróficas y una zona abs-

cesificada y cavitada en el lóbulo inferior (fig. 1A, flechas negras). En el pulmón derecho se observaron áreas parcheadas en vidrio deslustrado con la presencia de una lesión nodular en el lóbulo superior con signo del halo invertido (fig. 1A, flecha roja), signo radiológico que, en el contexto de un paciente inmunodeprimido, se ha relacionado estrechamente con infecciones fúngicas pulmonares invasivas, especialmente aspergilosis y cigomicosis angioinvasivas. Por ello, estos hallazgos fueron, en conjunto, sugerentes de infección fúngica. Sin embargo, a las 6 horas del ingreso, la paciente desarrolló una hemiplejía braquiocrural derecha súbita. La resonancia magnética cerebral puso de manifiesto una lesión focal de márgenes bien definidos en el centro semioval frontal posterior izquierdo con edema perilesional compatible con absceso (fig. 1B). Los hemocultivos, cultivos de líquido pleural y del lavado broncoalveolar fueron negativos (incluyendo *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia* y micobacterias). El antígeno de galactomanano para *Aspergillus* (AGA), así como las serologías de toxoplasma y citomegalovirus, también fueron negativos. Se realizó un ecocardiograma transesofágico, con el cual se descartó endocarditis.

La resección quirúrgica de la lesión cerebral reveló abundante contenido purulento y signos de invasión del parénquima cerebral sano (fig. 1C). En el cultivo de la muestra quirúrgica cerebral se aislaron hongos *Mucor*. Ante estos hallazgos microbiológicos y la alta probabilidad de mucormicosis pulmonar, se decidió realizar una lobectomía inferior izquierda, con la cual se confirmó el

Correspondencia: Enrique Montagud-Marrahi

Departamento de Nefrología y Trasplante Renal.
Hospital Clínic de Barcelona.
C/ Villarroel, 170, 08036 Barcelona.
montagud@clinic.cat

*Estos autores han contribuido por igual a la redacción de este manuscrito.

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

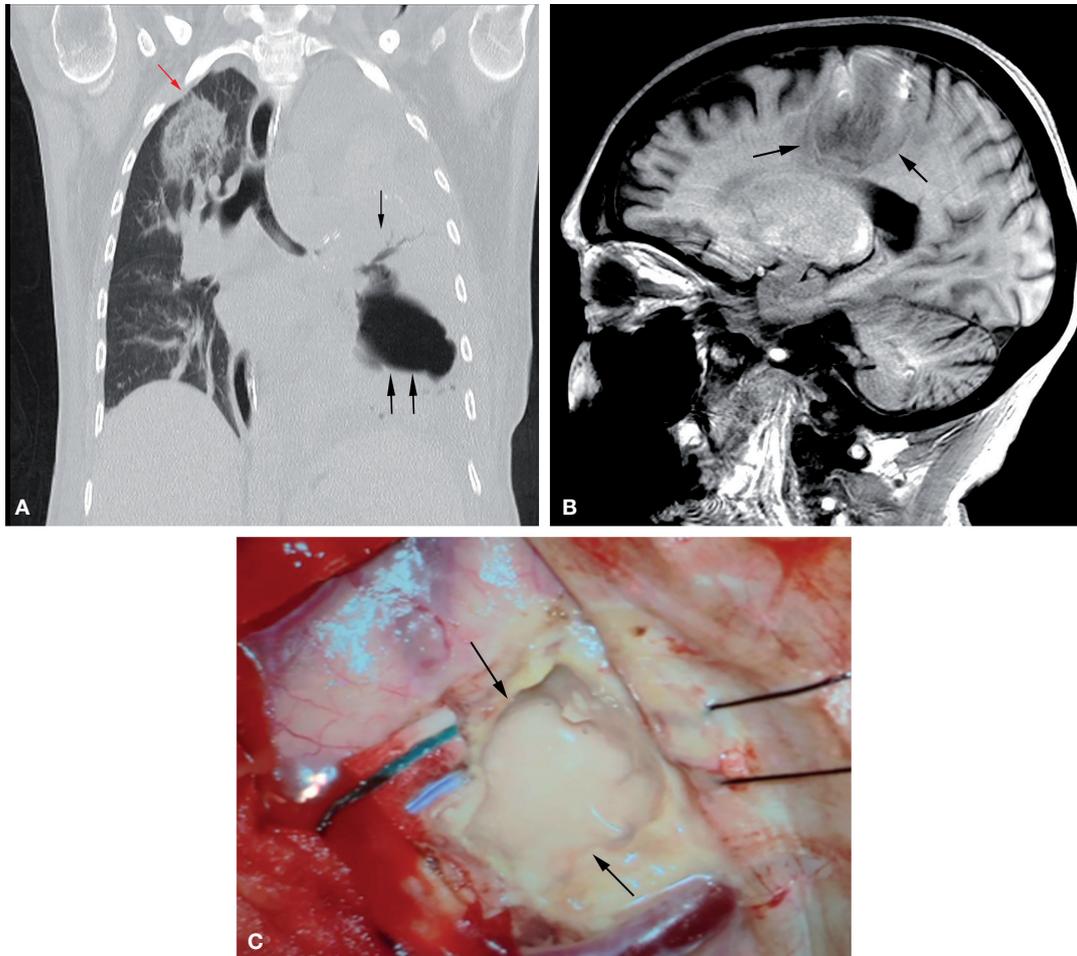


Figura 1. A) Tomografía computarizada de tórax con hidroneumotórax izquierdo y múltiples niveles hidroaéreos con septos, parénquima pulmonar izquierdo colapsado, broncograma aéreo, calcificaciones distróficas y un área de abscesificación y cavitación en el lóbulo inferior izquierdo (flechas negras). En el pulmón derecho se observan áreas en vidrio deslustrado, que evidencian en el lóbulo superior una lesión nodular de mayor tamaño con el signo del halo invertido (flecha roja). B) Resonancia magnética cerebral en que se objetiva una lesión focal en el centro semioval frontal posterior izquierdo de 20 × 29 × 37 mm, con márgenes bien definidos y edema perilesional, sugerente de absceso (flechas negras). C) Craniectomía frontoparietal con apertura de la duramadre. Se aprecia una lesión ocupante de espacio con abundante contenido purulento (flechas negras) e invasión del parénquima cerebral.

diagnóstico de mucormicosis angioinvasiva en el cultivo y examen anatomopatológico de la muestra de resección pulmonar.

Además del tratamiento quirúrgico, se suspendió el tratamiento con micofenolato mofetilo y se instauró un régimen antifúngico basado en isavuconazol y anfotericina B durante 1 mes, para mantener posteriormente de forma indefinida el isavuconazol en monoterapia. Con el tratamiento instaurado, la paciente presentó una mejoría significativa, con reducción tanto de los reactantes de fase aguda como de los requerimientos de oxígeno. Sin embargo, persistió una hemiplejía braquiocrural derecha residual asociada a una importante miopatía secundaria a un ingreso hospitalario prolongado, por lo que requirió un tratamiento fisioterapéutico mantenido e intensivo.

En conclusión, la mucormicosis angioinvasiva es una complicación grave con una presentación clínica extremadamente variada que debe ser sospechada en pacientes diabéticos inmunodeprimidos con síntomas respiratorios. El caso presentado ilustra y refuerza la importancia del diagnóstico precoz de esta complicación infecciosa y la necesidad de un tratamiento combinado (quirúrgico y antimicótico), intensivo y precoz que mejore la supervivencia y minimice las importantes secuelas de esta infección.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Lenalidomida, un nuevo fármaco como causa de una vieja asociación: hematuria e insuficiencia renal aguda

Karen Daniela Galindo Romo¹, Jessica Isabel Urdaneta Colmenares¹, Andrea Soledad Suso¹, Carmen Mon Mon¹, Milagros Ortiz Librero¹, María Sánchez Sánchez¹, Rosa Elena Camacho Juárez¹, Carolina Lentisco Ramírez¹, Aniana Oliet Pala¹, Olimpia Ortega Marcos¹, Juan Carlos Herrero Berrón¹, Alejandro Pascual Martín², Marina Alonso Riaño³

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Severo Ochoa. Madrid

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2020;12(2):81-85

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

RESUMEN

La lenalidomida es un fármaco inmunomodulador aprobado para el tratamiento del mieloma múltiple y de los síndromes mielodisplásicos, cuyo efecto antitumoral directo inhibe la proliferación de células plasmáticas. Se han descrito reacciones adversas asociadas a este medicamento, las más frecuentes: toxicidad hematológica con trombocitopenia y neutropenia, eventos hemorrágicos y tromboembólicos, neuropatías, infecciones y toxicidad renal. La eliminación es renal, requiriendo monitorización periódica y ajuste de dosis según el aclaramiento de creatinina.

Presentamos el primer caso descrito de hematuria macroscópica glomerular e insuficiencia renal aguda en relación con lenalidomida. En cuanto al mecanismo fisiopatológico, planteamos que este fármaco produce toxicidad tubular directa asociada a hematuria macroscópica. La hematuria podría estar justificada como evento hemorrágico descrito en la ficha técnica, probablemente por la acción anticoagulante secundaria a su efecto tumoricida: antiangiogénesis bloqueando la adhesión de células endoteliales, inhibición de la proliferación de células tumorales y potenciación de la inmunidad celular.

Palabras clave: Hematuria. Lenalidomida. Insuficiencia renal aguda.

INTRODUCCIÓN

La lenalidomida, una versión menos tóxica y más potente del fármaco talidomida, es un agente inmunomodulador con propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas y proeritropoyéticas, aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple.

Este fármaco no está exento de reacciones adversas. Entre las más frecuentes se encuentran las siguientes: hematológicas (trombocitopenia y neutropenia), neuropatías, eventos tromboembólicos, vómitos, diarrea, exantemas, fatiga, infecciones, síntomas osteomusculares y riesgo de teratogenicidad¹. Se han descrito también hemorragias a distintos niveles, secundarias a toxicidad hematológica, hematuria y toxicidad renal². El 90% del fármaco tiene eliminación renal, por lo que requiere monitorización periódica de la función renal.

La hematuria macroscópica de origen glomerular se ha asociado a patologías como la nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) y la nefropatía por warfarina, con fracaso renal agudo (FRA) y peor pronóstico renal a largo plazo^{3,4}.

Presentamos un caso de hematuria glomerular macroscópica e insuficiencia renal aguda en el contexto del tratamiento con lenalidomida.

Correspondencia: Karen Daniela Galindo Romo

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Severo Ochoa.

Av. de Orellana, s/n, 28911 Leganés, Madrid.

karen_galindo17@hotmail.com

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

CASO CLÍNICO

Varón de 79 años que ingresó por FRA no oligúrico y hematuria macroscópica. Entre sus antecedentes personales destacaba mieloma múltiple por inmunoglobulina G (IgG) lambda diagnosticado en el año 2011 y tratado con 10 ciclos de bortezomib, melfalán y prednisona, con los cuales alcanzó remisión completa. En el año 2017, por recaída asintomática, se decidió iniciar tratamiento de segunda línea con lenalidomida y dexametasona. En el año 2018 desarrolló mielotoxicidad, por lo que se disminuyó la dosis de lenalidomida a 10 mg/día.

En los meses previos al ingreso, presentó episodios de dolor articular intermitente que cedían con analgesia. Además, 4 días antes de consultar cursó con hematuria macroscópica sin otros síntomas acompañantes. Acudió a urgencias por astenia y en el control analítico se objetivó creatinina de 8 mg/dl (valores basales: 1,4-1,7 mg/dl), proteinuria (150 mg/dl en la tira de orina y 1,4 g/día en orina de 24 horas), leucocituria y hematuria macroscópica con el 30% de hematíes dismórficos de predominio anular. Se descartó uropatía obstructiva, no refería ingesta de fármacos nefrotóxicos, salvo lenalidomida, y no se encontraron otros factores precipitantes de FRA. El estudio inmunológico (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo de tinción perinuclear [p-ANCA], ANCA de tinción citoplasmática [c-ANCA], anticuerpos antimembrana basal glomerular [anti-MBG], cuantificación de inmunoglobulinas, anticuerpos antinucleares [ANA], compo-

nentes del complemento 3 y 4 [C3 y C4]) fue negativo, excepto pequeño pico monoclonal en sangre y orina. Mantenía trombocitopenia, anemia y leucopenia leves y estables en los últimos meses. Con estos datos se decidió completar el estudio con biopsia renal y de médula ósea.

En la médula ósea no se objetivó proliferación de células plasmáticas. En la biopsia renal, el microscopio óptico mostró 15 glomérulos: 3 estaban esclerosados, en uno de ellos se observó una semiluna epitelial y en el resto no se objetivaron alteraciones histológicas significativas (fig. 1). En numerosos túbulos se observaron cilindros hemáticos que producían aplanamiento y pérdida del epitelio tubular (fig. 2). En el intersticio se observaron pequeños focos de fibrosis intersticial y atrofia tubular con escasos infiltrados inflamatorios crónicos y células mononucleares. Las arterias presentaban moderado engrosamiento fibroso. La inmunofluorescencia directa fue negativa. El diagnóstico histológico fue necrosis tubular aguda en relación con cilindros hemáticos.

En el microscopio electrónico se estudiaron 2 glomérulos que no mostraron lesiones. Las membranas basales tenían un grosor habitual con leve ampliación de la lámina rara interna. Los podocitos presentaron fusión pedicular irregular en el 40-50% de la superficie capilar. No se observaron depósitos mesangiales ni parietales y no se identificaron depósitos estructurados. Las células endoteliales no presentaron lesiones.

Ante la gravedad de la insuficiencia renal se inició terapia sustitutiva con hemodiálisis al tiempo que se intentó expansión de volumen con bicarbonato intravenoso para alcalinizar la orina y

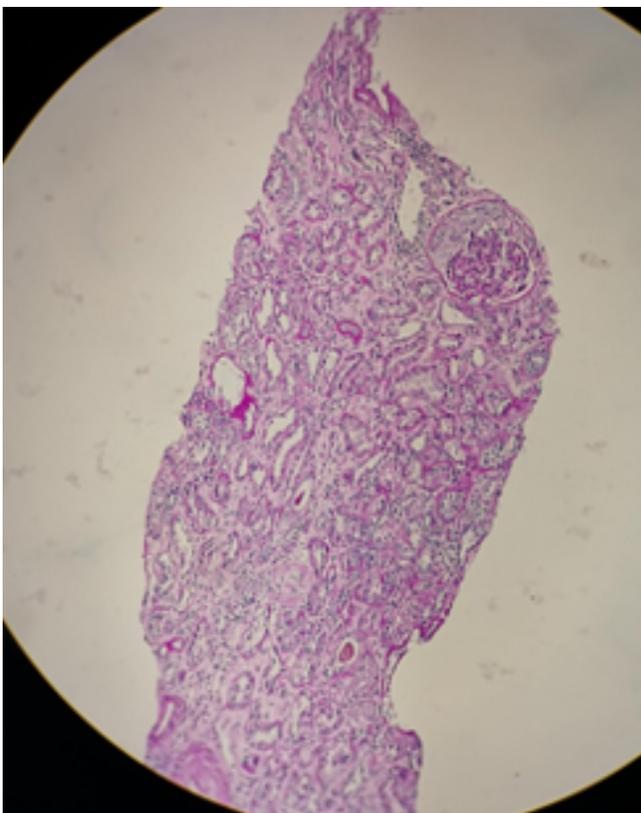


Figura 1. Semiluna epitelial (magnificación original).

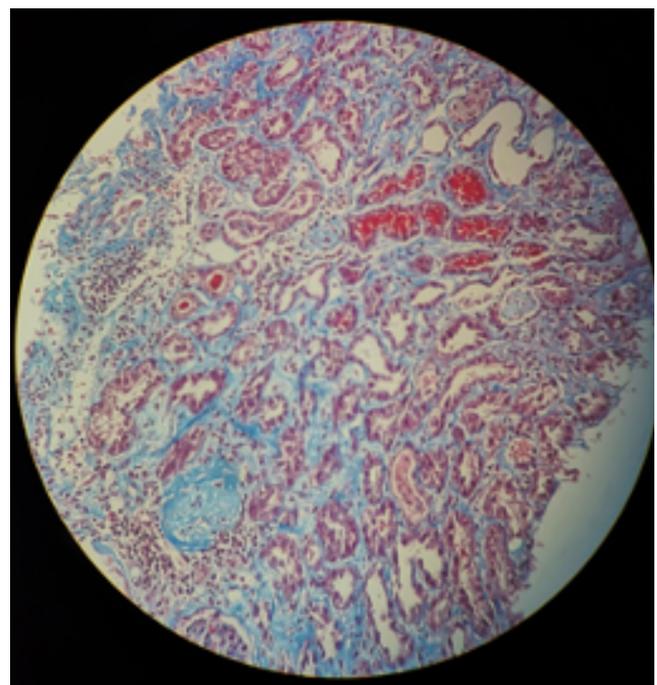


Figura 2. Precipitación de cilindros hemáticos en la luz de los túbulos renales (magnificación original).

tratamiento diurético, en un intento de mantener flujo urinario y evitar el depósito intratubular de cilindros hemáticos. En total, precisó 8 sesiones de hemodiálisis. A pesar de mantener diuresis, la función renal no mejoró y mantuvo hematuria macroscópica en todo momento. A las 2 semanas de ingreso, se decidió asociar esteroides a bajas dosis (prednisona: 0,5 mg/kg/día), con el objetivo de disminuir la inflamación asociada a la toxicidad tubular de la hematuria. Con esta nueva pauta se observó un lento descenso de la creatinina que permitió el alta sin diálisis a las 4 semanas del ingreso con creatinina de 4,8 mg/dl y aclaramiento de creatinina de 16 ml/min.

En el seguimiento posterior continuó el descenso de creatinina hasta 2,26 mg/dl (aclaramiento de 40 ml/min) a los 4 meses del inicio del cuadro (fig. 3). En los análisis sistemáticos de orina persistió hematuria que no se evidenciaba en la observación directa (fig. 4) y que finalmente pasó a microhematuria (4-10 hematíes/campo). La lenalidomida se suspendió definitivamente la primera semana de ingreso (tabla 1).

DISCUSIÓN

La lenalidomida es un fármaco que se utiliza para el tratamiento del mieloma recidivante o refractario, y otras discrasias sanguíneas. En la bibliografía existen varias referencias de su asociación con insuficiencia renal aguda². Se la ha relacionado con necrosis tubular aguda directa⁵, nefritis tubulointersticial aguda⁶ y patología autoinmune como glomerulonefritis por cambios mínimos⁷. El mecanismo por el cual la lenalidomida se convierte en nefrotóxica está por descubrir. En la mayoría de los casos publicados no se ha realizado biopsia renal y en muchos, además, existen otros factores que también pueden ser precipitantes de FRA, por lo que es difícil definir hasta qué punto la lenalidomida es la responsable del deterioro agudo de la función renal.

Los factores de riesgo de insuficiencia renal por lenalidomida son: enfermedad renal crónica preexistente, edad avanzada (ambos presentes en nuestro caso), amiloidosis renal e hipoalbuminemia con proteinuria.

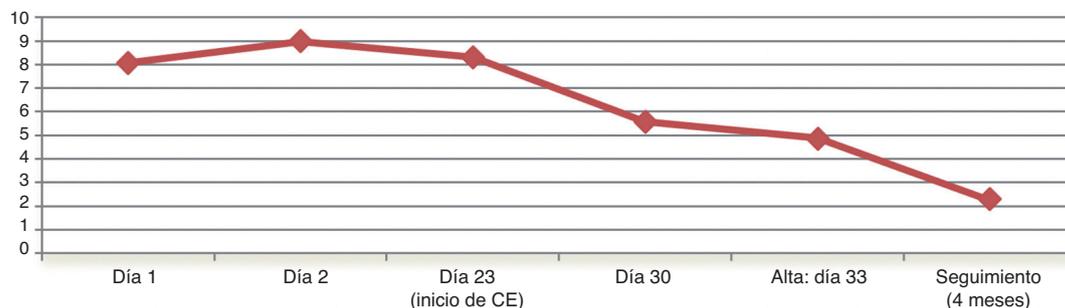


Figura 3. Evolución de la creatinina sérica (mg/dl).

CE: corticosteroides.

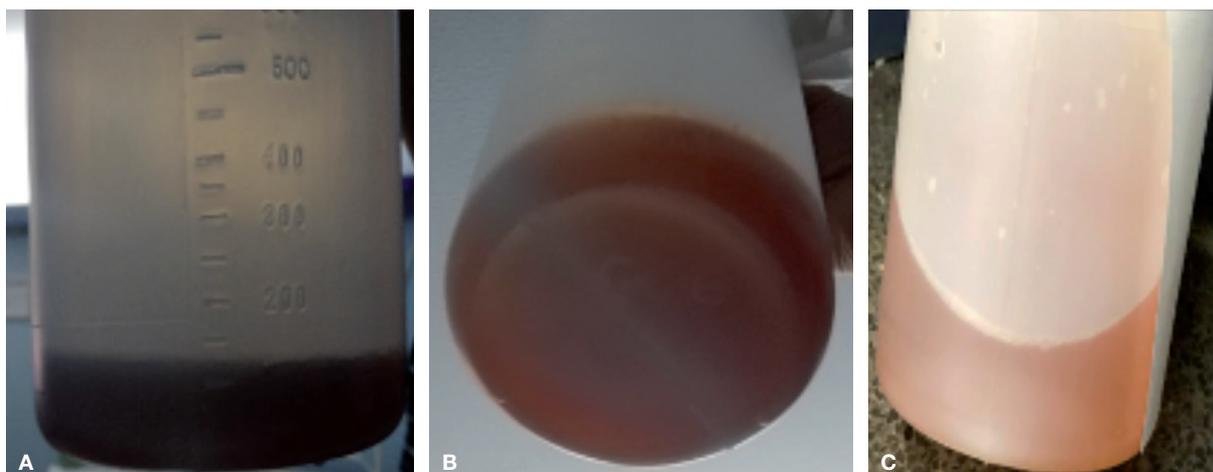


Figura 4. Evolución de la hematuria durante el ingreso. A) Ingreso. B) A los 20 días del ingreso. C) Al alta: 31 días tras el ingreso.

Tabla 1. Evolución de la creatinina, hemograma y hematuria durante el ingreso y a los 4 meses de seguimiento

	Día 1	Día 2	Día 23 (inicio de CE)	Día 30	Día 33 (alta)	4 meses: prednisona (5 mg/kg/día)
Creatinina (mg/dl)	8,06	8,97	8,3	5,59	4,88	2,26
Hemoglobina (g/dl)	9,1	8,4	8,8	9,8	9,9	11,2
Plaquetas/μl	151.000	125.000	135.000	152.000	143.000	218.000
Leucocitos/μl	4.370	1.730	3.960	5.840	5.960	10.800
Hematíes/μl en sistemático de orina	300				300	30 (5-10 hematíes/campo)

CE: corticosteroides.

En cuanto al tiempo tras la introducción del fármaco, en la bibliografía se menciona un intervalo entre 15 y 108 días². En nuestro caso, el paciente llevaba con este tratamiento 1 año, si bien en los últimos meses se había puesto de manifiesto un deterioro de la función renal leve con datos de toxicidad hematológica, por lo que se había disminuido la dosis. Es posible que, en este contexto, fuese más fácil que la lenalidomida se comportase como nefrotóxica.

La peculiaridad en nuestro paciente y el hilo conductor del FRA es una hematuria macroscópica que no se explica por patología glomerular. La hematuria macroscópica glomerular se ha asociado a toxicidad renal y FRA en la nefropatía por IgA y en la nefropatía relacionada con warfarina. En estas dos entidades, la hematuria condiciona daño de la célula tubular en relación con el aumento de la liberación de factores oxidantes y radicales libres que condicionan vasoconstricción con isquemia e inflamación en el túbulo renal¹⁸.

La hematuria se describe en ficha técnica como efecto adverso de la lenalidomida⁹. Sin embargo, no se detalla ni su frecuencia ni su fisiopatología, es decir, no se especifica si es de origen urológico o glomerular. No hemos encontrado, entre los casos de toxicidad renal por lenalidomida, ningún caso con hematuria macroscópica como protagonista. Se ha descrito asociación con rabdomiólisis¹⁰, lesión vascular endotelial¹¹ y patología autoinmune¹², aunque ninguna de estas patologías estuviera presente en nuestro caso.

En el microscopio electrónico, la membrana basal glomerular fue normal y, por tanto, el único dato que explicaba la gravedad del FRA eran cilindros hemáticos y necrosis tubular asociada, un patrón histológico similar al de la nefropatía por anticoagulantes, pero en nuestro paciente sin fármaco anticoagulante asociado. Solo un fármaco en la lista de medicación previa del paciente justificaba la hematuria: la lenalidomida.

¿Por qué la lenalidomida causa hematuria glomerular? El mecanismo de acción antitumoral no es del todo conocido: inhibe la proliferación de células tumorales, tiene una acción antiangiogénica y potencia la acción de los linfocitos T y de los linfocitos citolíticos naturales. Es posible que, a través de alguna de estas acciones desconocidas, pueda actuar como un anticoagulante en determinadas situaciones, lo que explicaría los eventos hemorrágicos que se han descrito en la ficha técnica⁹.

En nuestro caso, la hematuria macroscópica se aclaró progresivamente durante el ingreso (v. fig. 4) y en el seguimiento desapareció, pasando a microhematuria. La mejoría de la función renal se constató a los 15 días del ingreso y de la retirada de la lenalidomida y a los 2 días de la introducción de esteroides.

CONCLUSIONES

Entre el 80 y el 90% del aclaramiento de lenalidomida es por excreción renal tanto por filtración glomerular como por secreción tubular activa. En pacientes con insuficiencia renal terminal, la exposición total al fármaco aumenta hasta 6 veces; por tanto, se recomienda la monitorización de la toxicidad hematológica y el cálculo del aclaramiento de creatinina para determinar la dosis inicial óptima de lenalidomida.

Existen diversos mecanismos de daño renal secundarios a lenalidomida. Describimos el primer caso de un paciente en tratamiento con lenalidomida con hematuria macroscópica y FRA que precisó hemodiálisis. El cuadro se resolvió tras la retirada del fármaco, la disminución de la hematuria macroscópica y la introducción de esteroides a bajas dosis.

En cuanto al mecanismo fisiopatológico, es posible que la lenalidomida ejerza, por un lado, toxicidad tubular directa y, por el otro, cause hematuria macroscópica que perpetúe y empeore el proceso de necrosis tubular aguda, todo ello favorecido por la edad avanzada del paciente y la enfermedad renal crónica de base.

Conflicto de intereses

Los Dres. Karen Daniela Galindo Romo, Jessica Isabel Urdaneta Colmenares, Andrea Soledad Suso, Carmen Mon Mon, Milagros Ortiz Librero, María Sánchez Sánchez, Rosa Elena Camacho

Juárez, Carolina Lentisco Ramírez, Aniana Oliet Pala, Olimpia Ortega Marcos, Juan Carlos Herrero Berrón, Alejandro Pascual Martín y Marina Alonso Riaño declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ortega Valín L, del Pozo Ruiz JJ, Rodríguez Lage C, Ramos Ortega F. Lenalidomida: efectos adversos y comercialización. *Farm Hosp.* 2008;32:358-60.
2. Kheder El-Fekih R, Izzedine H. Néphrotoxicité du lénelidomide. *Bull Cancer (Paris)*. 2016;103:499-506.
3. Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G, et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2007;2:51-7.
4. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011;80:181-9.
5. Wanchoo R, Abudayyeh A, Doshi M, Edeani A, Glezerman IG, Monga D, et al. Renal toxicities of novel agents used for treatment of multiple myeloma. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:176-89.
6. Shaaban H, Layne T, Guron G. A case of DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) with acute interstitial nephritis secondary to lenalidomide. *J Oncol Pharm Pract*. 2014; 20:302-4.
7. Jamme M, Galichon P, Hertig A. Minimal change disease and lenalidomide. *Am J Kidney Dis*. 2013;62:844.
8. Moreno JA, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Rubio-Navarro A, Ortiz A, Praga M, et al. Haematuria: the forgotten CKD factor? *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:28-34.
9. Ficha técnica Revlimid 25 mg cápsulas duras [internet]. [citado: 15 de octubre de 2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07391004/FT_07391004.html
10. Shahan JL, Panu LD, Hildebrandt GC. Rhabdomyolysis in a multiple myeloma patient secondary to concurrent treatment with lenalidomide and pravastatin and to lenalidomide alone. *Int J Hematol*. 2012;96:818-9.
11. Dredge K, Horsfall R, Robinson SP, Zhang L-H, Lu L, Tang Y, et al. Orally administered lenalidomide (CC-5013) is anti-angiogenic in vivo and inhibits endothelial cell migration and Akt phosphorylation in vitro. *Microvasc Res*. 2005;69:56-63.
12. Montefusco V, Galli M, Spina F, Stefanoni P, Mussetti A, Perrone G, et al. Autoimmune diseases during treatment with immunomodulatory drugs in multiple myeloma: selective occurrence after lenalidomide. *Leuk Lymphoma*. 2014;55:2032-7.

Glomerulonefritis membranoproliferativa con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos específicos para proteinasa 3 persistentemente positivos en una infección por catéter venoso central

Paula García González¹, Jessica Paola Rugeles Niño², Lourdes Mozo Avellanedo³, Luis Caminal Montero²

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital Valle del Nalón. Langreo

²Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

³Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

NefroPlus 2020;12(2):86-89

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

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer con nutrición parenteral domiciliar (NPD) que se estudió por fiebre y síndrome nefrítico, con consumo de complemento, con prueba de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos específicos para proteinasa 3 (ANCA-PR3) positiva a título alto y *Cutibacterium acnes* spp. en los hemocultivos. Ante la sospecha de una vasculitis asociada a ANCA, se realizó una biopsia renal que mostró una glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), que se interpretó en el contexto de la infección crónica del catéter, al igual que los ANCA. Los ANCA-PR3 asociados a infección de catéter de NPD son excepcionales y en estos casos hay que insistir en realizar biopsias para establecer el diagnóstico definitivo, que en nuestra enferma fue una GNMP.

Palabras clave: Glomerulonefritis membranoproliferativa. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos. *Cutibacterium acnes*. Infección de catéter venoso central.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) se definen como vasculitis necrosantes de vaso pequeño dentro la clasificación de Chapel Hill de 2012. Los ANCA de tipo antimieloperoxidasa (MPO) o antiproteinasa 3 (PR3), junto con las manifestaciones clínicas y la histología, permiten subclasificar las VAA como poliangeítis microscópicas (PAM), granulomatosis con poliangeítis (GPA), granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) o vasculitis limitada al riñón (VLR)¹⁻³.

Las glomerulonefritis (GN) ANCA⁺ son la forma más común de GN en mayores de 50 años, aunque pueden presentarse a cualquier edad¹. Los ANCA-PR3 se encuentran en el 85-95% de las GPA, mientras que los ANCA-MPO lo hacen en el 70% de las PAM y en el 40-50% de las GEPA^{4,5}. Es bien conocido que los ANCA-MPO y PR3 no son exclusivos de las vasculitis⁶, pues se pueden observar en otras situaciones como infecciones⁷⁻⁹ o enfermedades digestivas^{10,11}. Creemos de interés presentar un síndrome nefrítico, con presencia de ANCA-PR3 de forma crónica, que finalmente se demostró como una GNMP asociada a infección de catéter de NPD.

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 35 años diagnosticada de síndrome MNGIE, caracterizado por dismotilidad gastrointestinal, neuropatía periférica y leucoencefalopatía; desde los 18 años es portadora de un catéter venoso central (CVC) con reservorio para NPD¹². Desde su colocación ha presentado bacteriemias de repetición asociadas con contaminación del reservorio del catéter

Correspondencia: Paula García González

Servicio de Medicina Interna.

Hospital Valle del Nalón.

Polígono de Riaño, s/n, 33920 Langreo, Asturias.

paula.zuazomendieta@gmail.com

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

y varios aislamientos de *Cutibacterium acnes*. A los 25 años ingresó con cuadro febril, edemas, hematuria (> 100 hematíes/campo) e insuficiencia renal aguda (creatinina de 3 mg/dl). Presentaba una proteinuria en rango nefrótico (5,8 g/24 h), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos de tinción citoplasmática (c-ANCA) positivos a título 1/1.280 y anti-PR3 de 3.080 U/ml (positivo > 10), así como consumo de complemento: fracciones C3 de 0,345 g/l (VN: 1-1,82 g/l) y C4 de 0,10 g/l (VN: 0,15-0,47 g/l). Los anticuerpos anti-MPO, antinucleares y antimembrana basal glomerular, así como crioglobulinas y serologías para el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), fueron negativos. Se demostró la presencia de *Cutibacterium acnes* en 2 hemocultivos, así como en el reservorio del CVC, por lo que se realizó recambio de este y tratamiento antibiótico con amoxicilina-ácido clavulánico. Se realizó una biopsia renal que demostró una GNMP con inmunofluorescencia \pm C1q, ++ C3, + C4, IgA⁺, IgG⁻ e IgM⁺⁺ (figs. 1A y B). Recibió tratamiento con bolos de 6-metilprednisona y posteriormente con prednisona oral en pauta descen-

dente y ciclosporina, con normalización de la función renal y resolución de la proteinuria. A lo largo del seguimiento durante 10 años ha vuelto a presentar bacteriemias sintomáticas por diferentes microorganismos, sin recurrencia del síndrome nefrítico, con persistencia de los ANCA-PR3 (fig. 1C).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La presencia de un síndrome nefrítico con ANCA-PR3 nos planteó el diagnóstico diferencial con una VAA o VLR, por lo que se realizó una biopsia renal que, sin embargo, demostró una GNMP. Las GNMP se diferencian histológicamente de las GN asociadas a ANCA^{13,14} y se pueden observar asociadas a gammapatías monoclonales, hepatitis víricas, infección por el VIH, parasitosis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y artritis reumatoide. También se han descrito en relación con infecciones bacterianas subagudas o crónicas, como en las endocarditis o infecciones de catéteres de derivación ventriculoperitoneal (nefritis de la derivación) o de NPD. En esos casos, los

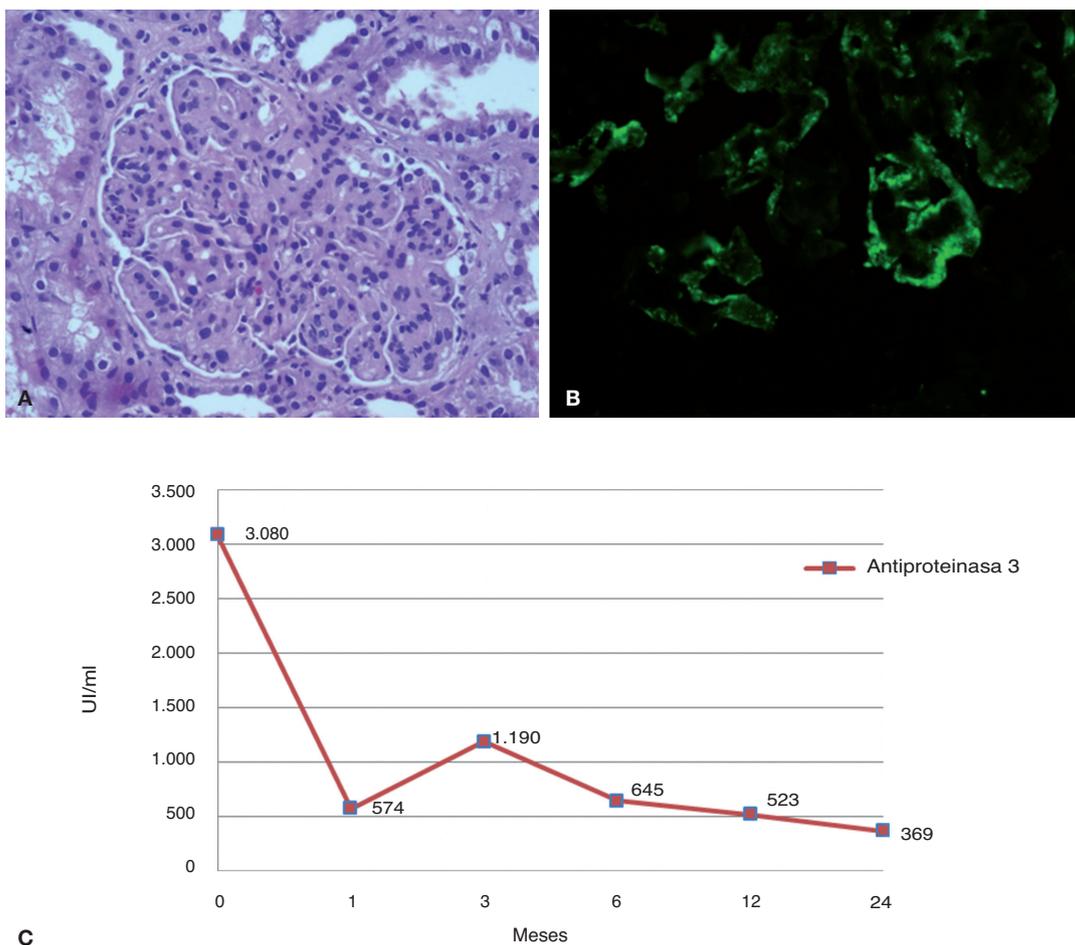


Figura 1. A) Biopsia renal, tinción con hematoxilina eosina ($\times 20$) que muestra un glomérulo de morfología lobulada e hiper celular con proliferación de células mesangiales y endocapilares, con presencia de polimorfonucleares. B) Biopsia renal, inmunofluorescencia ($\times 40$) positiva para C3 en forma granular periférica subendotelial. C) Niveles de antiproteínasa 3 persistentemente elevados.

patógenos habitualmente implicados son *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Cutibacterium acnes*, *Brucella*, *Coxiella burnetii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia* y *Neisseria meningitidis*¹⁴⁻¹⁶.

Nuestra paciente presentaba una bacteriemia por *Cutibacterium acnes* (bacilo grampositivo anteriormente denominado *Propionibacterium acnes*) secundaria a una infección del CVC de NPD, germen típicamente asociado a las GNMP¹⁷.

Las GNMP asociadas a infecciones con ANCA-PR3⁺ son excepcionales. La primera descripción de ellas fue en 1999 por Bonarek¹⁸ en una infección crónica de una derivación ventriculoauricular, que se resolvió tras la retirada del catéter y antibióticos, con negativización posterior de los ANCA. Posteriormente también se han descrito casos de GNMP ANCA-PR3⁺ asociados a infección de CVC de NPD. Así, Okada et al.¹⁶ en 2016 presentaron 2 casos en relación con *Staphylococcus epidermidis*, que se resolvieron tras la retirada del catéter, antibióticos y esteroides, con negativización inmediatamente posterior de los ANCA, sin informar de su evolución a largo plazo.

En nuestra paciente, los títulos iniciales de ANCA-PR3 fueron del orden de 5-10 veces superiores a los observados habitualmente en las VAA y, a diferencia de los casos descritos en la bibliografía, no se negativizaron pese a la resolución del cuadro infeccioso y un seguimiento prolongado. Esta persistencia de los

ANCA-PR3 no implica un mal pronóstico renal ni el desarrollo de otras complicaciones¹⁹.

El porcentaje de población con CVC es cada vez mayor, bien para recibir NPD o quimioterapia, por lo que es previsible que vayamos a observar más complicaciones infecciosas y cuadros relacionados como el que presentamos. Finalmente, queremos señalar que puede ser difícil conseguir una biopsia renal en pacientes crónicos con enfermedades debilitantes y presencia de ANCA, pero, como en nuestro caso, puede ofrecernos el diagnóstico diferente a una vasculitis y evitar tratamientos inmunosupresores.

Autoría

Todos los autores declaran haber participado en el diseño del estudio y en el análisis de los datos, así como en la redacción del manuscrito. Todos aprueban la versión final.

Conflicto de intereses

No existen relaciones financieras, laborales o de otra índole que puedan constituirse como conflicto de interés respecto al presente trabajo; es decir, los autores no han recibido «beneficios en dinero, bienes, hospitalidad o subsidios» de fuente alguna que tenga un interés particular en los resultados de la investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1680-1691.
- Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet*. 2006;368:404-18.
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1-11.
- Finkelman JD, Merkel PA, Schroeder D, Hoffman GS, Spiera R, St Clair EW, et al. Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 2007;147:611-9.
- Koh JH, Kemna MJ, Cohen Tervaert JW, Kim WU. Editorial: Can an increase in antineutrophil cytoplasmic autoantibody titer predict relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis? *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1571-3.
- Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53:2306-9.
- Mahr A, Batteux F, Tubiana S, Goulvestre C, Wolff M, Papo T, et al. Brief report: prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in infective endocarditis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66:1672-7.
- Subra JF, Michelet C, Laporte J, Carrere F, Reboul P, Cartier F, et al. The presence of cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (C-ANCA) in the course of subacute bacterial endocarditis with glomerular involvement, coincidence or association? *Clin Nephrol*. 1998;49:15-8.
- Konstantinov KN, Emil SN, Barry M, Kellie S, Tzamaloukas AH. Glomerular disease in patients with infectious processes developing antineutrophil cytoplasmic antibodies. *ISRN Nephrol*. 2013;2013:324315.
- Arias-Loste MT, Bonilla G, Moraleja I, Mahler M, Mieses MA, Castro B, et al. Presence of anti-proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies (anti-PR3 ANCA) as serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:109-16.
- Stinton LM, Bentow C, Mahler M, Norman GL, Eksteen B, Mason AL, et al. PR3-ANCA: a promising biomarker in primary sclerosing cholangitis (PSC). *PLoS One*. 2014;9:e112877.
- Granero Castro P, Fernández Arias S, Moreno Gijón M, Álvarez Martínez P, Granero Trancón J, Álvarez Pérez JA, et al. Emergency surgery in chronic intestinal pseudo-obstruction due to mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: case reports. *Int Arch Med*. 2010;3:35.
- Haffner D, Schindera F, Aschoff A, Matthias S, Waldherr R, Schäfer K. The clinical spectrum of shunt nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:1143-8.
- Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis: pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. *Semin Nephrol*. 2011;31:341-8.

15. Babigumira M, Huang B, Werner S, Qunibi W. Delayed manifestation of shunt nephritis: A case report and review of the literature. *Case Rep Nephrol.* 2017;2017:1867349.
16. Okada M, Sato M, Ogura M, Kamei K, Matsuoka K, Ito S. Central venous catheter infection-related glomerulonephritis under long-term parenteral nutrition: a report of two cases. *BMC Res Notes.* 2016;9:196.
17. Cornér A, Kaartinen K, Aaltonen S, Räisänen-Sokolowski A, Helin H, Honkanen E. Membranoproliferative glomerulonephritis complicating. *Clin Kidney J.* 2013;6:35-9.
18. Bonarek H, Bonnet F, Delclaux C, Deminière C, De Précigout V, Aparicio M. Reversal of c-ANCA positive mesangiocapillary glomerulonephritis after removal of an infected cysto-atrial shunt. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14:1771-3.
19. Savige J, Dimech W, Fritzler M, et al. Addendum to the International Consensus Statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Quality control guidelines, comments, and recommendations for testing in other autoimmune diseases. *Am J Clin Pathol.* 2003;120:312-8.

Afectación renal por *Leishmania* en paciente con infección por el VIH y el VHB no conocida

Teresa Vázquez Sánchez^{1,2}, Esther Ortega Junco^{1,2}, Candela Moliz Cordón^{1,2}, Myriam León Fradejas^{2,3}, Elisa Prieto Sánchez^{2,3}, Domingo Hernández^{1,2}

¹Servicio de Nefrología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga. Málaga

²REDinREN (RD16/0009/0006). IBIMA. Málaga

³Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Regional Universitario de Málaga. Universidad de Málaga. Málaga

NefroPlus 2020;12(2):90-94

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

RESUMEN

La leishmaniasis visceral (LV) es una zoonosis causada por el protozoo *Leishmania donovani*. El inicio de los síntomas es insidioso, con malestar general, fiebre, astenia y pérdida de peso. Posteriormente, el intenso parasitismo del sistema reticuloendotelial causa pancitopenia, hepatoesplenomegalia e hipergammaglobulinemia, generando finalmente un cuadro de disfunción hepática con ictericia, hipoalbuminemia y edema. La gravedad depende de la especie de *Leishmania* y de la respuesta inmunológica del huésped. La mayoría de los pacientes no muestran síntomas y se curan espontáneamente; sin embargo, en inmunodeprimidos, supone con frecuencia una infección oportunista con rápida progresión potencialmente mortal. La afectación renal aparece como insuficiencia renal aguda, glomerulonefritis o nefropatía crónica. Asimismo, su tratamiento puede producir nefrotoxicidad.

Presentamos el caso de un varón joven sin antecedentes, con síndrome constitucional e insuficiencia renal. Se constata coinfección por VIH y VHB, y tras varias pruebas, incluyendo biopsia renal y de médula ósea, se diagnostica de glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1 secundaria a LV.

Palabras clave: Insuficiencia renal. Leishmaniasis visceral. Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1. Coinfección VIH y VHB.

INTRODUCCIÓN

La leishmaniasis visceral (LV) o *kala-azar* es una zoonosis causada por el protozoo flagelado *Leishmania donovani*, un parásito que vive y se multiplica en los monocitos¹. Anualmente se producen, aproximadamente, 400.000 nuevos casos². Es *endémica* en las regiones tropicales y subtropicales, especialmente en Brasil y en algunos países asiáticos, con mayor incidencia en Arabia Saudita³.

El reservorio son animales, como perros y ratas, y el hombre. El vector es el mosquito de arena hembra del género *Phlebotomus*. Las células parasitadas en el huésped pertenecen al siste-

ma reticuloendotelial (SRE). La enfermedad también puede ser transmitida por transfusión sanguínea y por vía sexual, aunque estas son muy raras⁴.

Después de un periodo de incubación de 2-6 meses, el inicio de los síntomas suele ser insidioso, con malestar general, fiebre, astenia y pérdida de peso. Posteriormente, el intenso parasitismo del SRE causa pancitopenia, hepatoesplenomegalia e hipergammaglobulinemia, lo que genera finalmente un cuadro de disfunción hepática con ictericia, caquexia, hipoalbuminemia y edema⁵.

La gravedad de la LV depende de la especie de *Leishmania* y de la respuesta inmunológica del huésped. La mayoría de los pacientes no muestran ningún síntoma y se curan espontáneamente¹. En pacientes inmunodeprimidos se manifiesta con frecuencia como una infección oportunista con progresión rápida y potencialmente mortal.

La afectación renal aparece como insuficiencia renal aguda (IRA), glomerulonefritis o nefropatía crónica. Puede causar daño a nivel intersticial, glomerular y/o vascular, que se expresa en forma de proteinuria, hematuria y leucocituria⁶. También produce daño tubular proximal, con mayor excreción de albúmina y

Correspondencia: Teresa Vázquez Sánchez

Servicio de Nefrología.

Hospital Regional Universitario de Málaga.

Av. de Carlos Haya, 84, 29010 Málaga.

teresavs89@hotmail.com

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

de proteínas, y en las excreciones urinarias de sodio, potasio, calcio, fósforo, magnesio y ácido úrico, con los consecuentes déficits plasmáticos⁷.

Asimismo, el tratamiento de la propia LV puede ser responsable de la afectación renal y en ella los distintos fármacos efectivos tienen un alto riesgo de nefrotoxicidad^{8,9}.

La nefropatía crónica se caracteriza principalmente por descenso del filtrado glomerular (FG), así como dificultad en la concentración y la acidificación de la orina, y se encuentra hasta el 30% de acidosis tubular renal distal según algunas series¹⁰. La sospecha diagnóstica de LV es inicialmente clínica e implica un amplio diagnóstico diferencial con enfermedades como brucelosis, esquistosomiasis, paludismo, histoplasmosis, linfomas y sepsis. La confirmación está determinada por la demostración del parásito en los tejidos afectados⁴. La presencia de amastigotes en el sistema mononuclear fagocítico de la médula ósea supone el 90% de resultados positivos¹¹, seguida de la biopsia hepática y renal.

Sin embargo, este procedimiento puede ser complicado en pacientes con afectación grave por la enfermedad, por lo que se han desarrollado pruebas serológicas alternativas. Las pruebas de aglutinación, los ensayos inmunoenzimáticos (ELISA), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y las pruebas inmunocromatográficas basadas en rK39 (ICT) son las más utilizadas^{12,13}.

En estudios realizados desde 2010¹², las pruebas de aglutinación directa e ICT mostraron los mejores resultados en cuanto a sensibilidad, especificidad y valores diagnósticos, mientras que ELISA, a pesar de poseer buena especificidad (99%), tiene baja sensibilidad (37%) y es falsamente positiva en una gran proporción de individuos sanos, y permanece positiva durante largos periodos después de la curación¹⁴.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de un varón de 40 años de raza negra que consulta en urgencias por síndrome constitucional y epistaxis leve.

Es originario de Ghana y reside en España desde hace 16 años. No presenta antecedentes familiares conocidos de interés, ni viajes fuera de España desde hace 10 años. Convive con compañeros de piso y sin animales.

Entre sus antecedentes personales destacan consumo previo de cocaína con episodios de epistaxis en el contexto, enolismo y hábito tabáquico hasta hace 1 año, sin tratamiento habitual.

El paciente consulta en urgencias por malestar general, epistaxis leve autolimitada, astenia, náuseas, vómitos de contenido alimenticio y sensación febril no medida con termómetro de varias semanas de evolución. Sin alteraciones en el hábito intestinal, presenta deposiciones de características normales, con pérdida ponderal no cuantificada. La diuresis es mantenida con orina de coloración oscura.

En la exploración física presenta estado general regular, presión arterial de 145/90 mmHg, temperatura de 37,5 °C y deshidratación mucocutánea. Tiene lesiones herpéticas en el labio superior y en el inferior. No presenta focalidad neurológica. La auscultación es rítmica y sin soplos, con murmullo vesicular conservado. Presenta abdomen no doloroso, ruidos hidroaéreos presentes y hepatomegalia no dolorosa, sin esplenomegalia. No presenta edemas.

Se realizan los siguientes procedimientos diagnósticos al ingreso:

- Analítica: hemoglobina, 9,4 g/dl; volumen corpuscular medio, 76; reticulocitos, 2,40%. Frotis, algún esquistocito aislado; plaquetas, 81.000; leucocitos, 2.250; : neutrófilos absolutos, 1,06; tiempo de protrombina, 74%; cociente internacional normalizado, 1,6; glucosa, 85 mg/dl; creatinina, 1,90 mg/dl; filtrado glomerular, 43 ml/min; sodio, 125 mEq/l; potasio, 3,80 mEq/l; cloro, 89 mEq/l; lipasa, 384 U/l, aspartato-transaminasa, 190; alanina-transaminasa, 103; γ -glutamyl-transferasa, 487; fosfatasa ácida, 161; bilirrubina total, 1,10 mg/dl; bilirrubina directa, 0,70 mg/dl; proteínas totales, 10,14 mg/dl; lactato-deshidrogenasa, 363 U/l; ácido láctico, 28,1; gasometría venosa: pH, 7,419; pCO₂, 40,8; bicarbonato, 25,7; ferritina, 2.563 ng/ml; triglicéridos, 193 mg/dl. Orina: microhematuria y proteinuria, 0,7 g/l.
- Radiografía de tórax: índice cardiotorácico normal, hilios engrosados con adenopatías calcificadas. Silueta cardiome-diastínica y parénquimas sin otros hallazgos.
- Prueba rápida de malaria: negativa.

Se procede a ingreso hospitalario para continuar estudio con las siguientes pruebas complementarias:

- Ecografía abdominal: riñones de tamaño agrandado (14 cm) y ecoestructura normal. No presenta ectasia pielocalicial. Hay esplenomegalia de 18 cm, con probables hemangiomas esplénicos y hepático.
- Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada: moderada captación difusa en ambas glándulas paratiroideas sugerente de proceso inflamatorio, infeccioso, autoinmune, etc. Presenta adenopatías laterocervical derecha y mediastínicas hipermetabólicas, baja captación difusa en ambos parénquimas pulmonares y esplenomegalia con incremento metabólico difuso, todo ello sugerente de proceso reactivo/inflamatorio. Hay disminución de la captación renal bilateral compatible con insuficiencia renal. No hay otros hallazgos indicativos de lesiones neoplásicas.
- Ecocardiograma: hipertrofia concéntrica grave del ventrículo izquierdo con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada.

En la tabla 1 se muestran los resultados del estudio analítico.

Ante los resultados de las pruebas complementarias con serología positiva para el VIH y el VHB, con persistencia de fracaso renal, se decide realización de biopsia renal.

A continuación, se presenta el informe de la biopsia renal.

Tabla 1. Estudio analítico

		Inmunoglobulinas (Ig)		Subpoblaciones linfocitarias	
VSG	99 mm (< 30)	IgA	246 mg/dl (70-400)	CD19	4,4% (6,0-25,0)
ANA+	109,88 (< 18,0)	IgG	6.370 mg/dl (700-1.600)	CD3	91,3% (55,0-84,0)
ANCA	1/20	IgM	254 mg/dl (40-230)	CD4	9% (31,0- 60,0)
MPO	-			CD8	78% (13,0-41,0)
MP3	+ 8,9 (< 3)	Serología viral		Cociente T4/T8	0,12 (> 1,00)
C3	65 mg/dl (90-180)	VHC	Negativo		
C4	16 mg/dl (10-40)	VHB (copias/ml)	533.694.000		
Proteinograma	Aumento policlonal de fracción gamma	VIH	Positivo		
		PCR CMV (copias/ml)	255		

ANA: anticuerpos antinucleares; ANCA: anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos; C3 y C4: fracciones 3 y 4 del complemento; CMV: citomegalovirus; MP3: metaloproteína 3; MPO: mieloperoxidasa; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Microscopia óptica

Descripción microscópica (figs. 1 y 2): media de 12 glomérulos con expansión mesangial e irregular incremento de la celularidad. Se observa leve hiperplasia e hipertrofia podocitaria, así como múltiples oquedades en cortes tangenciales de la membrana basal, observadas con plata metanamina. En algunos de los glomérulos se observan amastigotes de *Leishmania*

en los citoplasmas de los podocitos y de alguna célula endotelial. No hay colapso de los ovillos capilares. Los vasos no presentan alteraciones. Hay un intersticio con infiltrado inflamatorio rico en células plasmáticas policlonales (kappa y lambda positivas; IgG4 negativas). Hay leve daño tubular con aislados cilíndricos hemáticos.

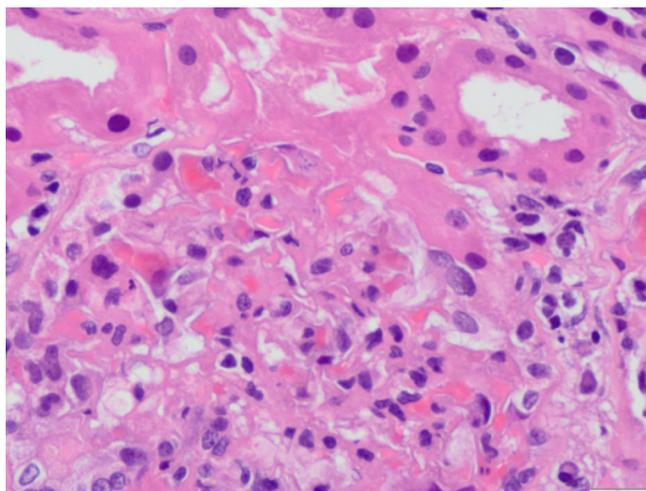


Figura 1. Glomérulos con amastigotes de *Leishmania* en su interior.

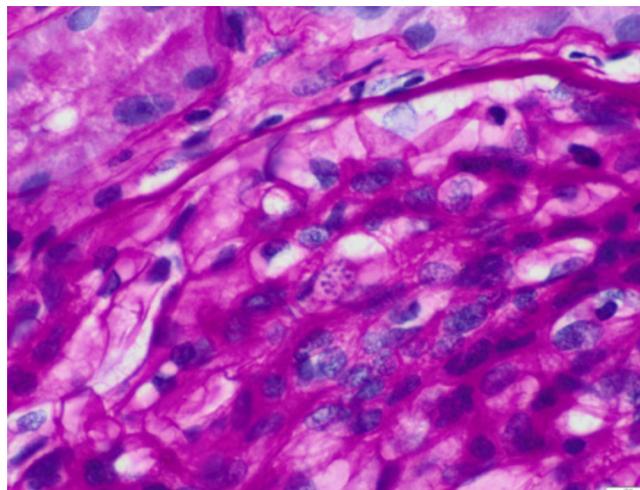


Figura 2. Tinción con ácido peryódico de Schiff. Glomérulos con amastigotes de *Leishmania*. Infiltrado inflamatorio intersticial de células plasmáticas policlonales.

Inmunofluorescencia: IgG (+), IgM (+) y C3 (2+). Negatividad de IgA, fibrinógeno, kappa, lambda, C1q y C4d.

Microscopia electrónica (fig. 3)

Presencia de algunos depósitos electrón-densos granulares a nivel intramembranoso, subendotelial y en el mesangio. Fusión pedicular focal. Alteraciones compatibles con afectación renal por LV de patrón membranoproliferativo.

Biología molecular

Análisis molecular del ADN extraído de la biopsia renal. Detección del gen *TOP2* de *Leishmania (donovani/infantum)* mediante el kit RealCyler DONO (BioRad). Control de amplificación: positivo.

Asimismo, dado el grado de afectación hematológica, se realiza también biopsia de médula ósea (v. fig. 3; fig. 4). Se evidencian abundantes histiocitos con amastigotes de *Leishmania* en su interior, imágenes de hemofagocitosis y áreas de degeneración mucinosa del estroma. Se observa plasmocitosis policlonal.

El análisis molecular del ADN extraído del extendido de aspirado de médula ósea detecta el gen *TOP2* de *Leishmania (donovani/infantum)* mediante el kit RealCyler DONO (BioRad).

Evolución

Se objetiva antígeno de superficie del virus de la hepatitis B positivo con carga viral muy elevada y serología viral positiva para el VIH, desconocidos previamente, así como anticuerpos antinucleares positivos con anticuerpos anti-ADN y ANE (antígeno nuclear extraíble) negativos; y anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos antiproteínasa 3 positivos a título bajo, lo que interpretamos como una respuesta inmunológica defectuosa propia del paciente inmunodeprimido. En la tabla 1 se apre-

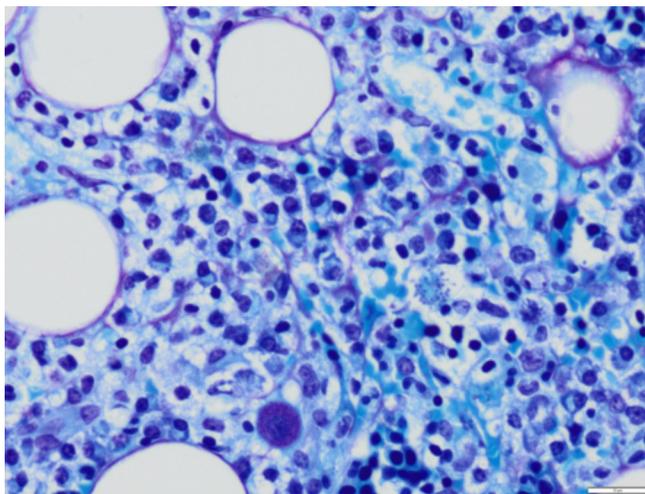


Figura 3. Médula ósea. Tinción de Giemsa (60×). Amastigotes en el citoplasma de histiocitos en su interior.

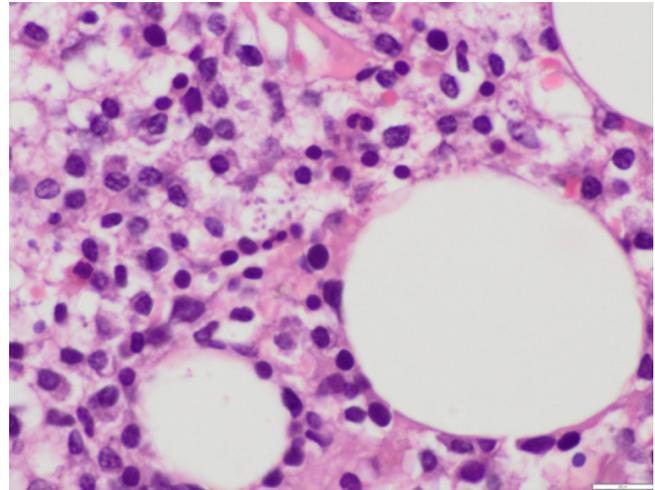


Figura 4. Médula ósea. Tinción de hematoxilina-eosina (40×). Amastigotes en el citoplasma de histiocitos. Abundantes células plasmáticas.

cia una profunda depleción de linfocitos CD3, en relación con la enfermedad por el VIH no tratada.

El paciente presenta evolución tórpida, con persistencia de febrícula, escalofríos y malestar general. Se aísla en el hemocultivo *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, tratado de forma dirigida con daptomicina. La función renal empeora progresivamente, con sedimento urinario activo.

Ante esta situación, se realiza biopsia renal, que muestra un patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa tipo 1 secundaria a leishmaniasis; la biopsia de médula ósea confirma la presencia de *Leishmania* con patrón de hemofagocitosis secundario.

Por tanto, nos encontramos ante un caso de un paciente gravemente inmunodeprimido por enfermedad por el VIH, con reactivación del VHB, citomegalovirus y herpesvirus tipo 1, con enfermedad por leishmaniasis visceral.

Se inicia tratamiento antirretroviral y el paciente presenta clara mejoría del estado general. Se instaura también tratamiento con anfotericina B liposomal con mejoría progresiva. La función renal inicialmente mejora hasta 1,2 mg/dl de creatinina, pero a la semana de tratamiento se objetiva nuevo empeoramiento de esta hasta 1,8 mg/dl, atribuido a la nefrotoxicidad tubular del fármaco, lo que obliga a reducir su dosis.

Al alta se continúa con tratamiento ambulatorio con anfotericina B liposomal de manera semanal, terapia antihipertensiva con 2 fármacos, incluyendo antagonistas de los receptores de la angiotensina II, y terapia antirretroviral. Finalmente se suspende el tratamiento con anfotericina B liposomal al mes del inicio por deterioro de la función renal y actualmente se mantiene tratamiento con miltefosina, con una función renal estabilizada de creatinina (1,4 mg/dl) y filtrado glomerular de 61 ml/min.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se trata de un caso de diagnóstico complejo de un varón joven sin ningún antecedente conocido, con síndrome constitucional como motivo de consulta inicial. Se constata coinfección por el VIH y el VHB, y finalmente la leishmaniasis visceral o la enfermedad de *kala-azar* es la responsable de la afectación renal y el empeoramiento de las manifestaciones clínicas.

La infección renal aguda es la manifestación más frecuente de la leishmaniasis (hasta en el 46% de los casos) y se relaciona con infecciones secundarias, factores hemodinámicos, el uso de anfotericina B y la infección parasitaria en sí por invasión directa del parénquima renal, especialmente en pacientes inmunocomprometidos^{2,6}.

La glomerulonefritis mesangial y membranoproliferativa son los tipos más frecuentes de enfermedades glomerulares, aunque también se han descrito casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva¹ y de amiloidosis secundaria⁸. El depósito de inmu-

nocomplejos en el tejido renal y la activación de las moléculas de adhesión de células T son los responsables de su patogenia³.

La leishmaniasis es una enfermedad oportunista poco frecuente en los pacientes con VIH, lo que dificultó el diagnóstico hasta que se realizó la biopsia de médula ósea y renal.

Ante un paciente con pancitopenia, hepatoesplenomegalia y fiebre se debe tener en cuenta la patología producida por *Leishmania*. Si no se conocen sus antecedentes clínicos previos, hay que sospechar enfermedades que condicionen inmunosupresión.

La rápida instauración del tratamiento antirretroviral, sumado a la terapia específica para la infección oportunista, condicionó la buena evolución del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores del artículo declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Soares de Alcântara CC, Lacerda Santana LR, Costa Teixeira A, Bezerra da Silva Junior G, De Francesco Daher E. Renal dysfunction in Leishmaniasis and Chagas disease coinfection: a case report. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2018;60:e73.
- Meneses GC, De Francesco DE, Bezerra da Silva Junior G, Bezerra GF, da Rocha TP, de Azevedo IEP. Visceral leishmaniasis-associated nephropathy in hospitalised Brazilian patients: new insights based on kidney injury biomarkers. *Trop Med Int Health*. 2018;23:1046-57.
- Alwazzeah MJ, Alhashimalsayed ZH. Visceral Leishmaniasis and Glomerulonephritis: A Case Report. *Saudi J Med Sci*. 2019;7:40-3.
- Caballero Sánchez M, Aranda García Y, Reviriego Jaén G. Visceral leishmaniasis in immunocompetent patient. Differential diagnosis of fever of unknown origin. *SEMERGEN*. 2008;34:303-7.
- Sundar S, Rai M. Laboratory diagnosis of visceral leishmaniasis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9:951-8.
- Ortiz M, Mon C, Herrero JC, Oliet A, Rodríguez I, Ortega O. Glomerulonephritis and cryoglobulinemia: First manifestation of visceral leishmaniasis. *Clin Nephrol*. 2015;83:370-7.
- Lima Verde FA, Lima Verde FA, De Francesco Daher E, Martins Dos Santos G, Saboia Neto A, Mendoça Lima Verde E. Renal tubular dysfunction in human visceral leishmaniasis (kala-azar). *Clin Nephrol*. 2009;1:492-500.
- Clementi A, Battaglia G, Floris M, Castellino P, Ronco C, Cruz DN. Renal involvement in leishmaniasis: A review of the literature. *NDT Plus*. 2011;4:147-52.
- Goldman RD, Koren G. Amphotericin B nephrotoxicity in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2004;26:421-6.
- Lima Verde FA, Lima Verde FA, Lima Verde IA, Silva Junior GB, Daher EF, Lima Verde EM. Evaluation of renal function in human visceral leishmaniasis (kala-azar): a prospective study on 50 patients from Brazil. *J Nephrol*. 2007;20:430-6.
- Martín Rubio AM, Mohamed MO, Romero Ferreira D. La leishmaniasis visceral. *Med Integr*. 2000;36:294-9.
- Terán-Ángel G, Rodríguez V, Silva R, Zerpa O, Schallig H, Ulrich M. Non-invasive diagnostic tools for visceral leishmaniasis: a comparison of the immunoserological tests DAT, rK26 and rK39. *Biomedica*. 2010;30:39-45.
- Guimarães Luz JG, De Carvalho AG, Bueno Naves D, Leite Dias JV, Fernandes Fontes CJ. Where, when, and how the diagnosis of human visceral leishmaniasis is defined: answers from the Brazilian control program. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2019;114:e190253.
- Srivastava P, Dayama A, Mehrotra S. Diagnosis of visceral leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105:1-6.

Estaba en el medio, nadie pudo verlo y muy pocos oírlo. Síndrome de aorta media, un caso excepcional de hipertensión arterial secundaria con resolución quirúrgica

Andrea Teira Calderón¹, Laura González Ramos², Sofía González Lizarbe¹, Francisco Nistal Herrera³, Luis Ruiz Guerrero¹

¹Departamento de Cardiología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

²Departamento de Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

³Departamento de Cirugía Cardíaca y Cardiovascular. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

NefroPlus 2020;12(2):95-98

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

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 72 años que ingresa para estudio por insuficiencia cardíaca y exacerbación de enfermedad renal crónica. Había sido seguida por hipertensión arterial refractaria durante 17 años. Durante el ingreso, un soplo sistólico audible en la espalda de la paciente supuso la clave del diagnóstico. Se realizó una tomografía axial computarizada que demostró una coartación por aterosclerosis grave de la aorta torácica descendente en su transición con la aorta abdominal con afectación del tronco celíaco. La paciente fue intervenida y se le realizó una derivación axilofemoral con normalización de las cifras de presión arterial, recuperación de la función renal y resolución de los síntomas de insuficiencia cardíaca. El síndrome de aorta media es una enfermedad rara con muy pocos casos notificados en la bibliografía y este caso representa un ejemplo excepcional por su presentación tardía, que pone en evidencia la importancia de la exploración física y el estudio diagnóstico sistemáticos.

Palabras clave: Síndrome de aorta media. Hipertensión refractaria. Enfermedad renal crónica. Insuficiencia cardíaca. Coartación aórtica. Derivación quirúrgica abierta.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de aorta media es una enfermedad rara con apenas 200 casos notificados en la bibliografía médica. Supone en torno al 0,5-2% del total de casos de coartación de aorta. Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Quain en 1847, pero su definición, como se conoce en la actualidad, se atribuye a Sen en 1963¹.

El síndrome de aorta media se caracteriza por el estrechamiento de parte de la aorta abdominal o aorta torácica descendente,

con o sin compromiso de sus ramas accesorias. Sus principales formas de presentación son hipertensión arterial secundaria, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, isquemia intestinal o claudicación intermitente. Suele debutar en niños y adultos jóvenes, y la mayoría de los pacientes fallecen antes de la cuarta década de la vida por complicaciones derivadas de la hipertensión arterial.

A continuación, presentamos una revisión de la bibliografía a propósito de un caso de presentación tardía de síndrome de aorta media, cuyo retraso diagnóstico llevó a la paciente al desarrollo de insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica.

CASO CLÍNICO

Una mujer blanca de 72 años fue ingresada en el Servicio de Cardiología de un hospital de tercer nivel por manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca. La paciente era exfumadora y dislipidémica. Además, había sido seguida por el Servicio de Nefrología durante 17 años por hipertensión arterial refractaria y enfermedad

Correspondencia: Andrea Teira Calderón

Departamento de Cardiología.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Avda. de Valdecilla, 25, 39008 Santander.

andrea.teira@scsalud.es

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

renal crónica con tasa de filtrado glomerular durante el seguimiento de 40 ml/min/1,73 m² (fórmula de Cockcroft-Gault). Su presión arterial sistólica se mantenía persistentemente por encima de 200 mmHg a pesar del tratamiento con hasta 5 fármacos antihipertensivos. Además, la paciente tenía antecedentes de arteriopatía crónica con claudicación intermitente.

Al ingreso, la paciente refería disnea de mínimos esfuerzos, disnea paroxística nocturna y edema de extremidades inferiores. La exploración física demostró un soplo de grado III/IV en el tercio medio del pecho, que se oía con mayor intensidad en la espalda. Además, al realizar el índice tobillo/brazo, se constató una diferencia significativa entre la presión arterial sistólica de extremidades superiores (200/55 mmHg) y la de extremidades inferiores (80/55 mmHg). El electrocardiograma evidenció fibrilación auricular *de novo*, para lo que se inició anticoagulación oral. Se realizó un ecocardiograma que demostró hipertrofia de ventrículo izquierdo grave, fracción de eyección preservada, disfunción diastólica y derrame pericárdico significativo sin datos de taponamiento clínico o ecocardiográficos. No se evidenciaron alteraciones valvulares o flujos acelerados a través de la válvula o el arco aórtico que justificaran el soplo sistólico descrito.

Al ingreso, la tasa de filtrado glomerular era de 32 ml/min/1,73 m² con creatinina de 1,47 mg/dl. El resto de los parámetros de laboratorio fueron normales.

Durante los primeros días de ingreso, y a pesar de tratamiento diurético y antihipertensivo intensivos, los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca no mejoraron y la presión arterial sistólica se mantuvo por encima de 200 mmHg. En ese punto y como parte del cribado de causas de hipertensión arterial secundaria, solicitamos una angiografía de arterias renales por tomografía computarizada (ATC).

A la paciente se le habían realizado 2 estudios de arterias renales anteriormente en 2012 y 2014 sin hallazgos significativos, salvo una aorta de calibre normal con múltiples placas ateromatosas calcificadas. En el estudio solicitado durante este ingreso se describió una marcada ateromatosis aortoiliaca especialmente en la transición toracoabdominal con placas calcificadas en el *ostium* de la arteria renal izquierda sin datos de estenosis significativas de las arterias renales. El tronco celiaco estaba afectado en su origen y la arteria mesentérica estaba respetada. Dados los hallazgos descritos, junto con la exploración física, sospechamos la posibilidad de patología aórtica, por lo que extendimos el estudio de imagen hasta la aorta torácica (fig. 1).

Se evidenció una calcificación circunferencial de la aorta descendente torácica, desde la salida de la arteria pulmonar derecha hasta la aorta infradiafragmática, que causaba una coartación adquirida (estenosis grave) en el décimo cuerpo vertebral dorsal. Los diámetros a este nivel de la luz de la aorta eran 9,6 × 5,5 mm.

Se presentó el caso en la sesión multidisciplinaria y se decidió realizar una derivación axilobifemoral. Se dio de alta a la paciente con mejora de las cifras tensionales (con presión arterial sis-

tólica en torno a 160 mmHg), resolución de las manifestaciones clínicas de insuficiencia cardiaca y derrame pericárdico, y mejora de la tasa de filtrado glomerular. Tras 1 año de seguimiento, la paciente permanece asintomática con cifras de presión arterial sistólica por debajo de 140 mmHg con tratamiento a dosis medias con ramipril y amlodipino.

DISCUSIÓN

La hipertensión se define como cifras de presión arterial sistólica de ≥ 140 mmHg o cifras de presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg. La hipertensión arterial secundaria está provocada por causas identificables y descubrirlas es fundamental para su tratamiento.

La coartación de aorta supone menos del 1% del total de casos de hipertensión. Habitualmente se localiza en la aorta torácica distal y, en ocasiones, proximal al ligamento arterioso².

El caso descrito es un ejemplo de síndrome de aorta media, una entidad rara caracterizada por la localización de la estenosis en la aorta a nivel abdominal o en la aorta torácica distal, que supone entre el 0,5 y el 2% del total de coartaciones de aorta¹. Suele debutar en la primera infancia o adolescencia, con una prevalencia 3:1 entre hombres y mujeres. La aparición del síndrome de aorta media en edades tardías, como nuestro caso, se ha asociado a aterosclerosis grave y es excepcional².

El síndrome de aorta media puede ser congénito o adquirido. La coartación congénita se asocia a fusiones incompletas o sobrefusiones de las aortas dorsales embrionarias durante la cuarta semana de gestación, daño intrauterino o infecciones, como la rubéola o la sífilis³⁻⁵. El síndrome de aorta media adquirido se asocia con numerosas enfermedades, como la neurofibromatosis, el síndrome de Williams o la arteritis de Takayasu⁶.

El síndrome de aorta media normalmente se presenta como hipertensión arterial refractaria durante la juventud. Puede aparecer con claudicación de miembros inferiores, angina abdominal, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardiaca, dependiendo de las ramas colaterales afectadas.

La localización más frecuente de esta enfermedad es la interrenal (19-52%), seguida por la suprarrenal (11-40%) y la infrarrenal (19-25%). Es frecuente que se afecten las arterias renales (60-90%), pero la estenosis de otros vasos es mucho más rara.

La esperanza de vida de pacientes con síndrome de aorta media está en torno a 30-40 años, debido a complicaciones cardiovasculares por la hipertensión arterial progresiva, como enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardiaca o accidentes cerebrovasculares^{2,3}.

La principal técnica para su diagnóstico es la tomografía axial computarizada, que proporciona imágenes de gran calidad con la posibilidad de efectuar reconstrucciones tridimensionales. En nuestro caso, a pesar de que los síntomas eran típicos, el diagnóstico se retrasó varios años probablemente por la falta de

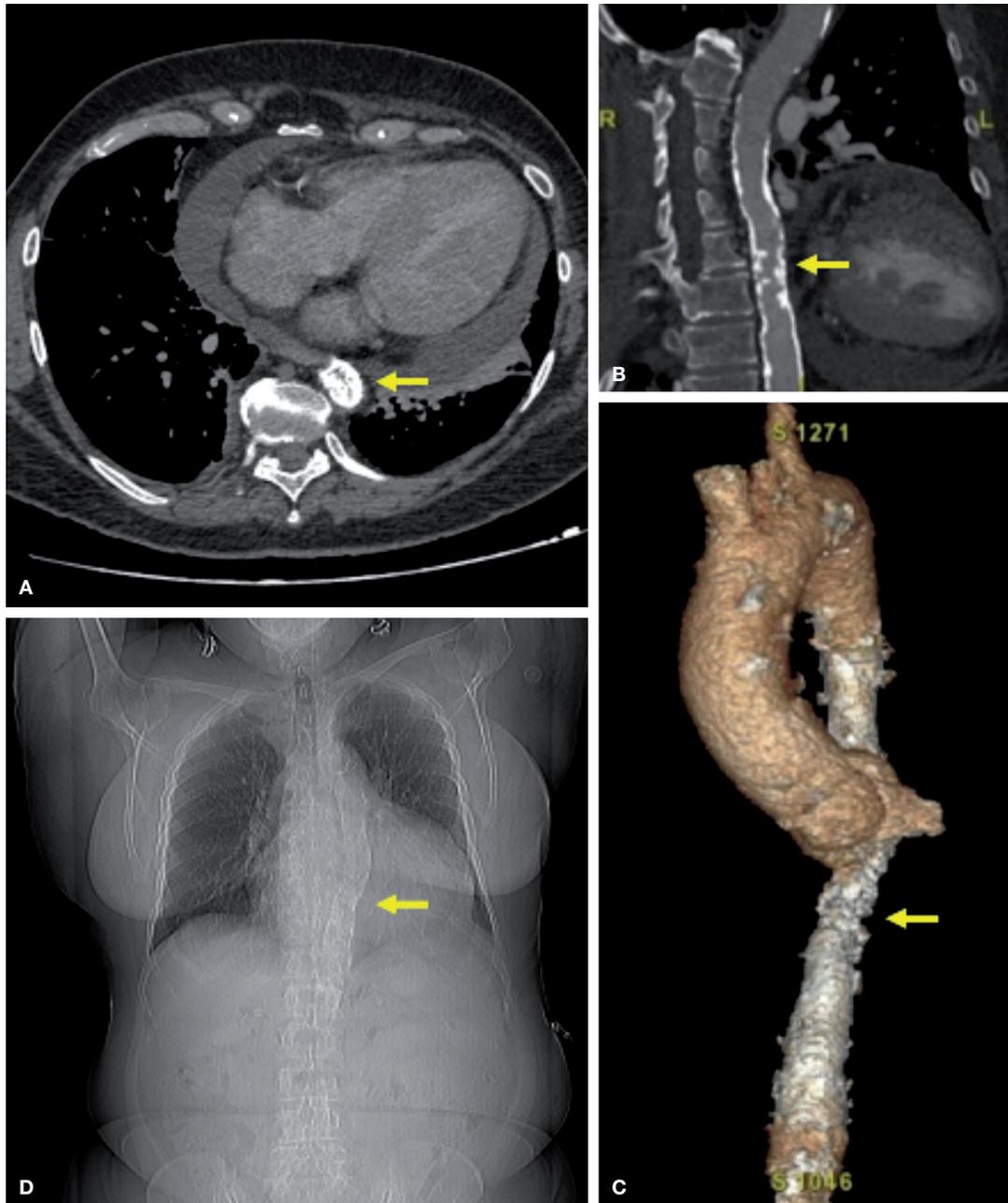


Figura 1. Cortes axial (A) y sagital (B) del tórax de tomografía axial computarizada que muestran la estenosis y calcificación de la aorta (flecha amarilla). La reconstrucción en 3D muestra la extensión de la calcificación (C), que también se aprecia en la radiografía de tórax (D).

afectación de las arterias renales en las tomografías axiales computarizadas previas, que hizo que no se completara el estudio hacia la aorta torácica descendente en su transición con la aorta abdominal.

Es importante el control de la hipertensión para evitar las complicaciones mencionadas y prevenir la muerte prematura. Los antihipertensivos orales son frecuentemente insuficientes y son necesarios tratamientos invasivos. El momento para intervenir a estos pacientes depende de la gravedad de la hipertensión. Ade-

más, la anatomía y la gravedad de la estenosis determinan si se debe optar por el tratamiento percutáneo o la cirugía abierta.

Existen 3 estudios en la bibliografía médica que evalúan la mortalidad periintervención de estos pacientes y que demuestran bajo riesgo quirúrgico e importante mejoría clínica. En cualquier caso, se necesitan más estudios para determinar mejor el tiempo y el tratamiento óptimo para estos pacientes en función de su anatomía, manifestaciones clínicas, edad y otros factores que deben determinarse⁷⁻¹⁰.

CONCLUSIONES

El síndrome de aorta media es una rara causa de hipertensión arterial secundaria con elevada morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y se trata.

La sospecha clínica y los hallazgos en la exploración física son fundamentales para dirigir el diagnóstico, y la técnica de imagen de elección es la tomografía axial computarizada.

La decisión de tratar o no esta enfermedad depende de la gravedad de la hipertensión y del resto de síntomas. No hay estu-

dios que demuestren la superioridad de la técnica percutánea o de la cirugía abierta.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Conceptos clave

1. El síndrome de aorta media es una causa rara de hipertensión arterial secundaria que debe sospecharse en caso de hipertensión arterial refractaria, fallo renal, isquemia intestinal y claudicación de extremidades inferiores.
2. Si no se trata, el síndrome de aorta media puede llevar a la muerte antes de la cuarta década de la vida.
3. La exploración física sistemática y el estudio diagnóstico estructurado son fundamentales para llegar al diagnóstico de esta patología.
4. Se necesitan más estudios para discriminar entre los pacientes que se benefician de derivación quirúrgica y aquellos con tratamiento percutáneo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Price TP, Whisenhunt AK, Policha A, Ayad MT, Jr GA, Abai B, et al. Middle aortic coarctation. *Ann Vasc Surg*. 2014;28:1314-21.
2. Kumar S, Bury RW, Roberts DH. Unusual case of refractory hypertension: late presentation of the mid-aortic syndrome. *Heart*. 2002;87:1-2.
3. Bhatti AM, Mansoor J, Younis U, Siddique K, Chatta S. Mid aortic syndrome: A rare vascular disorder. *J Pak Med Assoc*. 2011;61:1018-20.
4. Delis KT, Gloviczki P. Middle aortic syndrome: From presentation to contemporary open surgical and endovascular treatment. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther*. 2005;17:187-203.
5. Mickley V, Fleiter T. Coarctations of descending and abdominal aorta: Long-term results of surgical therapy coarctations of descending and abdominal aorta: Long-term results of surgical therapy. *J Vasc Surg*. 1998;28:206-14.
6. Radford DJ, Pohlner PG. The middle aortic syndrome: An important feature of Williams' Syndrome. *Cardiol Young*. 2000;10:597-602.
7. Taketani T, Miyata T, Morota T, Takamoto S. Surgical treatment of atypical aortic coarctation complicating Takayasu's arteritis — experience with 33 cases over 44 years. *J Vasc Surg*. 2005;41:597-601.
8. Vaccaro PS, Myers JC, Smead WL. Surgical correction of abdominal aortic coarctation and hypertension. *J Vasc Surg* 1986;3:643-8.
9. Messina L, Goldstone J. Middle aortic syndrome effectiveness and durability of complex arterial revascularization techniques. *Ann Vasc Surg*. 1986;204:331-9.
10. Roques X, Bourdeaud'hui A, Choussat A, Riviere J, Laborde N, Hafez A, et al. Coarctation of the abdominal aorta. *Ann Vasc Surg*. 1988;2:138-44.

Sjögren's syndrome presenting as distal renal tubular acidosis

Ana R. Monteiro^{1*}, Ana I. Ferreira^{2*}, David Coelho³, Ester Ferreira², Jorge Santos Almeida²

¹Department of Medical Oncology. Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil. Coimbra. Portugal

²Department of Internal Medicine. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal

³Department of Pneumology. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto. Portugal

NefroPlus 2020;12(2):99-102

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

ABSTRACT

Distal renal tubular acidosis (dRTA) is a rare condition characterized by failure of the distal tubule in acidifying urine. Despite its rarity, this is the most frequent renal manifestation of primary Sjögren's Syndrome (pSS). This syndrome is a systemic autoimmune disorder that more commonly involves the exocrine glands and sicca syndrome is the most common form of presentation. Consequently, clinicians need to have a high degree of suspicion when pSS presents by dRTA. Herein, we describe a case of dRTA due to pSS successfully treated with supplementation and spironolactone.

Keywords: Sjögren's syndrome. Renal tubular acidosis. Hypokalemia. Spironolactone.

Acidosis tubular renal como manifestación inicial del síndrome de Sjögren

La acidosis tubular renal distal (ATRd) es una enfermedad rara que se caracteriza por un fallo del túbulo distal en la acidificación de la orina. A pesar de su rareza, se trata de una manifestación bien establecida del síndrome de Sjögren primario (SSp), que es un síndrome sistémico que involucra las glándulas salivares en un primer estadio. Describimos el caso de una paciente con ATRd en que el estudio etiológico confirmó el SSp. La corrección sérica de potasio se reveló muy problemática a pesar de la administración de suplementos y solo se mantuvo después de que se empezara tratamiento con espironolactona.

Palabras clave: Síndrome de Sjögren. Acidosis tubular renal. Hipopotasemia. Espironolactona.

INTRODUCTION

Primary Sjögren's Syndrome (pSS) is a systemic autoimmune disorder predominantly involving exocrine glands, namely salivary and lachrymal glands, leading to xerostomia and xerophthalmia, known as sicca syndrome. Extraglandular manifestations are less common and can affect virtually any organ; they can occur at

presentation or during the course of pSS, and if present can impact prognosis¹. Renal involvement is estimated to occur in up to 10% of patients¹, more frequently as tubulointerstitial nephritis (TIN) and rarely as glomerulonephritis. TIN is manifested as dRTA, nephrogenic diabetes insipidus, proximal tubular dysfunction, normally without renal failure^{2,3}. dRTA is the most frequent renal manifestation, it is incomplete when there is a urinary acidification defect with normal serum bicarbonate and pH, and complete when there is a urinary acidification defect, low serum bicarbonate and acidosis. Complete dRTA is less common, can occur acutely often associated with mild to severe hypokalemia and it is frequently a diagnostic and therapeutic challenge⁴.

CASE REPORT

The patient is a 56-year-old female with nasopharynx carcinoma diagnosed 5 years earlier, treated with chemoradiotherapy

Corresponding: Ana I. Ferreira

Department of Internal Medicine.

Centro Hospitalar Universitário de São João.

Alameda Prof. Hernani Monteiro, 4202-451 Porto, Portugal.

anaisabelferreira91@gmail.com

*The authors contributed equally to the paper.

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

(cisplatin and 5-fluorouracil) and afterwards she was maintained under surveillance with no signs of tumor progression. There was no nephrotoxicity or significant electrolytic disturbances caused by cisplatin. She also had a history of corneal ulceration and xerophthalmia attributed to radiotherapy sequelae.

She presented to the emergency department with a 7-day history of progressive prostration, weakness and tetraparesia. She denied diarrhea and use of herbal or illicit drugs. On admission, patient's vital signs were normal, physical examination showed dry oral mucosa and tetraparesia with no other neurological signs. The EKG showed sinus rhythm, flattened T waves and presence of U waves. Arterial blood gas revealed normal anion gap metabolic acidosis (pH 7.37; anion gap 16 mEq/L), low bicarbonate (14 mEq/L) and severe hypokalemia (1.7 mEq/L) confirmed in venous analysis (1.9 mEq/L). Analytical studies showed normal creatinine, magnesium (2.39 mEq/L), phosphate (2.2 mEq/L) and unaltered thyroid function. Urine analysis revealed a high urinary pH (7.5) without proteinuria or glycosuria; urinary ions were not measured in the emergency department. Renal ultrasound ruled out nephrocalcinosis and nephrolithiasis. Supplementation with intravenous potassium chloride (KCl) was initiated with subsequent raise of potassium to 2.3 mEq/L and resolution of tetraparesia, and the patient was admitted in the ward.

Supplementation with high doses of intravenous KCl (50 to 100 mEq daily) was maintained without appropriate response, maintaining hypokalemia and low bicarbonate. Four days after admission, plasma potassium was 2.8 mEq/L, and supplementation with oral sodium bicarbonate (NaHCO_3) (1000 mg, every 8 hours) was initiated with sequent raise of plasma potassium. After 5 days of supplementation, serum potassium was normal (3.6 mEq/L) and bicarbonate increased slightly (19 mEq/L). At this stage, we suspended all supplementation aiming to collect 24-hour urine for analysis, which happened 4 days later when the plasma potassium and bicarbonate had started decreasing again. 24-hour urine analysis revealed creatinine clearance of 83 mL/min, high urine pH (7.5), positive urinary anion gap (41 mEq/L), inappropriately high urinary potassium (42 mEq/L) and normal calciuria (3.6 mEq/L). These results in addition to the pattern of plasma potassium, which only rose after supplementation with NaHCO_3 , led to the diagnosis of complete dRTA, and supplementation with NaHCO_3 and KCl was re-introduced. Despite that, moderate hypokalemia (2.7 mEq/L) remained and spironolactone (25 mg, once daily) was started with sequent normalization of plasma potassium, allowing patient to be discharged medicated with NaHCO_3 (1000 mg, thrice daily) and spironolactone (25 mg, once daily). The evolution of serum potassium and bicarbonate and its relation to supplementation can be analyzed in figure 1.

The etiological study showed antinuclear antibodies > 1/1000 speckled pattern, positive anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A and antigen B autoantibodies; salivary gland scintigraphy showed chronic sialadenitis. Hence, diagnosis of pSS with TIN was established.

DISCUSSION AND CONCLUSION

We presented the case of a patient with hypokalemic paralysis which initial assessment showed metabolic acidosis with normal anion gap. At this stage the primary goal was potassium intravenous supplementation which was started before measurement of urinary ions and anion gap. Despite supplementation, there was not an adequate response of plasma potassium and normal anion gap metabolic acidosis remained which lead to the suspicion of renal tubular acidosis (RTA).

Although acid-loading and challenge infusions with NaHCO_3 tests are used to diagnose RTA, diagnosis can be achieved by serial analysis of blood and urine² and analyzing the variation pattern of plasma potassium and bicarbonate with supplementation. However, with supplementation the analysis of urinary ions could not be correctly assessed, and so we aimed to correct hypokalemia to allow safe suspension of supplementation before collecting 24-hour urine.

Very low levels of plasma bicarbonate, high urinary pH and severe hypokalemia are features of dRTA, however, urine ammonium values or urine anion gap are necessary to conclude the diagnosis. Most laboratories cannot measure urinary ammonium, therefore estimations can be made from urinary anion gap or osmolar gap. Positive urinary anion gap suggests reduced urine ammonium excretion, reflecting a primary defect in distal urine acidification which characterizes dRTA. Renal biopsy is not mandatory², and since our patient had normal renal function, it was not performed.

Management of dRTA is essentially supportive, including potassium and bicarbonate supplementation and nephro-urological follow-up to prevent complications from nephrolithiasis³. Early diagnosis and life-long alkali supplementation can prevent both acute hypokalemia and chronic complications like osteomalacia, renal stones and progression to chronic kidney disease⁴.

Cisplatin-induced nephrotoxicity is a fairly common complication, which most commonly manifests as acute or chronic impairment of kidney function with or without electrolyte disturbances. Cases of cisplatin-related dRTA have also been described, although this is a much rarer form of toxicity. Our patient had been treated with cisplatin 5 years before the diagnosis of dRTA, and during chemoradiotherapy there were no significant changes in serum creatinine and electrolytes. While cisplatin-induced nephrotoxicity is fairly common, this predominantly happens during treatment with cisplatin and not years after the treatment, and thus it was considered to be an unlikely cause of dRTA in our patient⁵.

In our case, correcting plasma potassium proved difficult despite supplementation. Normal values were only achieved with spironolactone. This allowed patient discharge medicated only with NaHCO_3 and spironolactone. Oguejiofor et al.⁶ successfully used amiloride with the same purpose.



Figure 1. Evolution of serum potassium (K⁺) and bicarbonate (HCO₃⁻) and its variation with supplementation.

In this case we excluded hypokalemic periodic paralysis (HPP), as a differential diagnosis, which is characterized by episodes of painless muscle weakness or even paralysis that can be associated with heavy exercise, fasting, high-carbohydrate meals or even occur without any precipitant, beginning at early 20s. She has had no such symptoms, neither does she had a past history of paralysis or familial history. Hypokalemic familial periodic paralysis typically presents in the first 2 decades of life, with attacks typically lasting several hours⁷. Moreover, thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis, which behaves similar to HPP with an onset of age around 20 to 50, was also excluded because the patient had normal T4 and TSH values. In these diseases, potassium and phosphate levels are low, but hypophosphatemia was not present in our patient; both present with normal acid-base status not corresponding as well to her presentation and both have low urinary potassium excretion (normally < 20 mEq/l)⁷.

The diagnosis of pSS was misled, despite the presence of sicca syndrome, given that symptoms were attributed to radiotherapy sequelae and it was needed a high degree of suspicion to include it as a differential diagnosis.

Pathophysiologic mechanisms by which pSS leads to dRTA are not completely understood. The absence of H⁺-ATPase pumps in the intercalated cells of the collecting tubules has been documented, which can cause inability to acidify urine⁶. Despite being an extraglandular manifestation, dRTA is not an indication for immunomodulatory therapy in pSS. However, steroid therapy can be considered when replacement therapy alone is unable to correct unbalances, and in cases of recurring hypokalemic paralysis episodes².

This case highlights the difficulties in diagnosing complete dRTA, since patients invariably have severe ionic and acid-base disturbances under supplementation when diagnosis is suspected, therefore urine analysis cannot be correctly assessed. It also emphasizes the challenge of treating dRTA and the possible role of diuretic sparing agents in managing refractory hypokalemia.

Disclosure statement

The authors declare they have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:931-9.
2. Garza-Alpírez A, Arana-Guajardo AC, Esquivel-Valerio JA, Villarreal-Alarcón MA, Galarza-Delgado DA. Hypokalemic paralysis due to primary Sjögren syndrome: Case report and review of the literature. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:1-7.
3. Evans R, Zdebik A, Ciurtin C, Walsh SB. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(9):1541-1548.
4. Both T, Hoorn EJ, Zietse R, van Laar JA, Dalm VA, Brkic Z, et al. Prevalence of distal renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:933-9.
5. Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: A review of the literature. *J Nephrol*. 2018;31:15-25.
6. Oguejiofor P, Chow R, Yim K, Jaar BG. Successful management of refractory type 1 renal tubular acidosis with amiloride. *Case Reports Nephrol Print*. 2017;2017:8596169.
7. Rhee EP, Scott JA, Dighe AS. Case 4-2012: A 37-year-old man with muscle pain, weakness, and weight loss. *N Engl J Med*. 2012;366:553-60.

Glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria con mutación en el gen *NPHS2*. Correlación clínico-patológica

Cristina Rabasco Ruiz¹, Ana Martínez López², Rosa Ortega Salas², Mario Espinosa Hernández¹

¹Unidad de Gestión Clínica de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

²Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

NefroPlus 2020;12(2):103-107

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

RESUMEN

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) es una lesión histológica inespecífica y la etiología puede ser muy heterogénea. Entre ellas se encuentran las de causa genética por mutaciones en genes que codifican las proteínas esenciales en la estructura y función del podocito. La mayoría de estos pacientes presentan un síndrome nefrótico corticorresistente hereditario, por lo que es importante solicitar un estudio genético en ellos. Presentamos el caso de una paciente de 19 años con un síndrome nefrótico corticorresistente con una GEFS con una mutación en el gen *NPHS2*, que codifica la podocina. Evidenciamos además una pérdida de la expresión de podocina en la biopsia renal. La expresión de estas proteínas estructurales del «diafragma de filtración» y del citoesqueleto de los procesos podocitarios nos puede ayudar a interpretar los mecanismos patogénicos subyacentes en esta entidad.

Palabras clave: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Síndrome nefrótico corticorresistente. Podocina. Mutación gen *NPHS2*.

INTRODUCCIÓN

La glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) es una lesión histológica en sí misma inespecífica y muchas entidades pueden causarla. Entre ellas, en los últimos años, se ha prestado especial interés a la GEFS de causa genética, principalmente mutaciones en proteínas esenciales en la estructura y función del podocito.

Las mutaciones en genes que codifican proteínas, como la podocina, se han identificado en formas graves del síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) hereditario, así como en SNCR esporádicos. Describimos un caso de GEFS con mutación en el gen *NPHS2*, en el cual un adecuado estudio clínico-patológico ayuda a interpretar la patogenia de la enfermedad.

Correspondencia: Cristina Rabasco Ruiz

Unidad de Gestión Clínica de Nefrología.

Hospital Universitario Reina Sofía.

Av. Menéndez Pidal, s/n, 14004 Córdoba.

cristina.rabasco.sspa@juntadeandalucia.es

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

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 19 años que ingresó por síndrome nefrótico para realización de biopsia renal. Entre sus antecedentes personales, solo destacaban bajo peso al nacer (2.280 g) y un aborto espontáneo a los 17 años. No tenía antecedentes familiares de interés ni toma de medicación previa. La paciente ingresó en Ginecología por presentar, en la 14.ª semana de gestación, edemas, hipertensión arterial grave de difícil control y síndrome nefrótico (proteinuria en sedimento urinario de 500 mg/dl con proteínas totales de 3,3 g/dl). Se decidió una interrupción voluntaria del embarazo. Al revisar analíticas previas, se detectó hipoproteinemia (3,8 g/dl) desde, al menos, 3 años antes, sin determinaciones de proteinuria anteriores. Ingresó en nuestro servicio 2 meses después para realizar biopsia renal.

En la exploración física destacaba una altura de 145 cm y un peso de 45 kg (IMC = 21,4 kg/m²) y presión arterial de 138/75 mmHg. El resto de la exploración física fue normal.

En la analítica inicial destacaban los siguientes datos: proteínas de 3,5 g/dl, albúmina de 0,8 g/dl, colesterol total de 214 mg/dl y proteinuria de 10 g/24h con función renal normal. El estudio de autoinmunidad, que incluyó anticuerpos antinucleares, an-

ti-ADN, anticuerpos antimembrana basal glomerular, anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos de tinción citoplasmática y de tinción perinuclear, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-RNP, anticentrómero, anti-SCL 70, anti-JO, antihistonas y anticuerpos anticardiolipina, arrojó resultados negativos. El complemento y las inmunoglobulinas se encontraban dentro de la normalidad (C3: 118 mg/dl; C4: 31 mg/dl; IgG: 451 mg/dl; IgA: 87 mg/dl, e IgM: 94 mg/dl). Las serologías virales de la hepatitis C, la hepatitis B y de la inmunodeficiencia humana (VIH) fueron negativas.

La ecografía abdominal mostraba unos riñones de tamaño normal con aumento de ecogenicidad en el parénquima. El ecodópler mostró una vascularización intrarrenal conservada con venas y arterias renales permeables, flujo y velocidad pico sistólica dentro de la normalidad.

Ante los hallazgos analíticos se decidió realizar biopsia renal. Histológicamente, la muestra presentaba una estructura conservada: identificamos un total de 20 glomérulos, de los que 3 estaban esclerosados globalmente, 8 con hialino-esclerosis segmentaria y 4 quistificados. En el resto de los glomérulos encontramos una lesión de distribución focal y segmentaria (fig. 1A) con incremento de la matriz mesangial, oclusión de luces capilares y sinequias a la cápsula de Bowman (fig. 1B). El componente tubulointersticial mostraba atrofia tubular leve con fibrosis moderada de patrón parcheado. La inmunofluorescencia contaba con 3 glomérulos, 2 de ellos quistificados y 1 esclerosado, y se observaba leve positividad de IgM y C3 en depósito segmentario. En el estudio ultraestructural se observó hipertrofia y fusión podocitaria completa con ampliación de la matriz mesangial y colapso capilar (fig. 2).

Se descartaron formas secundarias de GEFS, como nefropatías con reducción de masa renal (reflujo vesicoureteral), toma de fármacos y drogas, infecciones virales (VIH y parvovirus) y otras enfermedades glomerulares (GEFS secundarias a otros procesos glomerulares).

Se solicitó también estudio genético, que mostró una mutación patogénica en los exones 5 y 7 del gen *NPHS2* que codifica

la podocina. La paciente presentó la variante de secuencia C.686G>A(p.R229Q) junto a la mutación C.851C>T(p.A284V) en heterocigosis compuesta.

Tras 10 días de ingreso, fue dada de alta con creatinina sérica de 0,8 mg/dl, albúmina de 1,2 g/dl y proteinuria de 8,5 g/24 h.

Tras recibir el estudio genético, se estudió mediante inmunofluorescencia e inmunohistoquímica la expresión de sinaptopodina, proteína del citoesqueleto de la barrera de filtración, y la expresión de podocina, proteína estructural del podocito. Nuestro objetivo fue la búsqueda de alteraciones en estas proteínas asociadas al diafragma de hendidura codificadas por el gen alterado en nuestra paciente.

La tinción para sinaptopodina (fig. 3) por inmunohistoquímica presentó una disminución de la intensidad y una apariencia discontinua con apariencia granular fina sugestiva de pérdida de expresión. Se realizó un estudio con inmunofluorescencia con doble marcaje para podocina y sinaptopodina (fig. 4). Observamos una pérdida parcial de la expresión de sinaptopodina (fig. 4C) y una pérdida total de expresión de podocina (fig. 4B), comparada con el control (fig. 4A). La tinción doble colocaliza estos hallazgos, como se muestra en la figura 4D.

Tras el resultado de la biopsia se inició tratamiento con corticoides y ciclosporina, que fue suspendido 6 meses después por falta de respuesta. Se inició tratamiento con rituximab (2 dosis), que de la misma manera fue suspendido por no producir mejoría. Actualmente, la paciente se encuentra incluida en un programa de diálisis peritoneal, pendiente de recibir trasplante renal.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La GEFS es uno de los patrones más comunes de lesión glomerular, que se define por la afectación segmentaria y focal, y engloba solo a una subpoblación de glomérulos. Las formas adquiridas de GEFS incluyen las posadaptativas (como consecuencia de la adaptación renal a la reducción de masa renal), asociadas a drogas o fármacos (pamidronato, interferón alfa, tacrolímús, litio) y las idiopáticas (de etiología desconocida)¹.

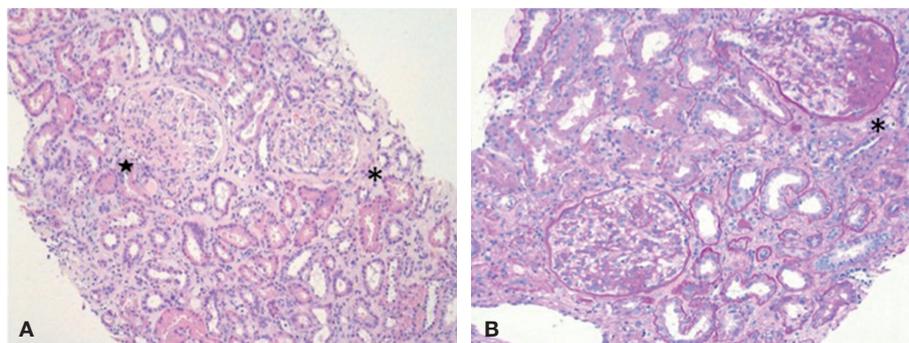


Figura 1. Microscopio óptico. A) Hematoxilina-eosina (×20). Solidificación e incremento de matriz mesangial (★) en distribución segmentaria (*). Sinequias capsulares. B) Ácido peryódico de Schiff (×20). Hialino-esclerosis segmentaria (*). Atrofia tubular e histiocitos espumosos intersticiales.

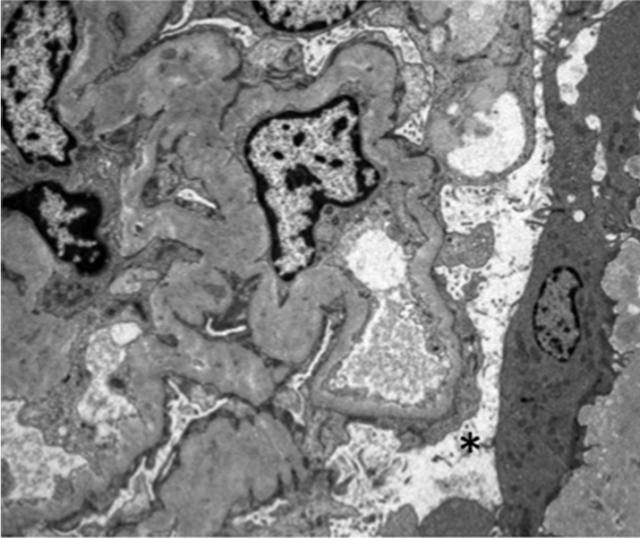


Figura 2. Microscopia electrónica (5.000×). Hipertrofia y fusión podocitaria (*).

En nuestro caso excluimos las formas secundarias. Existían dudas sobre si el bajo peso al nacer se podría haber asociado a un número bajo de nefronas en el nacimiento y al desarrollo posterior de una GEFS. Nuestra paciente pesó al nacer 2.820 g. Los casos descritos se presentan en niños prematuros con pesos por debajo de 1.500 g y no suelen cursar con hipoalbuminemia grave ni con proteinurias masivas, como presentaba nuestra paciente².

Por todo esto, ampliamos el estudio con el análisis de mutaciones descritas en el SNCR por secuenciación directa de los 8 exones que comprenden la secuencia del gen *NPHS2* en el cromosoma 1q25-q313. Este mostró una anomalía funcional en el gen *NPHS2* que codifica una proteína integral de la membrana del podocito, denominada podocina.

En las últimas décadas se han identificado mutaciones en genes que codifican las proteínas del podocito en formas hereditarias del SNCR y que han contribuido a entender la fisiopatología²⁻⁶. Estas proteínas estructurales, en su conjunto más de 15, forman parte de un complejo constituido por el «diafragma de filtración» y el citoesqueleto de los procesos podocitarios, todas ellas importantes en el mantenimiento de su estructura y función. Entre ellas: nefrina, podocina, NEPH1, 2 y 3, P-cadherina, proteína asociada a CD2 (CD2AP), cateninas, FAT 1 y 2, ZO-1, actina, alfa-actinina-4, densina y CRIM1. La podocina, codificada por el gen *NPHS2*, desempeña el papel principal. La podocina se expresa exclusivamente en los podocitos, recluta a la nefrina y estabilizan, junto con CD2AP, la barrera de filtración glomerular⁷.

Dentro de la lista de mutaciones, las mutaciones en el gen *NPHS2* son las más frecuentes en individuos con SNCR tanto en la infancia como en la adolescencia. En el estudio de Sadowski et al. se describen mutaciones en el gen *NPHS2* en el 13% de

los pacientes con SNCR y hasta en el 34% de todas las mutaciones genéticas encontradas⁸.

Las mutaciones en el gen *NPHS2* se describieron inicialmente en pacientes que desarrollaban SNCR autosómico recesivo en la edad infantil. Santín et al. demostraron la misma tasa de mutación en el SNCR de aparición tardía como temprana, variando únicamente en el genotipo⁹. Los pacientes más jóvenes suelen ser homocigotos o heterocigotos compuestos para 2 variantes patogénicas. La edad de aparición en estos pacientes es menor y la insuficiencia renal se alcanza con una mediana de 8 años¹⁰. Las mutaciones en *NPHS2* también pueden causar síndrome nefrótico con inicio en la edad adulta³. En la mayoría de estos pacientes, se asocia una variante de secuencia (R229Q) junto con una mutación del gen *NPHS2* en heterocigosis compuesta. En estos pacientes, la edad de inicio es de una mediana de 19 años y la insuficiencia renal se alcanza con una mediana de 28 años^{9,10}.

La paciente presentaba la variante de secuencia R229Q junto con la mutación patogénica A284V en heterocigosis compuesta en los exones 5 y 7 del gen *NPHS2*, que es la combinación alélica más frecuente causante de SNCR de aparición tardía (adolescencia o edad adulta) en pacientes españoles. Esta variante R229Q es la más frecuente descrita en la población europea, entre el 2 y el 3% de la población general¹¹. Sin embargo, tiene mayor frecuencia en casos de SNCR, hasta el 5,3% en el estudio de Santín et al.⁹. Esta variante aislada es insuficiente para causar una GEFS. Además, el papel patogénico de esta variante se desconoce, pues algunos estudios la han relacionado con la aparición de microalbuminuria como efecto fenotípico^{12,13}. Esto sugiere que otros factores (genéticos o ambientales) están involucrados en el desarrollo de la lesión renal. En cualquier caso, cuando esta variante se asocia con

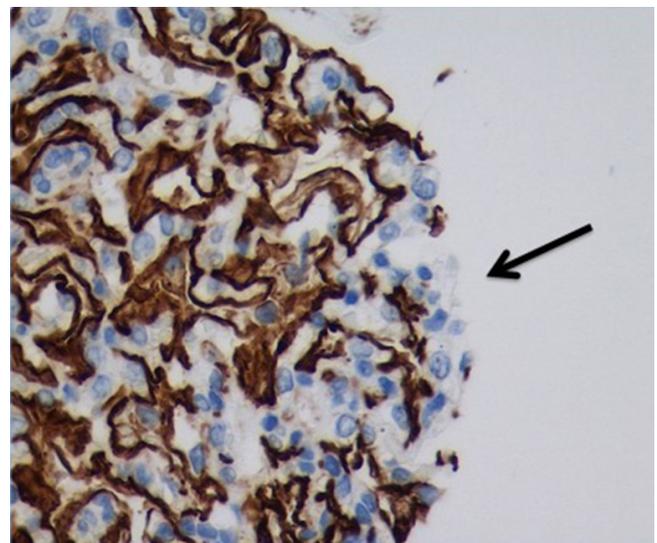


Figura 3. Inmunohistoquímica donde se señala pérdida de la inmunotinción de sinaptopodina de manera segmentaria.

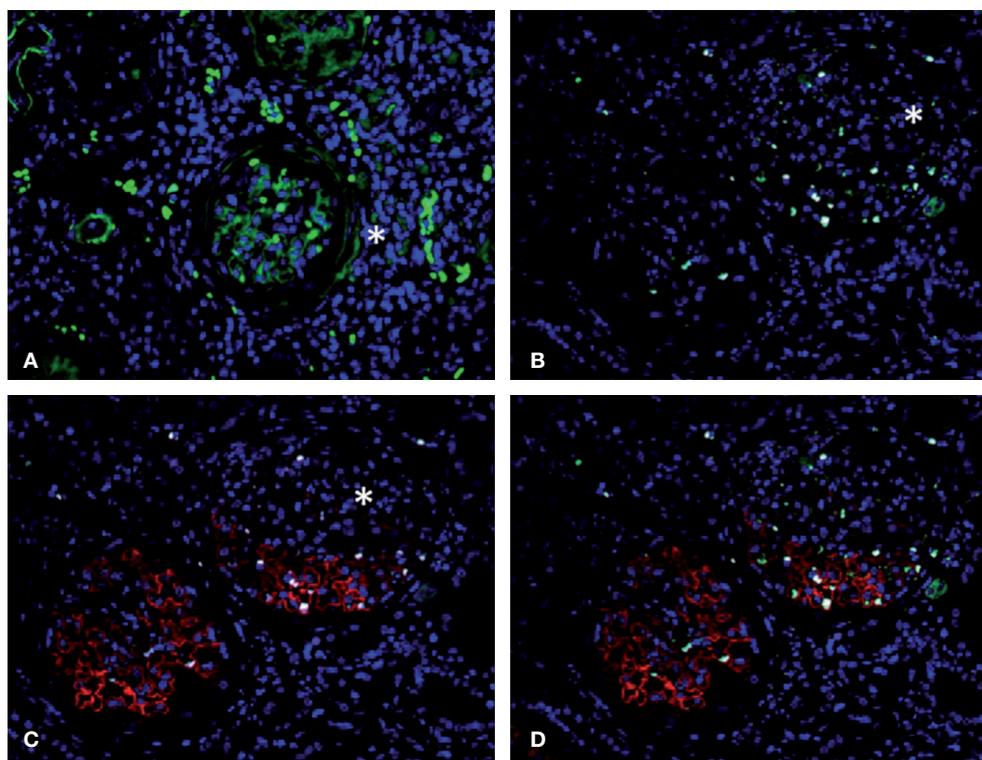


Figura 4. Inmunofluorescencia indirecta. A) Control de la tinción de podocina donde se observa la tinción de podocina a nivel glomerular en color verde (*). B) Caso de la tinción de podocina con ausencia de tinción a nivel glomerular (*). C) Caso de la tinción de sinaptopodina donde se observa pérdida segmentaria a nivel glomerular (*). D) Caso doble de la tinción de podocina + sinaptopodina.

una segunda mutación en el gen *NPHS2*, aumenta claramente la susceptibilidad de aparición de GEFS, como ocurre en nuestra paciente^{9,10}.

La mayoría de estos pacientes no responden a tratamiento estándar con corticoides y el uso de inmunosupresores es controvertido, sin evidencias claras en la respuesta¹⁴. Nuestra paciente fue tratada con esteroides, ciclosporina y rituximab con ausencia de respuesta.

Respecto a los hallazgos en la biopsia renal, la tinción con sinaptopodina en nuestra paciente presentaba una pérdida de la expresión. Se ha demostrado que la expresión está disminuida en los pacientes con enfermedad de cambios mínimos corticorresistente y en los pacientes con GEFS, en comparación con los pacientes con cambios mínimos que responden a esteroides¹⁵. La distribución normal se pierde en casos de proteinuria nefrótica, lo que puede sugerir que la alteración podocitaria encontrada en la paciente tiene relación directa con la redistribución o pérdida de la expresión de una o varias de las proteínas reguladoras de la dinámica de la actina podocitaria¹⁶.

Acercas de la podocina, se ha descrito en artículos en modelos animales con mutaciones inducidas en el gen de la podocina¹⁷. Estos ratones desarrollan síndrome nefrótico con lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria en la biopsia renal y con

pérdida de la expresión de podocina en el estudio de inmunofluorescencia, como ocurre en nuestra paciente.

En relación con el trasplante, en los últimos estudios se demuestra cómo pacientes que presentan este tipo de mutación del gen *NPHS2* (heterocigosis compuesta con la variante p.R229Q) tienen un bajo riesgo de recidiva postrasplante en comparación con GEFS primarias; aun así, se han identificado casos de recurrencia en pacientes con mutaciones en el gen *NPHS2*, especulándose un posible factor plasmático circulante que puede ser el responsable de un incremento de la actividad de la integrina podocitaria, desprendiéndose el podocito de la membrana basal glomerular¹⁸.

En resumen, se describe un caso de una paciente con un SNCR con una GEFS secundaria a una mutación genética en el gen *NPHS2* que codifica la podocina con ausencia de expresión de podocina en la biopsia renal. La expresión de podocina y sinaptopodina son marcadores que pueden ayudar a interpretar los mecanismos patogénicos subyacentes en las podocitopatías.

Conflicto de intereses

Los Dres. Cristina Rabasco Ruiz, Ana Martínez López, Rosa Ortega Salas y Mario Espinosa Hernández declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. D'Agati V. The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 1994;46:1223-41.
2. Hodgins JB, Rasoulpour M, Markowitz GS, D'Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:71-6.
3. Rood IM, Deegens JK, Wetzels JF. Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:882-90.
4. Benoit G, Machuca E, Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: A systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:1621-32.
5. Büscher AK, Konrad M, Nagel M, Witzke O, Kribben A, Hoyer PF, et al. Mutations in podocyte genes are a rare cause of primary FSGS associated with ESRD in adult patients. *Clin Nephrol.* 2012;78:47-53.
6. Tory K, Menyhard DK, Woerner S, Nevo F, Gribouval O, Kerti A, et al. Mutation-dependent recessive inheritance of NPHS2-associated steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet.* 2014;46:299-304.
7. Schwarz K, Simons M, Reiser J, Saleem MA, Faul C, Kriz W, et al. Podocin, a raft-associated component of the glomerular slit diaphragm, interacts with CD2AP and nephrin. *J Clin Invest.* 2001;108:1621-9.
8. Sadowski CE, Lovric S, Ashraf S, Pabst WL, Gee HY, Kohl S, et al. A single-gene cause in 29.5% of cases of steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:1279-89.
9. Santín S, Tazón-Vega B, Silva I, Cobo MÁ, Giménez I, Ruiz P, et al. Clinical value of NPHS2 analysis in early- and adult-onset steroid-resistant nephrotic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:344-54.
10. Machuca E, Hummel A, Nevo F, Dantal J, Martínez F, Al-Sabban E, et al. Clinical and epidemiological assessment of steroid-resistant nephrotic syndrome associated with the NPHS2 R229Q variant. *Kidney Int.* 2009;75:727-35.
11. Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC, Nguyen T, Yao J, Schwimmer JA, et al. NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. *J Clin Invest.* 2002;110:1659-66.
12. Pereira AC, Pereira AB, Mota GF, Cunha RS, Herkenhoff FL, Pollak MR, et al. NPHS2 R229Q functional variant is associated with microalbuminuria in the general population. *Kidney Int.* 2004;65:1026-30.
13. Kottgen A, Hsu CC, Coresh J, Shuldiner AR, Berthier-Schaad Y, Gambhir TR, et al. The association of podocin R229Q polymorphism with increased albuminuria or reduced estimated GFR in a large population-based sample of US adults. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:868-75.
14. Ruf RG, Lichtenberger A, Karle SM, Haas JP, Anacleto FE, Schultheiss M, et al. Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:722-32.
15. Wagrowska-Danilewicz M. Inmunoexpresión de la sinaptopodina en la enfermedad de cambios mínimos respondedora y resistente a esteroides y en la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. *Nefrología.* 2007;27(6).
16. Arias LF, Vieco BE, Arteta AA. Expression of nephrin, podocin and alpha-actinin-4 in renal tissue of patients with proteinuria. *Journal of the Spanish Society of Nephrology.* 2009;29:569-75.
17. Tabatabaeifar M, Wlodkowski T, Simic I, Denc H, Mollet G, Weber S, et al. An inducible mouse model of podocin-mutation-related nephrotic syndrome. *PLoS One.* 2017;12:e0186574.
18. Weber S, Gribouval O, Esquivel EL, Morinière V, Tête M-J, Legendre C, et al. NPHS2 mutation analysis shows genetic heterogeneity of steroid-resistant nephrotic syndrome and low post-transplant recurrence. *Kidney Int.* 2004;66:571-9.

Imagen híbrida SPECT/TC en fístula calicial tras trasplante renal

Isabel Martínez-Rodríguez¹, Gerardo Molina-Mendoza¹, Néstor Martínez-Amador¹, Emilio Rodrigo Calabia², Ignacio Banzo¹

¹Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Universidad de Cantabria. Grupo de Imagen Molecular (IDIVAL). Santander

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

NefroPlus 2020;12(2):108-110

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

Presentamos el caso de un varón de 70 años con insuficiencia renal avanzada secundaria a nefroangioesclerosis que recibió trasplante renal de donante cadáver. Después de la cirugía, se observó diuresis inmediata. En el primer día posoperatorio, la hemoglobina inicial de 10,4 g/dl descendió a 9 g/dl. Una angio-TC renal mostró disminución del flujo sanguíneo en la arteria segmentaria inferior, marcada reducción de la perfusión del polo inferior y hematoma perirrenal, sin hemorragia activa (fig. 1). La exploración quirúrgica inmediata descubrió un trombo en la región proximal de la arteria segmentaria inferior, que fue retirado, y se evacuó el hematoma.

En el tercer día posoperatorio, se sospechó una fuga urinaria al detectar líquido serohemático en el drenaje. Un renograma con ^{99m}Tc-MAG3 con tomografía computarizada de emisión de fotón simple/tomografía computarizada (SPECT/TC) mostró la extensa área de infarto, un hematoma perirrenal, un reflujo vesicoureteral y una pequeña acumulación de orina anterior a la vejiga (fig. 2). El tiempo de cateterización vesical se prolongó 13 días y, finalmente, el paciente fue dado de alta con una creatinina sérica de 1,77 mg/dl.

Al mes, el paciente presentó fiebre (38,4 °C) y dolor abdominal. La exploración física identificó una masa blanda en la fosa iliaca derecha. La creatinina sérica fue de 2,81 mg/dl. La ecografía detectó un absceso perirrenal, positivo para *Enterococcus faecium*. Un nuevo renograma con SPECT/TC localizó una fuga urinaria en el sistema calicial inferior del injerto renal y su extensión a la pared abdominal (fig. 3).

Se optó por tratamiento conservador con nefrostomía percutánea. Una pielografía a través del tubo de nefrostomía mostró extravasación de contraste del grupo calicial inferior (fig. 4), la cual se correlacionaba con los hallazgos de la imagen híbrida SPECT/TC. Tras 15 días de nefrostomía, la fístula no se resolvió. Se produjo un deterioro progresivo de la función renal que desembocó en trasplantectomía y hemodiálisis. El examen histopatológico demostró extensa necrosis parenquimatosa y pielo-nefritis necrosante aguda.

El sitio más frecuente de fuga urinaria tras trasplante renal es la anastomosis ureteral y la fístula calicial es una complicación infrecuente. Se ha publicado una incidencia del 1,1% de fístulas

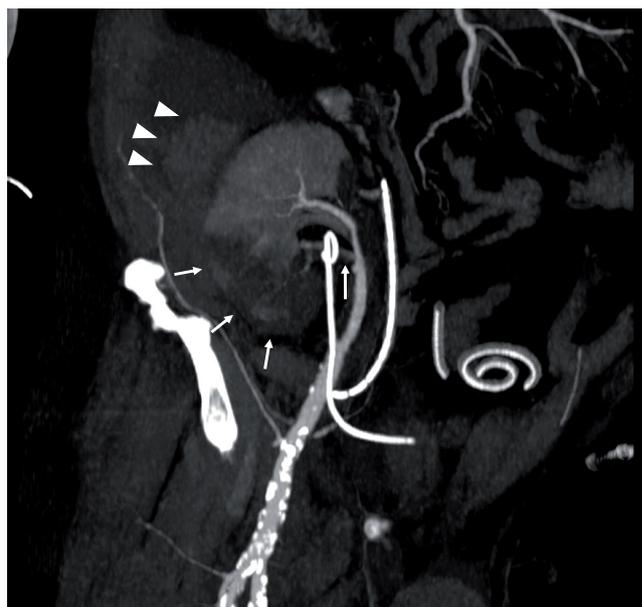


Figura 1. Angio-TC renal. Disminución del flujo sanguíneo en la arteria segmentaria inferior y reducción de la perfusión del polo inferior (flechas). Hematoma perirrenal (puntas de flecha).

Correspondencia: Isabel Martínez-Rodríguez

Servicio de Medicina Nuclear.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
Avda. Valdecilla, s/n, 39008 Santander.
misabel.martinez@scsalud.es

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

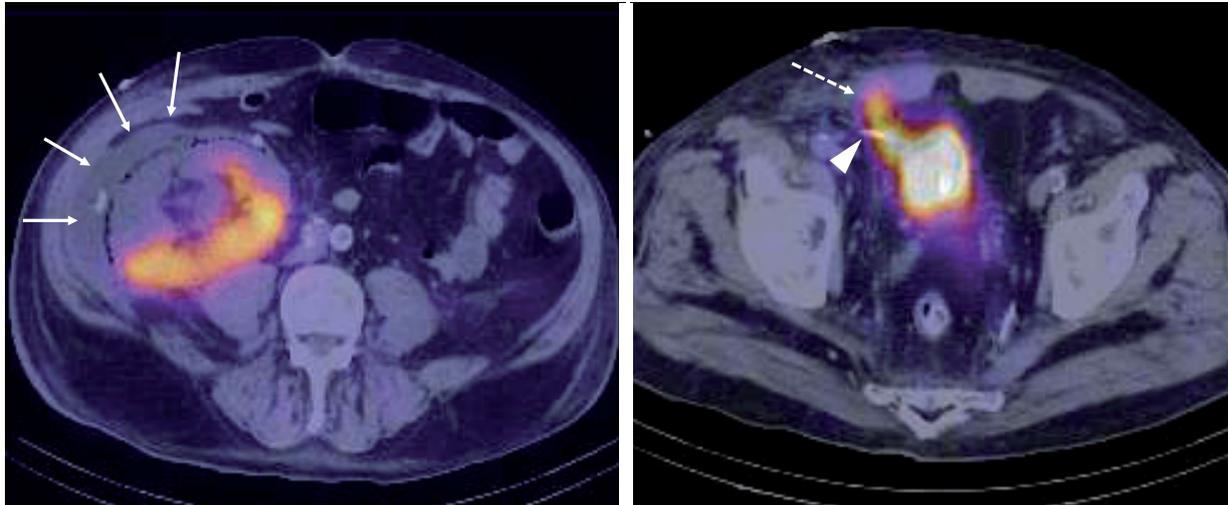


Figura 2. Renograma isotópico SPECT/TC. Ausencia de captación en la mitad inferior del injerto renal, hematoma periinjerto (flechas), reflujo vesicoureteral (punta de flecha) y pequeña acumulación de orina anterior a la vejiga (flecha discontinua).

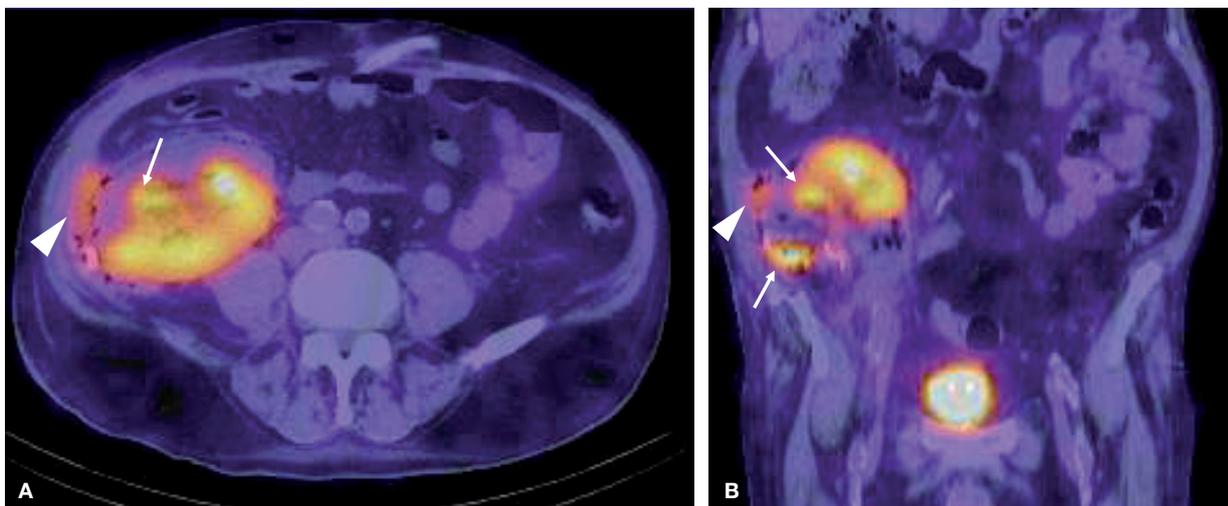


Figura 3. Renograma isotópico SPECT/TC, cortes axial (A) y coronal (B). Fuga urinaria en el sistema calicial inferior del injerto (flechas), que se extiende a la pared abdominal (punta de flecha).

caliciales y hasta del 12% en injertos con múltiples arterias^{1,2}, en relación con infartos renales segmentarios y, menos frecuentemente, por traumatismo abdominal cerrado, obstrucción ureteral o rechazo. Se manifiesta con salida de líquido por la herida, edema suprapúbico o escrotal, hinchazón, dolor, fiebre y deterioro de la función renal. En nuestro paciente, la fístula se desarrolló en un sistema calicial dañado como resultado de la necrosis producida por trombosis arterial, lo que provocó la extravasación de la orina. Un área de isquemia y reacción tisular extensa que rodea la fístula calicial puede lograr que la reparación primaria sea casi imposible y el tratamiento conservador con nefrostomía puede ser la única opción de salvar el riñón, aunque en este caso finalmente se produjo su pérdida. El reno-

grama isotópico es una técnica reconocida en el diagnóstico de la fuga urinaria³. El presente caso hace hincapié en el papel actual de la imagen híbrida SPECT/TC en la evaluación de complicaciones urinarias del trasplante renal.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial o sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

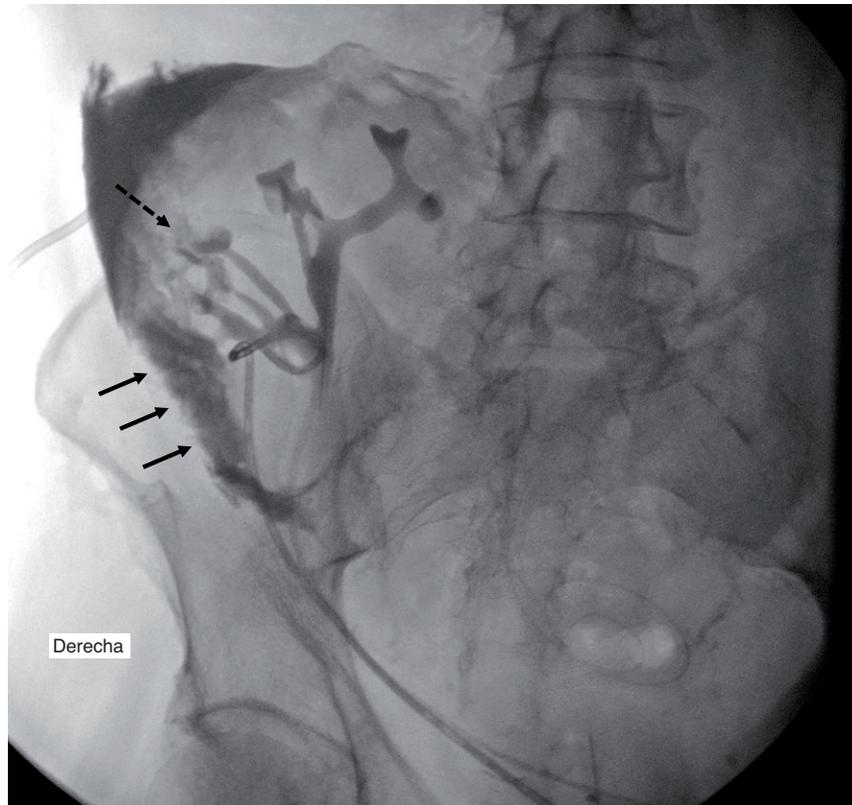


Figura 4. Pielografía a través del tubo de nefrostomía. Extravasación de contraste desde el grupo calicial inferior (flecha discontinua) hacia la pared abdominal (flechas).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gutierrez-Calzada JL, Ramos-Titos J, Gonzalez-Bonilla JA, Garcia-Vaquero AS, Martin-Morales A, Burgos-Rodriguez R. Calyceal fistula formation following renal transplantation: Management with partial nephrectomy and ureteral replacement. *J Urol.* 1995;153:612-4.
2. Goldman MH, Burlison RL, Tilney NL, Vineyard GC, Wilson RE. Calyceal-cutaneous fistulae in renal transplant patients. *Ann Surg* 1976;184:679-81.
3. Gómez Hidalgo J, Ruiz Gómez MÁ, Gamazo Laherrán C, Alonso Rodríguez M, Sainz Esteban A, Ruano Pérez R. Renogram in kidney transplant. Utility of delayed images with SPECT/CT in the diagnosis of urinary leak. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2019;38:46-9.

¿Qué pueden hacer las redes sociales por la nefrología intervencionista?

Twitter, *Renal Fellow Network* y NephroPOCUS

Marco Montomoli

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

NefroPlus 2020;12(2):111-112

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

La nefrología diagnóstica e intervencionista (NDI) es una rama de la nefrología que provee de los medios para atender al paciente renal sin tener que recurrir continuamente a otras especialidades, como puede ser el estudio morfológico renal mediante ecografía, el implante de catéteres, el seguimiento de los accesos vasculares o la realización de una biopsia renal. De esta manera se mejoran la calidad de los cuidados y la seguridad del paciente, reduciendo los tiempos de espera, además de optimizar los recursos, evitando la sobrecarga de otros departamentos¹.

La nefrología ha ido perdiendo interés entre los estudiantes de medicina. En EE. UU., el 40% de las plazas para formación en nefrología quedaron desiertas el año 2019². La NDI, en cambio, despierta un entusiasmo real en los residentes y podría ser un antídoto a la pérdida de vocación actual.

Una de las dificultades principales al implantar una cartera de servicios de NDI en el propio hospital es, por supuesto, la falta de recursos humanos para ponerla en práctica. Otra dificultad añadida deriva de la falta de conocimiento de la realización de determinadas técnicas, muchas de las cuales han sido abandonadas por los nefrólogos hace más de 20 años.

Asimismo, en una encuesta de 2012 y que probablemente debería ser revisada al alza, el 73% de los médicos entrevistados utilizaba las redes sociales (RR. SS.) mensualmente o más a menudo para buscar contenidos científicos y el 60% creía que las RR. SS. podían mejorar la atención al paciente³.

La cuestión es que en las RR. SS. ya es posible encontrar conferencias, revistas científicas y comentarios de expertos. Son, ade-

más, una herramienta para diseminar el interés y favorecer el conocimiento. Las ventajas suelen radicar, además, en ser públicas, accesibles, en tiempo real y sin restricciones geográficas o jerárquicas.

¿Pueden las RR. SS. ayudarnos a mejorar el aprendizaje y reducir la brecha de conocimiento de la NDI?

Twitter es un recurso preciosísimo si se sabe utilizar.

Las sociedades y grupos de trabajo más reconocidos tienen su propia cuenta, como el Grupo Español Multidisciplinario de Acceso Vascular (cuenta de Twitter: @gemavsociedad) o la Sociedad Americana de Nefrología Intervencionista (@asdinnews), y muchas más (@dialysis_access, @avatarorg, @vasamd). Estas publican continuamente noticias e informaciones sobre los últimos eventos, así como casos clínicos.

También podemos realizar búsquedas activas de contenidos de interés utilizando *hashtags* como #vascularacces, #pocus, #foamus, que nos permiten profundizar en nuestro conocimiento sobre un tema en concreto.

Otra manera de ir aprendiendo es seguir las cuentas de nefrólogos implicados, como es el caso de la Dra. Aisha Shaikh (@aishaikh), que realizan revisiones detalladas de temas prácticos (*tweetorials*: a partir de las palabras *tweet* y *tutorial*) explicados en el formato que caracteriza a Twitter: 280 caracteres⁴.

Además, en la misma plataforma se pueden subir vídeos breves o *visual abstracts* que mejoran la capacidad del usuario de retener informaciones. Ejemplo de ello son los vídeos breves realizados por el Grupo de Nefrología Diagnóstica e Intervencionista de la Sociedad Española de Nefrología (@sengndi)⁵.

Otro recurso precioso es el *blog Renal Fellow Network*, donde se pueden encontrar revisiones y casos clínicos inherentes tanto a POCUS (*point of care ultrasound*) como a nefrología intervencionista^{6,7}.

Finalmente, a quien quiera mejorar sus conocimientos ecográficos le recomiendo NephroPOCUS⁸, recientemente premiado

Correspondencia: Marco Montomoli

Servicio de Nefrología.

Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Av. de Blasco Ibáñez, 17, 46010 Valencia.

marcomontomoli@hotmail.it

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

por la American Society of Nephrology en el Kidney Education Contest 2020 como una de las ideas más innovadoras en educación⁹.

Conflicto de intereses

El Dr. Marco Montomoli declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sosa Barrios RH, Rivera Gorrín M. Ecografía en nefrología: consideraciones generales. En: Lorenzo V, López Gómez JM, eds. Nefrología al día. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-ecografia-nefrologia-consideraciones-generales-278>
2. Kurtis Pivert, MS (Candidate) ASN Data Science Officer. AY 2020 Nephrology Match: Preliminary Analysis—ASN Data Brief; 2019, December 4. <https://asndataanalytics.github.io/AY-2020-Nephrology-Match/>
3. McGowan BS, Wasko M, Vartabedian BS, Miller RS, Freiherr DD, Abdolrasulnia M. Understanding the factors that influence the adoption and meaningful use of social media by physicians to share medical information. *J Med Internet Res.* 2012;14:e117.
4. Nephrology Tweetorials by Aisha Shaikh (@aishaikh). 2020. <https://twitter.com/i/events/1159212194162270209>. 10 de octubre de 2020.
5. Grupo de Nefrología Diagnóstica e Intervencionista (@sengndi). 2019. <https://twitter.com/sengndi/status/1183712979814100992/video/1>. 14 de octubre de 2019.
6. Renal Fellow Network [blog en Internet]. Diponible en: <https://www.renalfellow.org/category/focus-on-pocun/>
7. Renal Fellow Network [blog en Internet]. Diponible en: <https://www.renalfellow.org/category/interventional-nephrology-series/>
8. NephroPOCUS [portal en Internet]. Diponible en: <https://nephropocus.com/>
9. American Society of Nephrology (ASN). Innovations in Kidney Education Contest Disponible en: <https://www.asn-online.org/education/contest/>