

Es una colaboración S.E.N.-FRIAT



■ REVISIONES MONOGRÁFICAS

- Síndrome de Alport: respuestas clave para la práctica clínica en nefrología
- Trasplante renal con antígenos leucocitarios humanos (HLA) incompatibles. Revisión

■ RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

■ CASO CLÍNICO CERRADO

- Mujer de 43 años con fracaso renal agudo anúrico

■ CASOS CLÍNICOS

- Insuficiencia renal aguda secundaria a necrosis papilar renal bilateral en mujer joven que ha seguido lipoterapia. A propósito de un caso atípico
- Pielonefritis enfisematosa en trasplante renal reciente: a propósito de 2 casos
- La importancia de mirar a los ojos de nuestros pacientes: a propósito de un caso de sinusitis fúngica invasiva
- Fracaso renal agudo secundario a microangiopatía trombótica por mieloma múltiple
 - Nefrolitiasis por sulfadiazina; menos frecuente, pero igual de agresiva

■ RINCÓN DEL ESTUDIANTE

- Impacto de la sobrehidratación pre- y posdialítica en la supervivencia de pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis

■ IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- Riñón poliquístico en herradura. A propósito de un caso
- Importancia de la cristaluria de origen medicamentoso

■ EL RETO ELECTROLÍTICO/ÁCIDO-BÁSICO

- Acidosis metabólica y obnubilación. La clave está en la orina

■ RECURSOS WEB DESTACADOS

- Herramientas útiles para tus proyectos

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

Versión original íntegra en www.revistanefrologia.com



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

Pº 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

© 2021 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 • **Síndrome de Alport: respuestas clave para la práctica clínica en nefrología**
Mónica Furlano, Marc Pybus, Elisabet Ars Criach, M.^a Roser Torra Balcells
- 10 • **Trasplante renal con antígenos leucocitarios humanos (HLA) incompatibles. Revisión**
Constantino Fernández Rivera, María Calvo Rodríguez, Tamara Ferreiro Hermida, Daniela Astudillo Jarrín, Catuxa Rodríguez Magariños, Andrés López Muñiz, Sara Erráez Guerrero, Ángel Alonso Hernández

RESÚMENES ESTRUCTURADOS, COMENTADOS Y EVALUADOS DE LA LITERATURA NEFROLÓGICA

- 31 • **¿Cuáles son los efectos de la canagliflozina sobre la anemia en pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad renal crónica?**
Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, Bakris G, Edwards R, Levin A, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:903-14.
Análisis crítico: Diana Rodríguez-Espinosa, José Jesús Broseta, Lida Rodas, Aleix Cases
- 36 • **¿El uso de patiomer para el control de la hiperpotasemia crónica permite mantener el tratamiento con espironolactona en los pacientes con hipertensión arterial resistente con insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardíaca? Análisis de un subgrupo de pacientes del estudio AMBER**
Rossignol P, Williams B, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Ackourey G, et al. Patiomer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): Results in the pre-specified subgroup with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1462-71.
Análisis crítico: Justo Sandino Pérez, Enrique Morales
- 40 • **¿Incrementa el número de remisiones en la nefritis lúpica asociar belimumab a la terapia estándar?**
Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Onno Teng YK, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383:1117-28.
Análisis crítico: Marc Xipell, Gema-María Lledó-Ibáñez, Gerard Espinosa, Luis F. Quintana
- 45 • **¿Mejora la finerenona el pronóstico cardiovascular de pacientes con nefropatía diabética?**
Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation.* 2021;143:540-52.
Análisis crítico: Judith Martins, Hanane Bouarich
- 49 • **¿El tratamiento de la hiperuricemia asintomática enlentece la progresión de la enfermedad renal crónica?**
Badve SV, Pascoe EM, Tikun A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al.; CKD-FIX Study Investigators. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;382:2504-13.
Análisis crítico: Marian Goicoechea
- 53 • **¿Existe relación entre deterioro cognitivo, biomarcadores endoteliales y mortalidad en pacientes en hemodiálisis crónica?**
Maroni Marques Freire de Medeiros C, Diógenes da Silva BR, Costa BG, Farina Sartori V, Cavalcante Meneses G, Freire Bezerra G, et al. Cognitive impairment, endothelial biomarkers and mortality in maintenance haemodialysis patients: a prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35:1779-85.
Análisis crítico: Rocío Zamora González-Mariño, Rosa Sánchez Hernández, Laura Rodríguez-Orsorio Jiménez, Ignacio Mahillo Fernández

- 56 • **¿Podemos predecir la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis según sea su filtrado glomerular al inicio del tratamiento renal sustitutivo o la evolución de su función renal residual?**
Lertdumrongluk P, Tantisattamo E, Obi Y, Nguyen HA, Kovesdy CP, Rhee CM, et al. Estimated glomerular filtration rate at dialysis initiation and subsequent decline in residual kidney function among incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1786-93.
Análisis crítico: Miguel Ángel Suárez Santisteban, Vanesa García-Bernalt Funes, Elena Davín Carrero, Javier Deira Lorenzo
- 59 • **¿La presencia de anemia al inicio de la hemodiálisis aumenta la mortalidad durante el primer año?**
Karaboyas A, Morgenstern H, Waechter S, Fleischer NL, Vanholder R, Jacobson SH, et al. Low hemoglobin at hemodialysis initiation: an international study of anemia management and mortality in the early dialysis period. *Clin Kidney J*. 2020;13:425-33.
Análisis crítico: Estefanya García Menéndez, Darío Janeiro Marín, Paula López Sánchez
- 62 • **¿La donación de riñón en vida condiciona un riesgo aumentado de rigidez y presión arterial en el donante?**
Price AM, Greenhall GHB, Moody WE, Steeds RP, Mark PB, Edwards NC, et al.; EARNEST investigators. Changes in blood pressure and arterial hemodynamics following living kidney donation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:1330-9.
Análisis crítico: Elena Guillén, Miquel Blasco
- 66 • **¿Es eficaz y segura la fosfomicina como profilaxis de la infección de las vías urinarias en el paciente trasplantado renal reciente?**
Rosado-Canto R, Parra-Avila I, Tejeda-Maldonado J, Kauffman-Ortega C, Rodriguez-Covarrubias FT, Trujeque-Matos M, et al. Perioperative fosfomycin disodium prophylaxis against urinary tract infection in renal transplant recipients: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1996-2003.
Análisis crítico: Miguel Ángel Pérez Valdivia, Alejandro Suárez Benjumea, Carmen González Corvillo, Marta Suñer Poblet
- 71 • **¿El uso de la bioimpedancia para el manejo de la sobrecarga hídrica mejora la supervivencia del paciente y de la técnica en diálisis peritoneal?**
Tian N, Yang X, Guo Q, Zhou Q, Yi C, Lin J, et al. Bioimpedance guided fluid management in peritoneal dialysis? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15:685-94.
Análisis crítico: Silvia Ros Ruiz, Isabel Millán del Valle
- 75 • **¿El reentrenamiento periódico previene las peritonitis en la diálisis peritoneal?**
Xu Y, Zhang Y, Yang B, Luo S, Yang Z, Johnson DW, et al. 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: Mercedes Moreiras-Plaza, Cintia Caramés-Feijoo, Ana Fijó-Prieto, Ángel Salgado-Barreira, José M. Lamas-Barreira

CASO CLÍNICO CERRADO

- 78 • **Mujer de 43 años con fracaso renal agudo anúrico**
Cristina Gilabert Brotons, Estela Martínez Cantó, María Díaz Cuevas, Miguel Perdiguero Gil, Francisco Javier Pérez Contreras

CASOS CLÍNICOS

- 83 • **Insuficiencia renal aguda secundaria a necrosis papilar renal bilateral en mujer joven que ha seguido lipoterapia. A propósito de un caso atípico**
Zaira Castañeda Amado, María Larrosa-García, Eva Castellá, Andrea Núñez, Pablo Tobías, María José Soler, Clara García-Carro, Daniel Serón, Eugenia Espinel, Irene Agraz
- 86 • **Pielonefritis enfisematosa en trasplante renal reciente: a propósito de 2 casos**
Leónidas Cruzado, Alba Santos

- 90 • **La importancia de mirar a los ojos de nuestros pacientes: a propósito de un caso de sinusitis fúngica invasiva**
Emma Calatayud Aristoy, Eva Gavela Martínez, Mara Albert, Enrique España-Gregori, María Encarnación Martí-Ibor, Julia Kanter, Sonia Baldoví, Ana Isabel Ávila Bernabeu, José Francisco Crespo Albiach, Mercedes González-Moya, Sandra Beltrán Catalán, María Montesa, Luis Manuel Pallardó Mateu, Asunción Sancho-Calabuig
- 95 • **Fracaso renal agudo secundario a microangiopatía trombótica por mieloma múltiple**
Rosa Asunción Arlandis Gallego, Consuelo Calvo Gordo, Teresa Esteve Algora, M.^a Ángeles Fenollosa Segarra, Asunción Rius Peris, Silvia Torres Campos, Alba María Segarra Pedro, Elisa Martínez Sevilla, Álvaro Martínez Bellido, Beatriz García Peris, Hugo Vergara Pérez, Silvia Alós Guimerá, Carlos Tarongi Vidal, Paul Andrade, Esther Roselló Sastre
- 99 • **Nefrolitiasis por sulfadiazina; menos frecuente, pero igual de agresiva**
Yohana Gil Giraldo, Laura Salanova Villanueva, Martín Giorgi

RINCÓN DEL ESTUDIANTE

- 103 • **Impacto de la sobrehidratación pre- y posdialítica en la supervivencia de pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis**
Anna Ferri, Emma Calatayud, Pablo Molina

IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

- 111 • **Riñón poliquístico en herradura. A propósito de un caso**
Mercedes Moreiras-Plaza, Ana Fijó-Prieto, Graciela Lorenzo-García, Cintia Caramés-Feijoo, Luisa Palomares-Solla
- 114 • **Importancia de la cristaluria de origen medicamentoso**
Ricardo Rubio-Sánchez, Esperanza Lepe-Balsalobre

EL RETO ELECTROLÍTICO/ÁCIDO-BÁSICO

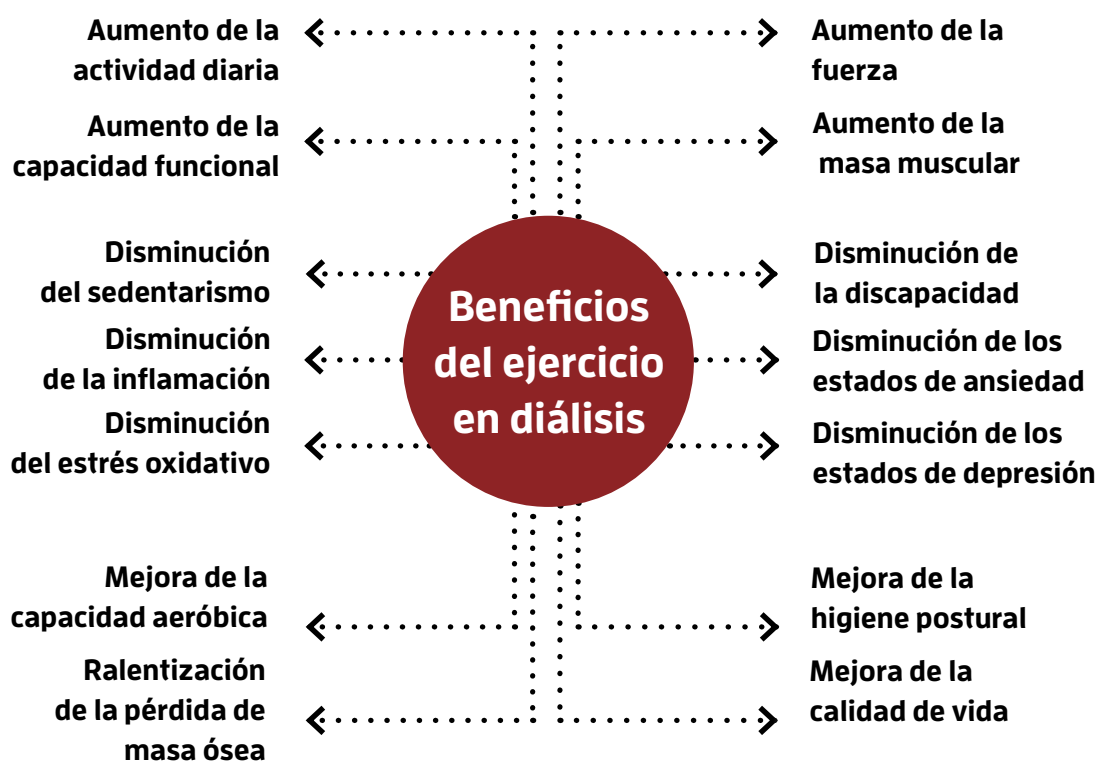
- 117 • **Acidosis metabólica y obnubilación. La clave está en la orina**
Raquel Barba Teba, Roberto Alcázar Arroyo, Laura Medina Zahonero, Fabio L. Procaccini, Juan Martín Navarro, María Teresa Jaldo Rodríguez, Rafael Lucena Valverde, Marta Puerta Carretero, Mayra Ortega Díaz, Marta Albalade Ramón, Patricia de Sequera Ortiz

RECURSOS WEB DESTACADOS

- 124 • **Herramientas útiles para tus proyectos**
Marco Montomoli, Gustavo Useche Bonilla



Desde 2016 · 445 pacientes con ERC beneficiados · 57 educadores físicos



Colaboran:

Síndrome de Alport: respuestas clave para la práctica clínica en nefrología

Mónica Furlano¹, Marc Pybus², Elisabet Ars Criach², M.^a Roser Torra Balcells¹

¹Enfermedades Renales Hereditarias. Servicio de Nefrología. Fundació Puigvert. Red de Investigación Renal (REDinREN). Instituto de Investigación de Sant Pau (IIB Sant Pau). Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

²Laboratorio de Biología Molecular. Fundació Puigvert. Red de Investigación Renal (REDinREN). Instituto de Investigación de Sant Pau (IIB Sant Pau). Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

NefroPlus 2021;13(1):1-9

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El síndrome de Alport (SA) es la segunda causa monogénica de enfermedad renal crónica (ERC). Está causado por variantes patogénicas de los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*. Su espectro fenotípico es amplio, desde microhematuria aislada hasta proteinuria, ERC, afectación ocular o auditiva, y necesidad de terapia renal sustitutiva. En los últimos años, la mejora de las técnicas de diagnóstico genético y la implementación de la secuenciación masiva han aumentado el diagnóstico de los fenotipos atípicos o menos frecuentes. Solo mediante estudio genético se pueden llegar a diagnosticar casos no familiares o sin afectación extrarrenal que, de entrada, no sugieren SA. Según el patrón de herencia, se puede establecer una correlación entre genotipo y fenotipo, y la forma ligada al sexo y la autosómica recesiva son las más graves. Las mujeres con SA ligado al cromosoma X, debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X, presentan una forma más leve de la enfermedad que la de los varones, pero siguen teniendo riesgo de ERC y no deben considerarse portadoras de la enfermedad, como se creía antiguamente, sino enfermas. No existe ningún tratamiento curativo, aunque los fármacos antiproteinúricos se utilizan para prevenir la progresión de la enfermedad. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con fármacos que puedan mejorar el pronóstico del SA.

Palabras clave: Hematuria familiar. Síndrome de Alport. Hipoacusia. Lenticono. *COL4A3*. *COL4A4*. *COL4A5*.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Alport (SA) es una entidad sistémica que se caracteriza por afectación renal, auditiva y ocular de diferentes grados según el patrón de herencia. La frecuencia es del 60%, aproximadamente, en los casos con patrón de herencia ligado al cromosoma X; del 15% para el patrón de herencia autosómico recesivo, y, con un aumento diagnóstico continuo, cerca del 20% de los casos presentan un patrón autosómico dominante. Estos porcentajes están cambiando de acuerdo con las últimas publicaciones de estudios de secuenciación masiva, en los cuales se ha observado que la segunda causa monogénica de enfermedad renal crónica (ERC) con inicio de terapia renal sustitutiva

(TRS) se debe a variantes patogénicas en los genes del colágeno IV (*COL4A3*: 9%; *COL4A4*: 7%, y *COL4A5*: 14%)¹⁻³.

En esta revisión se pretende aclarar dudas frecuentes de la práctica clínica en nefrología para facilitar el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de pacientes con SA.

¿CÓMO SE DIAGNOSTICA EL SÍNDROME DE ALPORT?

Cuando existe la sospecha clínica de SA, el método de referencia para el diagnóstico es el estudio genético⁴. Los pacientes con SA suelen tener antecedentes familiares de la enfermedad, pero también pueden ser casos *de novo*⁵. El estudio genético se puede realizar mediante secuenciación masiva de un grupo de genes que incluya únicamente los 3 genes responsables del SA (*COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*), aunque es aconsejable que el grupo incluya otros genes causantes de enfermedad renal hereditaria (ERH) para facilitar el diagnóstico diferencial con otras hematurias familiares, sobre todo en los pacientes con manifestaciones clínicas atípicas^{2,6}. También se puede establecer el diagnóstico genético del SA mediante secuenciación del exoma completo¹. Es importante recordar que, a pesar de los avances

Correspondencia: Mónica Furlano

Fundació Puigvert.

Cartagena, 340-350. 08022 Barcelona.

mfurlano@fundacio-puigvert.es

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

en el diagnóstico genético, en alrededor del 10% de los casos no se detecta la variante patogénica aunque exista una sospecha firme de SA.

El SA pertenece a un grupo de enfermedades englobadas como hematurias familiares. Desde la introducción de la secuenciación masiva de genes, el diagnóstico genético de las hematurias familiares ha ido en aumento y se han descrito variantes patogénicas no solo en los genes del colágeno IV, sino también en nuevos genes causantes de hematurias familiares, como el gen *CFHR5*, implicado en patologías del complemento, la nefropatía por *MYH9* o el gen *FN1*, causante de glomerulopatía por depósitos de fibronectina autosómica dominante, entre otros⁷.

¿CUÁNDO DEBE SOSPECHARSE DE SÍNDROME DE ALPORT SI NO HAY ANTECEDENTES FAMILIARES?

Ante un paciente con manifestaciones clínicas de microhematuria dismórfica, proteinuria, con o sin ERC, en el cual se han descartado causas secundarias y la biopsia renal presenta glomerulosclerosis segmentaria y focal (GESF) o es inespecífica, se debería descartar una causa genética. En todo paciente relativamente joven con ERC de causa no filiada, se debe descartar una causa genética, entre ellas el SA⁸.

¿CUÁLES SON LOS PATRONES DE HERENCIA EN EL SÍNDROME DE ALPORT?

El patrón de herencia en el SA puede estar ligado al cromosoma X, ser autosómico (dominante o recesivo) o digénico⁹. En los últimos años, se ha añadido el concepto de herencia digénica, en la cual se heredan variantes patogénicas en 2 genes del colágeno IV diferentes causantes del SA. Algunas cohortes refieren que pueden predecir un peor pronóstico, pero otras no, por lo que se necesitan estudios con mayor número de pacientes para analizar el pronóstico^{10,11}. Los patrones de herencia y el riesgo de inicio de la TRS se resumen en la tabla 1.

¿QUÉ UTILIDAD TIENE REALIZAR UNA BIOPSIA RENAL EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE ALPORT?

Actualmente, la biopsia renal no se utiliza para el diagnóstico del SA. Excepcionalmente se indica para aquellos casos ya diagnosticados mediante el estudio genético que presenten un aumento notable de la proteinuria o deterioro de la función renal que no se corresponden con la evolución habitual de la enfermedad y se sospeche otra patología renal asociada.

Antes de la implementación de los estudios genéticos en el SA, la biopsia renal analizada por microscopia electrónica permitía el diagnóstico y mostraba una lesión histológica característica de SA con engrosamiento y adelgazamiento irregular difuso de la membrana basal glomerular (MBG). En estadios precoces de la enfermedad, la histología suele ser normal o puede observarse una ligera hipertrofia de los podocitos con rigidez de la pared capilar. Con la evolución de la enfermedad, se puede observar un engrosamiento focal y segmentario de la MBG, asociado a un engrosamiento mesangial progresivo hasta llegar a GESF,

luego difusa, que termina provocando esclerohialinosis renal completa¹².

¿LA NEFROPATÍA DE LA MEMBRANA BASAL DELGADA Y LA GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA SON VARIANTES DEL SÍNDROME DE ALPORT?

El adelgazamiento de la MBG es un término histológico, al igual que GEFS, por lo que el término de nefropatía de la membrana basal delgada ya no se debería utilizar porque es inespecífico⁹. Se han descrito series de pacientes con nefropatía de la membrana basal delgada y GEFS que presentan variantes en heterocigosis en los genes *COL4A3* y *COL4A4*, que se corresponden con el patrón de herencia autosómico dominante del SA¹³⁻¹⁵. No existe consenso entre los expertos en cómo debe denominarse a los pacientes con variantes en heterocigosis en los genes *COL4A3* y *COL4A4*, pero nuestro grupo de trabajo se ha posicionado en denominarlos síndrome de Alport autosómico dominante (SAAD), de acuerdo con el patrón de herencia¹¹. Por tanto, si un paciente había sido diagnosticado de nefropatía de la membrana basal delgada o GEFS sin causa evidente, se le debería solicitar un estudio genético para filiar la causa.

Existen varias entidades con alteración y laminación de la MBG que no son SA, y el estudio genético facilita el diagnóstico, como son:

- El síndrome de Pierson se debe a la existencia de variantes genéticas en el gen *LAMB2* con patrón de herencia autosómico recesivo. Se caracteriza por la asociación de síndrome nefrótico congénito y anomalías oculares con microcoria¹⁶.
- El síndrome de uña-rótula está causado por variantes patogénicas en el gen *LMX1B* con patrón de herencia autosómico dominante. Se caracteriza por una disostosis rotuliana hereditaria, hipoplasia o aplasia de las uñas y rótulas, así como anomalías renales y oculares. La afectación renal ocurre en el 30-50% y el 5% progresa a TRS¹⁷. También se han descrito casos de glomerulopatía por *LMX1B* sin afectación extrarrenal asociada¹⁸.
- El síndrome renal-coloboma causado por variantes patogénicas en el gen *PAX2* con herencia autosómica dominante. Se caracteriza por displasia del nervio óptico e hipodisplasia renal, reflujo vesicoureteral y progresión a TRS¹⁹.
- La nefropatía *MYH9* se produce por variantes patogénicas en el gen *MYH9* y presenta herencia autosómica dominante. Se caracteriza por presentar macrotrombocitopenia, inclusiones leucocitarias y un riesgo variable de desarrollar insuficiencia renal, hipoacusia y cataratas con gran variabilidad intrafamiliar²⁰.

¿POR QUÉ EL HALLAZGO DE VARIANTES EN HETEROCIGOSIS EN *COL4A3* Y *COL4A4* (SÍNDROME DE ALPORT AUTOSÓMICO DOMINANTE) HA TOMADO MAYOR RELEVANCIA EN LOS ÚLTIMOS AÑOS?

El análisis genético por secuenciación masiva ha permitido identificar estas variantes en pacientes con ERC sin aparente causa monogénica. Groopman et al. describieron que, en alrededor del 62% de los casos, el diagnóstico inicial era de nefropatía

Tabla 1. Clasificación del síndrome de Alport

Patrón de herencia	Gen(es) afectados	Estado genético	Riesgo de iniciar TRS
<i>Ligado al cromosoma X</i>	COL4A5	Hemicigoto (varones)	100%
		Heterocigoto (mujer)	Hasta 25%
<i>Autosómico</i>	COL4A3 o COL4A4	Recesivo (homocigoto o heterocigoto compuesto)	100%
		Dominante	20% o más en pacientes con factores de riesgo*, <1% en ausencia de factores de riesgo
<i>Digénico</i>	COL4A3, COL4A4 y COL4A5	Variantes en COL4A3 y COL4A4 en <i>trans</i>	Hasta 100%
		Variantes en COL4A3 y COL4A4 en <i>cis</i>	Hasta 20%
		Variantes en COL4A5 y en COL4A3 o COL4A4	Hasta 100% (varones afectados)

Adaptada de Kashtan et al.⁹, *Kidney International*, vol. 93, Clifford E Kashtan, Jie Ding, Guido Garosi, Laurence Heidet, Laura Massella, Koichi Nakanishi, Kandai Nozu, Alessandra Renieri, Michelle Rheault, Fang Wang y Oliver Gross, «Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group», págs. 1045-1051, © International Society of Nephrology (2018), con permiso de la International Society of Nephrology. *Factores de riesgo de progresión para pacientes con síndrome de Alport autosómico dominante: proteinuria, hipoacusia neurosensorial, familiares con antecedentes de progresión a TRS y hallazgos de biopsia renal con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, o engrosamiento de la membrana basal glomerular y laminación, o todos estos. TRS: terapia renal sustitutiva.

hipertensiva, glomerulopatías, GESF, nefropatía familiar inespecífica, no filiado, etc. Solo en el 38% había sospecha inicial de SA o enfermedad de la membrana basal delgada¹.

Durante mucho tiempo se han descrito 4 entidades aparentemente diferentes a nivel clínico, pero con la misma alteración genética: hematuria familiar benigna, enfermedad de la membrana basal delgada, portadores de SA autosómico recesivo (SAAR) y SAAD. Estas 4 entidades se caracterizan a nivel molecular por una variante patogénica en heterocigosis en uno de los genes COL4A3 y COL4A4, pero clínicamente la primera entidad asume que los individuos se mantienen con microhematuria sin evolucionar a TRS, la segunda hace referencia a un hallazgo histológico en un momento determinado sin aparente evolución a TRS, la tercera describe a los progenitores de pacientes con SAAR que pueden tener afectación renal o no, y la cuarta describe los casos de microhematuria familiar que evolucionan a TRS. Existe una amplia discusión entre los expertos mundiales sobre cómo puede unificarse el nombre de estas 4 entidades. Tanto nuestro grupo como muchos otros apoyan la denominación de SAAD para englobar a estas 4 entidades que comparten una misma causa genética y a nivel clínico pueden manifestarse en diferentes estadios evolutivos con un amplio espectro fenotípico (fig. 1)²¹.

Este importante incremento de diagnóstico genético de pacientes con SA ha permitido una mejor comprensión del espectro

fenotípico y ha aumentado la prevalencia estimada de SAAD de ser «muy raro» a representar, al menos, el 20% de los casos de SA^{6,22}. La comunidad científica puede optar por seguir definiendo el SA como un síndrome en toda regla o redefinirlo en función de los hallazgos genéticos^{23,24}. Esto último implica que un paciente puede ser diagnosticado de SA cuando solo tiene microhematuria o, incluso, cuando está asintomático, puesto que las variantes patogénicas en heterocigosis en estos genes presentan penetrancia incompleta. Si se acepta esta opción, los nefrólogos, los asesores genéticos y los pacientes deberán ser conscientes del amplio espectro de la enfermedad. Además, el número de personas portadoras de uno de estos alelos mutados en la población puede ser alto¹.

Recientemente se ha publicado una cohorte española de pacientes con variantes en heterocigosis en COL4A3-COL4A4 y su amplio espectro fenotípico¹¹. Se ha analizado a 252 pacientes, entre los cuales la edad de supervivencia renal fue de 67 años, que es considerablemente más avanzada que la de las formas recesiva y ligada al cromosoma X del SA. El nombre de SA sugiere gravedad e inicio precoz de la TRS, pero, como se evidencia en esa cohorte, la forma autosómica dominante es mucho más leve¹¹. A diferencia de lo publicado previamente en cuanto a correlación entre genotipo y fenotipo en varones con SA ligado al cromosoma X (SALX), pacientes con SAAR e, incluso, en SAAD, en esta cohorte la supervivencia renal no se correlacionó con el tipo de variante genética. La dificultad en identificar co-

relaciones entre genotipo y fenotipo puede deberse al hecho de que la cohorte de estudio es relativamente pequeña. En otras enfermedades autosómicas dominantes, como la poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD), estudios de grandes cohortes han demostrado la existencia de correlaciones entre genotipo y fenotipo, mientras que estudios previos de cohortes más pequeñas no habían tenido poder estadístico para identificarlas.

¿QUÉ APORTA LA GENÓMICA EN EL ESTUDIO DEL SÍNDROME DE ALPORT?

Los métodos de diagnóstico actuales de la ERC a menudo no logran distinguir los mecanismos moleculares o predecir el curso de la enfermedad. La genómica está emergiendo como una herramienta para identificar subtipos de ERC relevantes desde el punto de vista médico. Utilizando la secuenciación completa de exomas, se ha publicado recientemente que variantes patogénicas en los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5* son la principal causa monogénica de GEFS en adultos y la segunda de ERC

tanto en adultos como en jóvenes con inicio de la ERC antes de los 30 años^{1,25}. En el año 2015, el American College of Medical Genetics (ACMG) y la Association for Molecular Pathology (AMP) publicaron unas guías para la interpretación y clasificación sistemática de variantes de secuencia según su probabilidad de causar determinada enfermedad monogénica²⁶. Algunos de estos criterios incluyen la evaluación de la frecuencia poblacional de la variante, el tipo de variante, la existencia de cosegregación familiar, su presencia en bases de datos de variantes comprobadas clínicamente, la predicción computacional de su patogenidad y datos obtenidos de estudios funcionales de la variante. Las predicciones computacionales se realizan con múltiples algoritmos distintos y son de utilidad principalmente para las variantes *missense* y las variantes de *splicing* que alteran las posiciones no canónicas. El rendimiento predictivo de los algoritmos *in silico* se ha evaluado con métodos estadísticos usando conjuntos de datos que contienen variantes patogénicas y benignas, ya sea de la bibliografía o de bases de datos de variantes específicas a enfermedades monogénicas. Recientemente, Shulman et al. evaluaron el rendimiento predictivo de

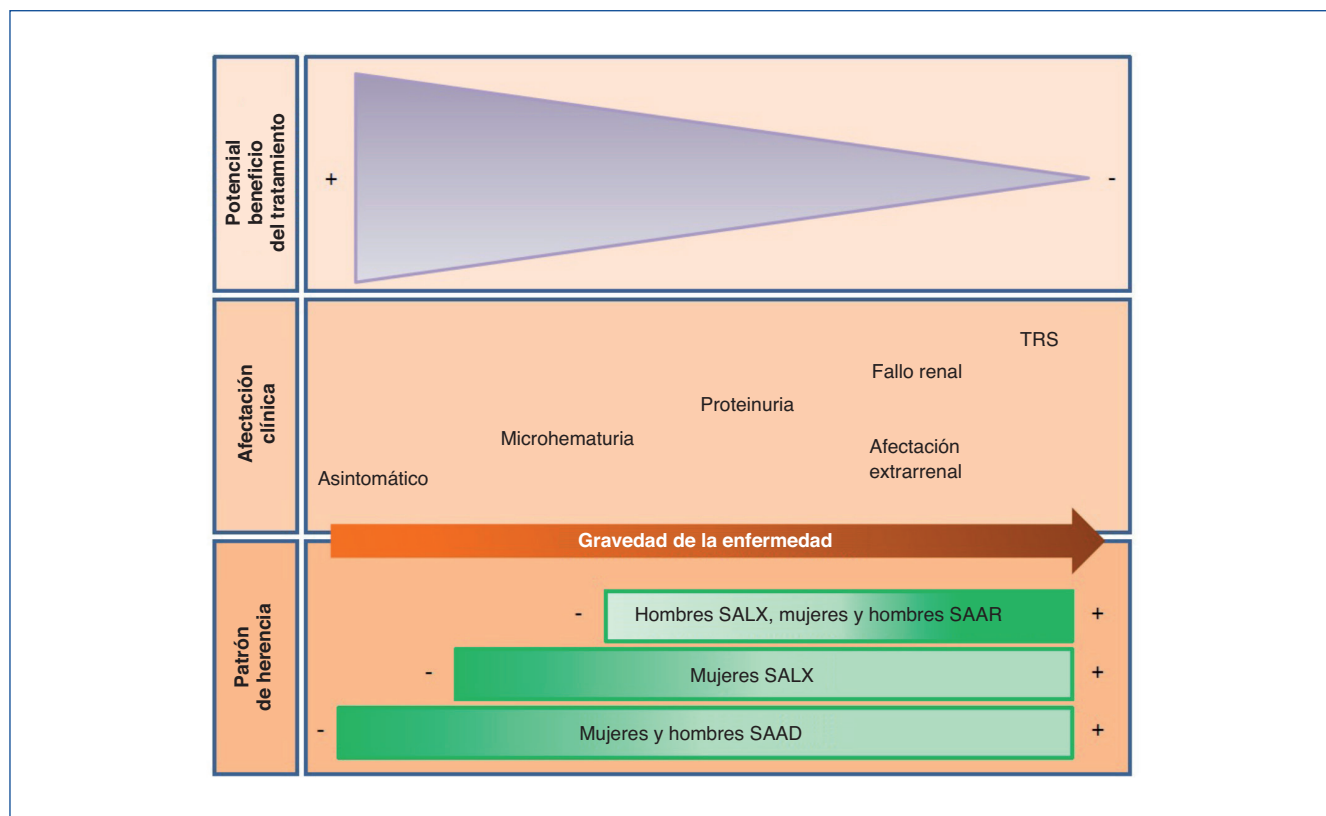


Figura 1. Espectro fenotípico del síndrome de Alport (SA) y el potencial beneficio del tratamiento. Parte superior. Efecto potencial del tratamiento según el estadio de la enfermedad. El impacto potencial disminuye hacia la derecha a medida que aumenta la gravedad. Parte media. Características clínicas que pueden estar presentes en el SA. Las características clínicas implican mayor gravedad de la enfermedad hacia la derecha. Parte inferior. La sombra más fuerte representa la presentación más frecuente de la enfermedad, según el patrón de herencia.

Traducida de Torra y Furlano, 2019²¹, «New therapeutic options for Alport syndrome», *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2019, vol. 34, núm. 8, págs. 1272-1279, doi: 10.1093/ndt/gfz131. Traducida y reproducida con permiso de Oxford University Press en representación de la European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association.

SAAD: SA autosómico dominante; SAAR: SA autosómico recesivo; SALX: SA ligado al cromosoma X; TRS: terapia renal sustitutiva.

los 12 algoritmos *in silico* más populares, primero en variantes de tipo *missense* en los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5* de 3 bases de datos públicas con variantes clasificadas clínicamente y de una cohorte de pacientes con GEFs. Adicionalmente, las predicciones *in silico* se compararon con algunas variantes *missense* caracterizadas funcionalmente en la cohorte local de GEFs. Como resultado observaron que las predicciones *in silico* son bastante sensibles, pero no específicas para asignar patogenicidad variable a los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*, con una clasificación errónea de variantes benignas y de variantes de significado incierto. Por tanto, no se recomienda utilizar solamente las predicciones de los algoritmos *in silico*, sino añadir niveles más objetivos de evidencia sugerida por las recomendaciones de la ACMG/AMP²⁷⁻²⁹.

¿CUÁL ES LA EVOLUCIÓN CLÍNICA DE MUJERES Y VARONES CON SÍNDROME DE ALPORT?

La microhematuria suele ser constante en el SA. Los varones con SALX tienen microhematuria precoz y algunas veces suelen presentar episodios de macrohematuria en relación con cuadros respiratorios o de forma independiente. Las mujeres con SALX pueden presentar microhematuria intermitente. Los pacientes con SAAR tienen microhematuria persistente sin diferencia entre sexos. Los pacientes SAAD (todos aquellos individuos con variantes patogénicas en heterocigosis en los genes *COL4A3* o *COL4A4*) pueden tener microhematuria persistente o intermitente.

La albuminuria en el SA es un indicador precoz de lesión renal con potencial progresión a proteinuria, ERC y TRS³⁰.

Los varones con SALX desarrollan proteinuria y cerca del 60% evolucionan a TRS antes de los 30 años y el 90%, antes de los 40 años³¹.

Se ha publicado una cohorte japonesa de 275 mujeres con SALX, cuya edad media de supervivencia renal es de 65 años³². Alrededor del 12% de las mujeres con SALX desarrollan ERC con inicio de TRS hacia los 40 años, el 30% a los 60 años y el 40% a los 80 años³³.

La mayoría de los pacientes con SAAR desarrollan proteinuria importante en edades pediátricas o en la adolescencia, e inician TRS antes de los 30 años³⁴.

En la cohorte española de 252 pacientes con SAAD, en la cual se observó que la microhematuria es la manifestación renal más frecuente (92,1%), las afectaciones extrarrenales son raras y la supervivencia renal es de 67 años y es poco frecuente el inicio de TRS¹¹.

¿LAS MUJERES CON SÍNDROME DE ALPORT LIGADO AL CROMOSOMA X SON PORTADORAS DE LA ENFERMEDAD?

No, porque al utilizar la palabra «portadora» se asume que el curso evolutivo será benigno. Las mujeres con variantes patogénicas en *COL4A5* son individuos con riesgo de evolucionar a

ERC y precisar TRS. Debido al efecto de inactivación del cromosoma X, algunas mujeres pueden manifestar solamente microhematuria dismórfica intermitente o persistente durante toda su vida, o bien comenzar con proteinuria progresiva hasta el inicio de TRS^{33,35}. El fenómeno de inactivación del cromosoma X o lionización es el proceso por el cual una de las 2 copias del cromosoma X se inactiva en cada una de las células del organismo femenino. Algunas mujeres heterocigotas para un rasgo ligado al cromosoma X muestran un fenotipo similar al de varones hemicigotos debido a una inactivación preferencial (en vez de aleatoria, que es lo esperable) del cromosoma X, que lleva el alelo normal. Es decir, si se inactiva preferentemente el alelo con la variante patogénica del SA, ello significa que el fenotipo será más leve y, cuando se inactiva el alelo normal, las mujeres tendrán un fenotipo más grave^{4,33}.

¿A QUÉ ENFERMEDADES PUEDE ASOCIARSE EL SÍNDROME DE ALPORT?

Se han descrito las siguientes asociaciones:

- Síndrome de genes contiguos *COL4A5/COL4A6*: se produce por una gran deleción que elimina total o parcialmente ambos genes, y se manifiesta clínicamente como SA con leiomiomatosis difusa en el esófago, el árbol traqueobronquial y el aparato genital femenino. También se han descrito cataratas subcapsulares posteriores en este síndrome^{36,37}.
- Complejo AMME (Síndrome de Alport, retraso Mental, hipoplasia de la cara Media y Eriptocitosis): se trata de un síndrome de genes contiguos con microdeleciones en el cromosoma X que incluye el gen *COL4A5*³⁸.

¿QUÉ SE ENTIENDE POR CORRELACIÓN ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO EN EL SÍNDROME DE ALPORT?

Es la relación entre las propiedades genéticas (genotipo) y los rasgos observables (fenotipo) junto con la información clínica. La correlación entre genotipo y fenotipo varía de acuerdo con cada patrón de herencia:

- Síndrome de Alport ligado al cromosoma X. La progresión a TRS en varones con SALX depende, en parte, del tipo de variante genética. Los pacientes con grandes deleciones y variantes truncantes presentan un fenotipo más grave que aquellos con variantes no truncantes^{31,39,40}. Bekheirnia et al. demostraron que en varones con SALX la edad de inicio de TRS era de 37 años para aquellos pacientes con variantes *missense* y de 25 años para aquellos con variantes truncantes⁴⁰. Los varones con SALX con variantes de *splicing* truncantes evolucionan a TRS hacia los 20 años y los de *splicing* no truncantes, a los 29 años⁴¹. La afectación auditiva y ocular también se correlaciona con variantes truncantes más frecuentemente que con variantes *missense*³¹.
- Síndrome de Alport autosómico recesivo. La edad de inicio de TRS suele ser entre los 23 y los 30 años, y es más precoz si los pacientes presentan 2 variantes de tipo truncante^{34,42}.
- Síndrome de Alport autosómico dominante. En las cohortes publicadas hasta el momento, no se ha podido demostrar una correlación entre genotipo y fenotipo. La edad de inicio de TRS es mucho más tardía en los pacientes con SAAD que

en los pacientes con SALX y SAAR, y se sitúa entre los 50 y los 70 años^{11,43}.

- Síndrome de Alport con herencia digénica. Algunos estudios refieren que los pacientes podrían tener peor pronóstico renal, pero no se ha podido corroborar^{10,11,44}.

¿QUÉ BIOMARCADORES SE CONOCEN PARA EL SÍNDROME DE ALPORT?

En la práctica clínica, el único biomarcador que nos predice deterioro de función renal en el SA es la albuminuria. En lo que se refiere a investigación, se han descrito biomarcadores urinarios y en plasma que se correlacionan con el declive del filtrado glomerular; actualmente se está realizando un estudio (ClinicalTrials.gov NCT02718027) para identificar nuevos biomarcadores en el SA⁴⁵. Li et al. sugieren que el factor de crecimiento epidérmico urinario/creatinina es un biomarcador que predice el deterioro acelerado de la función renal en pacientes pediátricos con SA, lo cual podría ayudar a identificar pacientes con alto riesgo de rápida progresión y mejorar la estratificación de los pacientes en los ensayos intervencionistas⁴⁶.

¿CUÁLES SON LOS TRATAMIENTOS DISPONIBLES PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE ALPORT?

Actualmente no existe un tratamiento curativo para el SA. El único tratamiento recomendado consiste en disminuir la proteinuria para enlentecer la progresión de la ERC mediante la utilización de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)/antagonista(s) de los receptores de la angiotensina II (ARA-II)^{47,48}.

El efecto antiproteinúrico de los IECA/ARA-II ha sido demostrado en estudios de cohortes pediátricas con SA. Sin embargo, la gran evidencia del efecto antiproteinúrico en el SA se ha demostrado en la cohorte del Registro Europeo de Alport, donde su utilización retrasa el inicio de TRS y mejora la expectativa de vida en todas las formas de SA⁴⁹⁻⁵¹. Además, se ha demostrado poca evidencia del uso de bloqueantes de la aldosterona en SA y no hay suficiente evidencia como para recomendar el bloqueo dual²¹.

¿QUÉ FÁRMACOS SE ENCUENTRAN EN ESTUDIO PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ALPORT?

Se encuentran en marcha 2 ensayos clínicos para el SA: el ensayo CARDINAL (ClinicalTrials.gov NCT03019185) de fase 2/3 que examina la seguridad, tolerabilidad y eficacia de la bardoxolona (activador del factor de transcripción Nrf2), utilizando el aumento del filtrado glomerular estimado desde el inicio hasta las 48 semanas de tratamiento como objetivo primario, y el ensayo HERA (ClinicalTrials.gov NCT02855268), que es un estudio de fase 2 con antimicro-ARN 21 SAR339375 que evalúa los efectos adversos y el cambio anual de filtrado glomerular estimado como objetivo primario. Además, se están estudiando los beneficios terapéuticos para el SA de otros fármacos, como empaglifozina, paricalcitol, hipolipidemiantes, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, chaperonas que aporten estabilidad a las cadenas del colágeno IV, etc.^{21,52}.

¿QUÉ FAMILIARES PUEDEN SER DONANTES RENALES PARA PACIENTES CON SÍNDROME DE ALPORT?

Debe considerarse realizar un estudio genético en donantes vivos para descartar la variante patogénica previamente identificada en el probando inicial afectado de SA de la familia. Alrededor del 40% de los 5.000 donantes anuales vivos en EE. UU. son familiares de sus destinatarios, el 8-10% de los receptores tienen un diagnóstico genético conocido como la PQRAD y el 18-20% tienen una causa desconocida de inicio de TRS^{53,54}. En una estimación conservadora, el 5-10% de estas causas desconocidas pueden tener variantes genéticas que confieren un riesgo mendeliano de enfermedad futura^{1,55}. Hay que tener en cuenta que un donante renal tiene mayor riesgo de hipertensión arterial, proteinuria y ERC. Por ello, tanto para evitar que el receptor tenga un injerto subóptimo como para no favorecer la ERC del donante, es esencial descartar que este padezca la enfermedad.

Las mujeres con SALX no deberían ser donantes renales de sus hijos debido al propio riesgo de ERC. Por ello es muy importante determinar si las madres presentan la variante patogénica en COL4A5 identificada en el hijo, ya que alrededor del 15% de los varones afectados presentan una variante COL4A5 *de novo* y en dichos casos la madre podría ser donante renal^{5,56}.

Los individuos que presentan una sola variante patogénica en COL4A3 o COL4A4 tienen riesgo de desarrollar ERC y no deberían ser donantes renales. Con todo, si son asintomáticos, con presión arterial normal, sin proteinuria ni ERC después de los 40-50 años, pueden considerarse donantes renales, pero debe ser valorado en cada caso particular⁵⁷. Este hecho podría aplicarse a mujeres con SALX si en edades avanzadas no presentan microalbuminuria.

¿CUÁL ES EL RIESGO DE DESARROLLAR ENFERMEDAD POR ANTICUERPOS ANTI-MBG POSTRASPLANTE EN PACIENTES CON SÍNDROME DE ALPORT?

Cuando un paciente con SA recibe un trasplante renal, existe un riesgo de desencadenar una enfermedad posterior al trasplante por anticuerpos anti-MBG circulantes que pueden actuar directamente sobre las cadenas de colágeno IV «normales» del donante, ya que las reconoce como extrañas. Estos casos han ido disminuyendo del 2-5 al 0,4%, probablemente en el contexto de las mejoras en el tratamiento inmunosupresor^{58,59}. Varias décadas atrás, se había observado que los pacientes con grandes deleciones en el gen COL4A5 presentaban un pequeño aumento del riesgo de padecer enfermedad de la MBG posterior al trasplante renal, pero cada vez estos casos resultan menos frecuentes.

La supervivencia del injerto renal en pacientes con SA es superior a la media, ya que, al ser pacientes más jóvenes, presentan mejores condiciones de salud, comparados con otras causas de TRS con mayores comorbilidades y, además, al ser de causa genética, no existe recurrencia de la enfermedad⁵⁷.

Las mujeres con SALX no desarrollan enfermedad anti-MBG posterior al trasplante renal porque su cromosoma X normal les aporta la tolerancia para la cadena $\alpha 5$ del colágeno IV del injerto renal⁶⁰.

Conflicto de intereses

Los Dres. Mónica Furlano, Marc Pybus, Elisabet Ars Criach y M.^a Roser Torra Balcells declaran que no tienen conflictos de interés.

Conceptos clave

1. El síndrome de Alport (SA) es la segunda causa monogénica de enfermedad renal crónica.
2. El diagnóstico se establece mediante estudio genético que incluya los 3 genes (*COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5*) y no por biopsia renal. La biopsia renal se puede realizar cuando se sospeche otra nefropatía añadida.
3. El único biomarcador de enfermedad en el SA es la albuminuria. Se han descrito nuevos biomarcadores, pero no se utilizan de forma habitual en la práctica clínica.
4. La interpretación del significado clínico de las variantes de secuencia identificadas en los genes *COL4A3*, *COL4A4* y *COL4A5* se debe realizar siguiendo las recomendaciones del American College of Medical Genetics (ACMG) y la Association for Molecular Pathology (AMP). Únicamente las variantes clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas tienen valor diagnóstico.
5. Se recomienda la administración de inhibidores del sistema renina-angiotensina para disminuir la proteinuria y enlentecer el declive de la función renal en el SA.
6. Actualmente existen ensayos clínicos en fase 2 y 3 con fármacos que podrían enlentecer el deterioro de la función renal en el SA.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Groopman EE, Marasa M, Cameron-Christie S, Petrovski S, Aggarwal VS, Milo-Rasouly H, et al. Diagnostic Utility of exome sequencing for kidney disease. *N Engl J Med*. 2019;380:142-51.
2. Domingo-Gallego A, Pybus M, Bullich G, Furlano M, Ejarque-Vila L, Lorente-Grandoso L, et al. Clinical utility of genetic testing in early-onset kidney disease: seven genes are the main players. *Nephrol Dial Transplant*. February 2021. doi:10.1093/ndt/gfab019.
3. Wang M, Chun J, Genovese G, Knob AU, Benjamin A, Wilkins MS, et al. Contributions of Rare Gene Variants to Familial and Sporadic FSGS. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30:1625-40.
4. Savage J, Ariani F, Mari F, Bruttini M, Renieri A, Gross O, et al. Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:1175-89.
5. Savage J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:364-75.
6. Bullich G, Domingo-Gallego A, Vargas II, Ruiz P, Lorente-Grandoso L, Furlano M, et al. A kidney-disease gene panel allows a comprehensive genetic diagnosis of cystic and glomerular inherited kidney diseases. *Kidney Int*. 2018;94:363-371.
7. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. Molecular genetics of familial hematuric diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:2946-60.
8. Torra R, Furlano M, Ars E. How genomics reclassifies diseases: The case of Alport syndrome. *Clin Kidney J*. 2020;13:933-5.
9. Kashtan CE, Ding J, Garosi G, Heidet L, Massella L, Nakanishi K, et al. Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV alpha345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group. *Kidney Int*. 2018;93:1045-51.
10. Mencarelli MA, Heidet L, Storey H, van Geel M, Knebelmann B, Fallerini C, et al. Evidence of digenic inheritance in alport syndrome. *J Med Genet*. 2015;52:163-74.
11. Furlano M, Martínez V, Pybus M, Arce Y, Crespi J, Venegas MP, et al. Clinical and Genetic Features of Autosomal Dominant Alport Syndrome: A Case Series. *Am J Kidney Dis*. April 2021. doi:10.1053/j.ajkd.2021.02.326
12. Heidet L, Gubler M-CC. The renal lesions of Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20:1210-5.
13. Malone AF, Phelan PJ, Hall G, Cetincelik U, Homstad A, Alonso AS, et al. Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2014; 86:1253-9.
14. Gast C, Pengelly RJ, Lyon M, Bunyan DJ, Seaby EG, Graham N, et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:961-70.
15. Pierides A, Voskarides K, Athanasiou Y, et al. Clinico-pathological correlations in 127 patients in 11 large pedigrees, segregating one of three heterozygous mutations in the COL4A3/ COL4A4 genes

- associated with familial haematuria and significant late progression to proteinuria and chronic kidney disease from focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:2721-9.
16. Funk SD, Lin M-H, Miner JH. Alport syndrome and Pierson syndrome: Diseases of the glomerular basement membrane. *Matrix Biol*. 2018;71-2:250-61.
17. Harita Y, Kitanaka S, Isojima T, Ashida A, Hattori M. Spectrum of LMX1B mutations: from nail-patella syndrome to isolated nephropathy. *Pediatr Nephrol*. 2017;32:1845-50.
18. Boyer O, Woerner S, Yang F, Oakeley EJ, Linghu B, Gribouval O, et al. LMX1B mutations cause hereditary FSGS without extrarenal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1216-22.
19. Bower MA, Schimmenti LA, Eccles MR. PAX2-Related Disorder. *GeneReviews®*. February 2018.
20. Furlano M, Arlandis R, del Prado Venegas MDP, Novelli S, Crespi J, Bullich G, et al. MYH9 Associated nephropathy. *Nefrologia*. 2019;39:133-40.
21. Torra R, Furlano MM. New therapeutic options for Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1272-9.
22. Moriniere V, Dahan K, Hilbert P, Lison M, Lebbah S, Topa A, et al. Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2740-51.
23. Rheault MN, Savage J, Randles MJ, Weinstock A, Stepney M, Turner AN, et al. The importance of clinician, patient and researcher collaborations in Alport syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;35:733-42.
24. Kashtan CE. Alport Syndrome: Achieving Early Diagnosis and Treatment. *Am J Kidney Dis*. 2021;77:272-9.
25. Yao T, Udwan K, John R, Rana A, Haghighi A, Xu L, et al. Integration of genetic testing and pathology for the diagnosis of adults with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:213-23.
26. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17:405-24.
27. Ars E. Enfoque Genético de Las Enfermedades Renales Hereditarias. 2021. <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-enfoque-genetico-enfermedades-renales-hereditarias-359>.
28. Groopman EE, Rasouly HM, Gharavi AG. Genomic medicine for kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14:83-104.
29. Rivera-Muñoz EA, Milko LV, Harrison SM, Azzariti DR, Kurtz CL, Lee K, et al. ClinGen Variant Curation Expert Panel experiences and standardized processes for disease and gene-level specification of the ACMG/AMP guidelines for sequence variant interpretation. *Hum Mutat*. 2018;39:1614-22.
30. Jarad G, Knutsen RH, Mecham RP, Miner JH. Albumin contributes to kidney disease progression in Alport syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;311:F120-30.
31. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history in 195 families and genotype-phenotype correlations in males. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:649-57.
32. Yamamura T, Nozu K, Fu XJ, Nozu Y, Ye MJ, Shono A, et al. Natural History and Genotype-Phenotype Correlation in Female X-Linked Alport Syndrome. *Kidney Int Rep*. 2017;2:850-5.
33. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, De Marchi M, Rizzoni G, Renieri A, et al. X-linked Alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a "European Community Alport Syndrome Concerted Action" study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2603-10.
34. Storey H, Savage J, Sivakumar V, Abbs S, Flinter FA. COL4A3/COL4A4 mutations and features in individuals with autosomal recessive Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24:1945-54.
35. Migeon BR. X inactivation, female mosaicism, and sex differences in renal diseases. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2052-9.
36. Antignac C, Heidet L. Mutations in Alport syndrome associated with diffuse esophageal leiomyomatosis. *Contrib Nephrol*. 1996;117:172-82.
37. Nozu K, Minamikawa S, Yamada S, Oka M, Yanagita M, Morisada N, et al. Characterization of contiguous gene deletions in COL4A6 and COL4A5 in Alport syndrome-diffuse leiomyomatosis. *J Hum Genet*. 2017;62:733-5.
38. Basel-Vanagaite L, Pillar N, Isakov O, Smirin-Yosef P, Lagovsky I, Orenstein N, et al. X-linked elliptocytosis with impaired growth is related to mutated AMMECR1. *Gene*. 2017;606:47-52.
39. Zhou J, Barker DF, Hostikka SL, Gregory MC, Atkin CL, Tryggvason K. Single base mutation in alpha 5(IV) collagen chain gene converting a conserved cysteine to serine in Alport syndrome. *Genomics*. 1991;9:10-8.
40. Bekheirnia MR, Reed B, Gregory MC, McFann K, Shamshirsaz AA, Masoumi A, et al. Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:876-83.
41. Horinouchi T, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Omori T, Nakanishi K, et al. Detection of Splicing Abnormalities and Genotype-Phenotype Correlation in X-linked Alport Syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29:2244-54.
42. Savage J, Storey H, Il Cheong H, Kang HG, Park E, Hilbert P, et al. X-Linked and Autosomal Recessive Alport Syndrome: Pathogenic Variant Features and Further Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS One*. 2016;11:e0161802.
43. Kamiyoshi N, Nozu K, Fu XJ, Morisada N, Nozu Y, Ye MJ, et al. Genetic, Clinical, and Pathologic Backgrounds of Patients with Autosomal Dominant Alport Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:1441-9.
44. Fallerini C, Baldassarri M, Trevisson E, Morbidoni V, La Manna A, Lazzarin R, et al. Alport syndrome: impact of digenic inheritance in patients management. *Clin Genet*. 2017;92:34-44.
45. Weinstock BA, Feldman DL, Fornoni A, Gross O, Kashtan CE, Lagos S, et al. Clinical trial recommendations for potential Alport syndrome therapies. *Kidney Int*. 2020;97:1109-16.
46. Li B, Zhang Y, Wang F, Nair V, Dring F, Xiao H, et al. Urinary epidermal growth factor as a prognostic marker for the progression of Alport syndrome in children. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:1731-9.
47. Gross O, Beirowski B, Koepke M-L, Kuck J, Reiner M, Addicks K, et al. Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport syndrome. *Kidney Int*. 2003;63:438-46.
48. Webb NJA, Lam C, Shahinfar S, Strehlau J, Wells TG, Gleim GW, et al. Efficacy and safety of losartan in children with Alport syndrome--results from a subgroup analysis of a prospective, randomized, placebo- or amlodipine-controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:2521-6.
49. Temme J, Peters F, Lange K, Pirson Y, Heidet L, Torra R, et al. Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS inhibition in

- heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal recessive Alport mutations. *Kidney Int.* 2012;81:779-83.
50. Gross O, Licht C, Anders HJ, Hoppe BM, Beck B, Tönshoff B, et al. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int.* 2012;81:494-501.
51. Stock J, Kuenanz J, Glonke N, Sonntag J, Frese J, Tönshoff B, et al. Prospective study on the potential of RAAS blockade to halt renal disease in Alport syndrome patients with heterozygous mutations. *Pediatr Nephrol.* 2017;32:131-7.
52. Omachi K, Miner JH. Alport Syndrome Therapeutics: Ready for Prime-Time Players. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40:803-6.
53. Muzaale AD, Massie AB, Wang MC, Montgomery RA, McBride MA, Wainright JL, et al. Risk of end-stage renal disease following live kidney donation. *JAMA.* 2014;311:579-86.
54. Mjøen G, Hallan S, Hartmann A, Foss A, Midtvedt K, Øyen O, et al. Long-term risks for kidney donors. *Kidney Int.* 2014;86:162-7.
55. Thomas CP, Mansilla MA, Sompallae R, Mason SO, Nishimura CJ, Kimble MJ, et al. Screening of Living Kidney Donors for Genetic Diseases Using a Comprehensive Genetic Testing Strategy. *Am J Transplant.* 2017;17:401-10.
56. Savige J, Colville D, Rheault M, Gear S, Lennon R, Lagas S, et al. Alport Syndrome in Women and Girls. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(9):1713-20.
57. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome: patient selection, outcomes, and donor evaluation. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:267-270.
58. Hudson BG, Kalluri R, Gunwar S, Weber M, Ballester F, Hudson JK, et al. The pathogenesis of Alport syndrome involves type IV collagen molecules containing the alpha 3(IV) chain: evidence from anti-GBM nephritis after renal transplantation. *Kidney Int.* 1992;42:179-87.
59. Mallett A, Tang W, Clayton PA, Stevenson S, McDonald SP, Hawley CM, et al. End-stage kidney disease due to Alport syndrome: outcomes in 296 consecutive Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry cases. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:2277-86.
60. Kashtan CE. Alport syndrome and the X chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1499-505.

Trasplante renal con antígenos leucocitarios humanos (HLA) incompatibles. Revisión

Constantino Fernández Rivera, María Calvo Rodríguez, Tamara Ferreiro Hermida, Daniela Astudillo Jarrín, Catuxa Rodríguez Magariños, Andrés López Muñiz, Sara Erráez Guerrero, Ángel Alonso Hernández

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

NefroPlus 2021;13(1):10-29

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Los pacientes con antígenos leucocitarios humanos (HLA, *human leukocyte antigens*) incompatibles presentan una prueba cruzada positiva frente a su donante y está asociada a la existencia de anticuerpos específicos.

Las opciones de trasplante renal con HLA incompatibles son la incorporación a un programa de trasplante renal cruzado, la desensibilización, la inclusión en lista de espera en programas para pacientes hipersensibilizados, como el Plan Nacional de Acceso al Trasplante a Pacientes Hiperinmunizados (PATHI) en España o el Kidney Allocation System (KAS) en EE. UU., y, posiblemente, la combinación de las tres. La elección de una u otra dependerá de la disposición de un donante vivo, del grado de sensibilización y las características de los programas de trasplante de cada país.

La probabilidad de trasplante renal mediante la donación cruzada en pacientes sensibilizados es inferior al 20%, con baja incidencia de rechazo y excelente tasa de supervivencia. La probabilidad, si se emplea la desensibilización, oscila entre el 37 y el 96%, variando los resultados según los protocolos empleados, que presentan una frecuencia elevada de rechazo agudo mediado por anticuerpos. La inclusión en lista de pacientes hipersensibilizados (KAS o PATHI) ha permitido el trasplante hasta el 30% en 3 años, con una incidencia de rechazo menor que con desensibilización. Dada la baja probabilidad de trasplante que incluya las opciones por separado, se han realizado trasplantes renales tras desensibilización en programas de trasplante cruzado, por lo que se ha reducido el tiempo en la lista de espera con excelentes resultados.

Las opciones actuales son insuficientes para resolver, en su mayoría y con efectividad, el acceso al trasplante de pacientes hiperinmunizados, por lo que es necesario implementar medidas adicionales, como nuevos agentes desensibilizantes, optimización de donantes y receptores, combinación de programas de donante cruzado o donante fallecido con desensibilización y, muy importante, medidas encaminadas a la prevención de la sensibilización.

Palabras clave: Citotoxicidad mediada por complemento. Citometría de flujo. cPRA. Desensibilización. Eculizumab. Hipersensibilizados. HLA incompatibles. Imlifidasa. Inmunoadsorción. Inmunoglobulinas. KPD. MFI. NKR. NLDSS. PATHI. KAS. Plasmáferesis. Trasplante renal cruzado. Rituximab.

HLA incompatible kidney transplantation. Review

HLA incompatible patients present a cross-match positive against donor and this event is associated with the presence of donor specific antibodies.

The HLA incompatible kidney transplantation options are kidney paired transplantation, the desensitization, the patient allocation in specific programs of hypersensitized patients (PATHI, KAS) and possibly the combination of three. The election of one or other will depend on the possibility of living donor, the grade of sensitization and the specific characteristics of wait list of each country.

Correspondencia: Constantino Fernández Rivera

Servicio de Nefrología.

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

As Xubias, 84. 15006 A Coruña.

constantino.fernandez.rivera@sergas.es

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

The probability of kidney transplantation in kidney paired transplantation in hypersensitized patients is lower 20%, but this approach offers an excellent survival with low incidence of acute rejection. The probability of kidney transplantation using desensitization ranges between 37 and 96% presenting a higher incidence of acute rejection. The allocation in specific programs like KAS or PATHI, had permitted the possibility of kidney transplantation in 30% of patients in 3 years with a lower incidence of acute rejection respect to desensitization but higher respect to kidney paired transplantation. The combination of desensitization with kidney paired transplantation has showed excellent results in some hospitals in the USA.

The current options are enough to solve with efficacy the access to the kidney transplantation in hypersensitized patients, being necessary to implement additional protocols: new agents, optimization of donors and recipients, the combination of desensitization with allocation programs or kidney paired transplantation and prevention measures to avoid sensitization.

Key words: Complement-dependent cytotoxicity. Flow cytometric. cPRA. Desensitization. Eculizumab. Hypersensitization. Incompatible HLA. Imlifidase. Immunoabsorption. Immunoglobulins. KDP. MFI. NKR. NLDSS. PATHI. KAS. Plasmapheresis. Kidney paired donor transplant. Rituximab.

INTRODUCCIÓN

El trasplante renal se considera la mejor opción terapéutica de la insuficiencia renal crónica¹. En España, en 2019 se realizaron 3.415 trasplantes renales, con una tasa de donación de 49 ppm, una tasa de trasplante de 116 ppm y una tasa de trasplante renal de 76,8 ppm, lo que hace que sea el primer país del mundo en donación y en trasplante renal². Cada año se incorporan al programa de diálisis el 2,3% de pacientes procedentes de un trasplante en situación de disfunción crónica según los datos del Registro Español de Enfermos Renales de 2016³. Esto, unido a pacientes que han tenido embarazos y que han precisado el uso de transfusiones, hace que la cifra de pacientes altamente sensibilizados, aquellos con una reactividad estimada frente al panel (cPRA) superior al 98%, en lista de espera en España haya aumentando progresivamente hasta el 13,8% en el último informe del PATHI⁴. Esta incidencia en otros países es variable, con el 7,1% en EE. UU.⁵, el 16,8% en Corea⁶ o el 26% en el Registro Inglés⁷, si bien este último está basado en pacientes sensibilizados más del 85%. El número de pacientes altamente sensibilizados es cada vez mayor, lo que, unido a la imposibilidad de lograr un donante con una prueba cruzada negativa, hace que estos pacientes permanezcan un gran período de tiempo en las listas de espera. En 2018 se publicaron los resultados de un grupo internacional de trabajo para tratar de afrontar el problema de la sensibilización en trasplante⁸.

La definición de paciente sensibilizado es bastante ambigua, pero la presencia de anticuerpos frente a su donante en el suero de un candidato a trasplante se considera un factor de riesgo para desarrollar un rechazo mediado por anticuerpos y, por tanto, contraindicaría el trasplante⁹. La cifra o punto de corte para considerar a un paciente hipersensible varía según los países, los métodos de cálculo, los registros y las series. En Francia, el 25% de los pacientes en lista de espera tienen una reactividad frente al panel (PRA) por encima del 5%¹⁰. En 2006, datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS) encuentran un tiempo de espera del trasplante 2 veces superior en aquellos pacientes con PRA superior al 30% frente a los que presentan una PRA inferior

y, por tanto, definiendo sensibilizados a aquellos con una PRA superior al 30%¹¹, si bien el término de altamente sensibilizado se reserva para candidatos al trasplante con una cPRA superior al 80%^{12,13} o en determinados programas superior o igual al 98%⁴. Aunque la cifra de cPRA es importante en el pronóstico de pacientes y sobre todo el sistema de asignación a determinados programas de trasplante, la sola presencia de un anticuerpo en el suero de un paciente frente a su donante ya condiciona la posibilidad del trasplante.

La detección de pacientes sensibilizados ha cambiado notablemente en los últimos años con el avance de técnicas muy sensibles, que son capaces de detectar niveles muy bajos de anticuerpos, además de identificar la clase de anticuerpo^{14,15}. Con esta tecnología, podemos conocer la fuerza o intensidad de la sensibilización, la especificidad antigénica, la capacidad de fijar el complemento o determinar el tipo de inmunoglobulina que conforma el anticuerpo. El riesgo de que un paciente hipersensible pueda presentar un rechazo agudo mediado por anticuerpos está estratificado según estas últimas características¹⁶.

Las opciones de trasplante para pacientes hipersensibles varían en función de la existencia de un donante vivo o no. Si no existe incompatibilidad, se procedería al trasplante; si, por el contrario, existe incompatibilidad entre donante y receptor, las opciones van a la incorporación en listas de trasplante renal cruzado (TRC), tratamiento mediante desensibilización (DS) o incorporación a listas de donante fallecido, tanto locales como específicas para pacientes hipersensibilizados: KAS (EE. UU.) o PATHI (España), entre otras. Desde hace casi 2 décadas se han diseñado protocolos de desensibilización basados en el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IVG), distintas técnicas de aféresis y agentes deplecionantes de linfocitos B o células plasmáticas, con diferentes resultados. Recientemente, se han incorporado nuevas opciones de desensibilización que incluyen: agentes bloqueadores del complemento, imlifidasa (endopeptidasa) y agentes bloqueantes de interleucina 6 (IL-6) o de su receptor, que han hecho que disminuya la incidencia de rechazo agudo, si bien el pronóstico a medio plazo se desconoce¹⁷.

El objetivo del presente trabajo es realizar una aproximación al manejo del paciente con HLA incompatibles, bien sea porque presenta títulos elevados de cPRA o títulos bajos, pero con una prueba cruzada positiva frente a su donante.

DEFINICIÓN

Se considera sensibilizado al paciente que en algún momento de su vida ha desarrollado anticuerpos anti-HLA. La presencia de anticuerpos anti-HLA en el suero del receptor dirigidos frente a su donante predispone a presentar una prueba cruzada positiva y es una contraindicación para la realización del trasplante⁹, y, si este se lleva a cabo en esas condiciones, presentará un rechazo hiperagudo, caracterizado por la infiltración de neutrófilos en los glomérulos y capilares peritubulares con hemorragia intersticial, necrosis fibrinoide y trombosis de pronóstico irreversible¹⁸.

Hace menos de 30 años se consideraban hipersensibilizados aquellos pacientes con más de 50% del PRA¹⁹. En EE. UU., una tercera parte de los pacientes en lista de espera para un trasplante están sensibilizados (cPRA superior al 20%) y se definen como muy sensibilizados a partir de más del 80% de cPRA y altamente sensibilizados por encima del 99% del cPRA¹². En Reino Unido, este último punto de corte está en cPRA del 85%⁷, en Eurotransplant del 85%²⁰, en Portugal del 50-80%²¹, en Turquía del 80%²² y en Taiwán del 80%²³. En España, el programa PATHI⁴ establece una cifra de corte para su inclusión del 98% de cPRA. La importancia de estas cifras reside en que van a condicionar la posibilidad de acceso a un trasplante. En un modelo matemático desarrollado en EE. UU., para un paciente altamente sensibilizado (cPRA del 99,999%) se necesitarían 300.000 cruces para obtener un donante compatible¹⁴.

CAUSAS DE SENSIBILIZACIÓN

Existen factores sensibilizantes conocidos y, en general, semejantes en casi todos los grupos de estudio, que son la existencia de embarazos o abortos previos a la inclusión en lista, las transfusiones de sangre y, sobre todo, el haber recibido un órgano con incompatibilidades. Se ha publicado la sensibilización a través de homoinjertos o dispositivos de asistencia ventricular, especialmente en trasplante cardíaco. Los efectos sensibilizantes no son estáticos y los recuerdos inmunizantes, como nuevos embarazos, intervenciones o infecciones, pueden desencadenar respuesta inmunitaria y aumentar así el título de anticuerpos y la intensidad de fluorescencia media (MFI, *mean fluorescence intensity*)^{4,8,24,25}.

La aparición de anticuerpos específicos del donante durante el trasplante guarda una relación estrecha con la inmunosupresión recibida, ya sea por el hallazgo de niveles bajos de anticalcineurínicos durante el primer año²⁶, por la elevada variabilidad de estos en determinados pacientes^{27,28} o por la falta de adherencia²⁹. En Japón han observado un aumento de anticuerpos específicos del donante en relación con la infección por citomegalovirus (CMV) y la infradosificación de los derivados del ácido micofenólico³⁰. La suspensión de la inmunosupresión, unida a

la nefrectomía, una vez que el paciente ha iniciado diálisis tras un trasplante, son, además, factores implicados en la sensibilización³¹.

INCIDENCIA DE SENSIBILIZACIÓN EN LISTA DE ESPERA

La incidencia recogida en las distintas publicaciones difiere en función de la definición de sensibilización, del punto de corte escogido para determinar la incidencia y de las características particulares del estudio. En EE. UU., la proporción de pacientes con un porcentaje superior al 98% de cPRA ha disminuido según los datos del registro norteamericano publicados en 2019, desde el 9,4% en 2013 hasta el 7,2% en 2017⁵. En España, la cifra de hipersensibilizados por encima del 98% de cPRA fue del 13,8% en 2019⁴. En Reino Unido, el 26% de los pacientes que están en lista de espera de trasplante renal tienen un cPRA superior al 85%⁷. En Eurotransplant, el 5,2% tenía un cPRA superior al 85%²⁰ en 2018, el 16,8% en Corea⁶ y hasta el 25% en Francia¹⁰. Esta incidencia cambia en función de los programas de asignación de pacientes hipersensibilizados. En el registro norteamericano de la Organ Procurement and Transplantation Network, con datos de 2018, la cifra con un cPRA por encima del 98% fue del 10%³².

OPCIONES DE TRASPLANTE

Ante un paciente con HLA incompatibles, existen diversas opciones que dependerán de si tiene la oportunidad de un trasplante renal procedente de un donante vivo o no.

Si no se dispone de un donante vivo, las opciones en lista de espera de donante fallecido son: inclusión en listas de espera locales, inclusión en programas de asignación a pacientes hipersensibilizados (KAS o PATHI) o proceder a la DS mientras permanece en lista de espera con el objetivo de disminuir el cPRA y así aumentar las posibilidades de una prueba cruzada negativa (fig. 1).

Opciones de trasplante de donante fallecido

Listas de espera locales

La probabilidad de un trasplante en listas de espera locales es baja, prácticamente inaccesible. En 2013, Fernández et al. comunicaron una frecuencia inferior al 1% de trasplante en pacientes con PRA >70%³³.

Listas de hipersensibilizados

Como consecuencia del incremento de pacientes hipersensibilizados en las listas de espera, se han creado protocolos en los distintos países para tratar de disminuir esta tendencia. En EE. UU., en diciembre de 2014 se puso en marcha el KAS, que otorgaba una puntuación adicional según el grado de sensibilización. Desde la puesta en marcha del KAS, el tiempo en lista de espera de los pacientes altamente sensibilizados (98-100%) disminuyó de 19 a 3,2 años³⁴. La probabilidad de trasplante al año varía entre el 9,4% en pacientes con cPRA >99,9% y el 32,5% en pacientes con cPRA entre el 99,5 y el 99,9% aunque la media de pacientes con cPRA >80% es del 20,1%. La superviven-

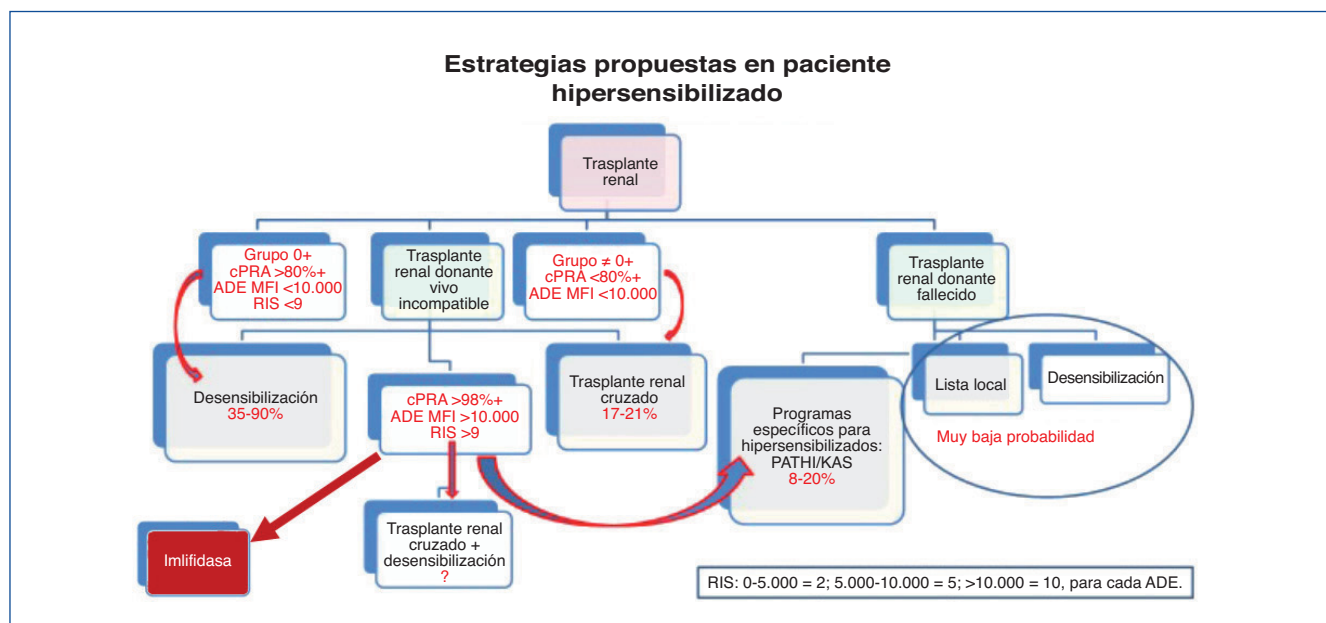


Figura 1. Estrategia de aproximación al paciente hipersensibilizado.

La posibilidad de trasplante en un paciente con antígenos leucocitarios humanos incompatibles depende de la existencia de un donante vivo o no. Si accede a la lista de donante fallecido, las posibilidades en listas locales son escasas; mediante desensibilización depende de la experiencia del centro, y en programas como PATHI o KAS son del 3 al 20%. Si existe la posibilidad de donante vivo, las posibilidades van a depender del grado de sensibilización y grupo sanguíneo. Entre un trasplante cruzado, las posibilidades suelen estar en el 15% al año, que aumenta mediante desensibilización entre el 30 y el 90%. Existe alrededor del 30% de pacientes que inician desensibilización y no se trasplantan, especialmente pacientes del grupo O y cPRA >98%. En este último caso deben ofrecerse combinaciones de desensibilización y trasplante cruzado o PATHI o desensibilización con imlifidasa.

ADE: anticuerpos específicos del donante; cPRA: reactividad estimada frente al panel; KAS: *Kidney Allocation System*; MFI: intensidad de fluorescencia media; PATHI: Plan de acceso al trasplante de pacientes hipersensibilizados; RIS: *relative intensity scale*.

cia del paciente y del injerto al año es del 96-99% y del 96-98%, respectivamente. La probabilidad de rechazo es del 11,7% aunque algún programa del KAS refiere el 13,8% de rechazo agudo mediado por anticuerpos^{35,36}.

En España se ha puesto en marcha un programa de asignación especial para pacientes hipersensibilizados con >98% de cPRA y desde 2015 hasta 2019 se han trasplantado el 30% de los pacientes, con una media anual del 12% aproximadamente. La supervivencia del paciente y del injerto al año es del 94% y el 88,7%, respectivamente. La probabilidad de rechazo agudo es del 19%, y es del 11,6% el rechazo agudo mediado por anticuerpos⁴ (informe ONT PATHI 2020).

La inmunosupresión es similar a la empleada en el trasplante renal de donante fallecido y la inducción es con timoglobulina en el 86,6% de los pacientes y juntamente con rituximab el 6,1%.

Desensibilización

La desensibilización consiste en tratar de disminuir la cifra de cPRA para conseguir una prueba cruzada negativa.

Técnicamente se realiza en varias fases. Primero, se impide la producción de futuros anticuerpos con rituximab o bortezomib,

que promueven la apoptosis de las células B o las células plasmáticas, respectivamente. Segundo, se retiran los anticuerpos circulantes mediante técnicas de depuración extracorpórea: plasmaféresis (PF) o inmunoadsorción (IA). Tercero, se neutralizan los anticuerpos circulantes y se impide el efecto rebote tras la aféresis con el uso de inmunoglobulinas. Algunos autores no utilizan PF o inmunoglobulinas, conjuntamente. Recientemente se ha añadido a este protocolo el empleo de inhibidores de la IL-6 o de su receptor, consiguiendo trasplantar a los pacientes en un tiempo entre 6 meses y 1 año.

La DS puede realizarse en 3 diferentes periodos de tiempo: antes, inmediatamente antes y después del trasplante.

La estrategia comúnmente más empleada es antes del trasplante. Vo et al. consiguieron trasplantar a 101 de 151 (66,8%) de sus pacientes de donante fallecido desde 2006 hasta 2011 utilizando inmunoglobulinas a grandes dosis y rituximab. La supervivencia del paciente y del injerto a los 48 meses es del 95 y el 87,5%, respectivamente, con una incidencia del rechazo agudo del 29% y del rechazo agudo mediado por anticuerpos del 22%³⁷. Recientemente este grupo ha comunicado los resultados al añadir tocilizumab o clazakizumab a sus protocolos consiguiendo desensibilizar y poder trasplantar a 45 pacientes

en 1 año con el primero y a 9/10 pacientes en 6 meses con el segundo^{38,39}.

Otra estrategia es la usada en Viena, inmediatamente antes del trasplante, y consiste, una vez puesta en marcha la donación para un posible receptor que tiene la prueba cruzada positiva, desensibilizarlo mediante IA con columnas de Therasorb® o Globaffin®. Si al finalizar la IA, la prueba cruzada por citotoxicidad mediada por complemento (CDC) es negativa, se procede al trasplante. La supervivencia del paciente es del 90% al tercer año, la supervivencia renal del 73% al tercer año con una incidencia de rechazo agudo del 48%, y es del 41% la incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos⁴⁰.

La tercera estrategia es la empleada por el hospital Necker y publicada en 2017. Los pacientes incluidos en su estudio presentaban una prueba cruzada por CDC negativa y anticuerpos específicos del donante (DSA) positivos. Se iniciaba tratamiento con plasmaféresis desde el día 0, acompañada de inmunoglobulinas a dosis elevadas y rituximab. De los 95 pacientes incluidos, 30 presentaban DSA con una MFI inferior a 3.000. Los resultados demuestran una supervivencia del paciente y renal a los 7 años del 79 y el 78%, respectivamente. La incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos era del 32,6% al primer año⁴¹.

Recientemente se ha publicado el uso de imlifidasa, una proteasa obtenida de *Streptococcus pyogenes*, que escinde de forma inmediata las moléculas de inmunoglobulina G (IgG). En un estudio de fase II, en 46 pacientes de 3 países (Suecia, EE. UU. y Francia), se utiliza una sola dosis pretrasplante. Los resultados demuestran una supervivencia del paciente y renal a los 6 meses del 100 y el 94%. La incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos es del 27% a los 6 meses⁴². Un estudio de extensión a 2 años de este mismo grupo pone de manifiesto una supervivencia del 91% a los 2 años.

El empleo de eculizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido a C5, fue analizado en un estudio de Glotz et al. Se incluyó a 80 pacientes que presentaban CDC negativa, citometría de flujo (CF) positiva y eran DSA positivos. El protocolo consistía en la administración de eculizumab durante 9 semanas sin otro protocolo de desensibilización. La supervivencia del paciente y renal a 36 meses fue del 91,5 y el 83,4%, respectivamente. Dependiendo del criterio de patólogos centrales o locales, la insuficiencia del tratamiento al año fue del 18,8 o el 26,3%, respectivamente, y la incidencia de rechazo agudo al año fue del 6,3 o el 15%, respectivamente⁴³.

Un resumen de resultados con el uso de los diversos protocolos figura en la tabla 1.

Opciones de trasplante renal de donante vivo

Cuando el resultado de una prueba cruzada entre un paciente y su donante vivo es positiva, las posibilidades de trasplante se basan en 3 opciones: inclusión en lista de espera de donación cruzada, desensibilización y, finalmente, la inclusión en listas especiales de donante fallecido.

Trasplante renal cruzado

Este tipo de programa tiene como objetivo permitir el acceso al trasplante renal de pacientes que presentan un donante vivo con HLA incompatibles, ABO o sin existir una imposibilidad real para trasplante entre la pareja⁴.

Son escasos los registros de este tipo de trasplante con resultados en función de probabilidad de trasplante a un paciente con HLA incompatibles, presencia de rechazo agudo o supervivencia. Generalmente, las cifras de supervivencia son elevadas. En un estudio de 22 pacientes de Montgomery et al. en 2005, 5 de ellos hipersensibilizados demostraron una supervivencia del paciente del 100% y una supervivencia del injerto del 95%, con el 18% de rechazo agudo en total, 3 en 5 pacientes hipersensibilizados⁴⁴.

El registro canadiense (2015) muestra los resultados de 240 candidatos, consiguiendo trasplantar al 10% con cPRA >97%. La supervivencia del paciente y del injerto son del 99 y el 96% al año con rechazo agudo del 8% y rechazo agudo mediado por anticuerpos del 3%. Desconocemos la supervivencia y el rechazo en este subgrupo de pacientes con cPRA >97%⁴⁵.

Más recientemente, el National Kidney Registry (NKR) para la donación cruzada en EE. UU. ha conseguido trasplantar al 15,3% de los pacientes con cPRA del 80-97%, al 7,3% de los pacientes >97%, al 22,7% con cPRA >80% frente al 4,6% en Kidney Paired Donors (KPD UNOS), con un tiempo de lista de espera entre 5,4 y 9,44 meses, respectivamente. El 55% de los pacientes con cPRA >80% no consiguieron participar en un cruce. La supervivencia renal no difiere del registro de UNOS total ni KPD, pero desconocemos el grado de rechazo y la supervivencia de los pacientes según el cPRA⁴⁶. Un análisis de un estudio retrospectivo durante 6 años de la Alliance Paired Donation demostró una supervivencia del 92,7% a los 48 meses en el grupo de trasplante cruzado frente al 90,2% con donante vivo y frente al 74,5% con donante fallecido. Este grupo encuentra una incidencia de trasplante del 13% en el análisis del trasplante cruzado y un tiempo en lista de espera dependiendo del grupo sanguíneo A o 0 de 420 días o 671, respectivamente, en los pacientes muy hipersensibilizados⁴⁷. Debido al cambio de asignación de trasplante según el grado de sensibilidad, el porcentaje de pacientes que abandona NKR para incorporarse al KAS se incrementó desde el 8% en 2012 al 17% en 2016¹⁷.

En España, de 147 pacientes que fueron trasplantados mediante donación cruzada, el 14% presentaba cPRA >75%⁴⁸. Los datos del registro inglés, National Living Donor Kidney Sharing Schemes (NLDSS), que estudió una población de 400 parejas entre 2012 y 2015, encontraron una frecuencia de trasplante del 17% en candidatos con cPRA >95%⁴⁹. Datos recientes de este registro muestran la probabilidad de trasplante en pacientes con el 95-99% de cPRA del 23% y solo del 3% cuando la cPRA es del 100%⁵⁰. Los datos del registro australiano (105 trasplantes de 215 parejas registradas) en 4 años muestran la posibilidad de trasplante en 12 pacientes con cPRA >97% (25% de los incluidos con ese cPRA)⁵¹. Otros programas han sido pu-

Tabla 1. Resultados de protocolos de desensibilización con donante fallecido

Autor (año)	Número de pacientes (seguimiento)	Desensibilización	Supervivencia del paciente	Supervivencia renal	RAMT	RAMA
Glitz (2019) ¹	80 (36 meses)	Ecilizumab	91%	83%	6,2%	15%
Schwaiger (2016) ²	33 (36 meses)	Inmunoadsorción	96%	72%	7%	41%
Jordan (2017) ³	24 (6 meses)	Endopeptidasa	100%	96%		40%
Jong (2016) ⁴	8 (23 meses)	Igs + RTX + BORT	100%	100%	50% <i>borderline</i>	0%
Glitz (2002) ⁵	13 (12 meses)	Igs	92%	77%		8%
Vo (2013) ⁶	101 (48 meses)	RTX + Igs	95%	87%	7%	22%
Amrouche (2017) ⁷	95 (84 meses)	PF + Igs + RTX	85%	86%	11,6%	32,6%

BORT: bortezomib; Igs: inmunoglobulinas; PF: plasmaféresis; RAMA: rechazo agudo mediado por anticuerpos; RAMT: rechazo agudo mediado por células T; RTX: rituximab.

1. Glitz. Am J Transplant. 2019;00:1-11.

2. Schwaiger. Nephrol Dial Transplant. 2016;31:1342-51.

3. Jordan. N Engl J Med. 2017;377:442-53.

4. Jong. Medicine. 2016;95:e2635.

5. Glitz. Am J Transplant. 2002;2:758-60.

6. Vo. Transplantation. 2013;95:852-8.

7. Amrouche. Transplantation. 2017;101:2440-8.

blicados, pero con escasa información de la supervivencia y el rechazo en este grupo de pacientes altamente sensibilizados⁵².

Para tratar de aumentar el número de cruces, se han añadido diversas opciones, como la incorporación de parejas compatibles, el trasplante no dirigido, el grupo A2 para el grupo O, optimizar el grado de coincidencia incompatible, la desensibilización y así poder encontrar una coincidencia aceptable o la inclusión de programas trasnacionales^{51,53-57}.

La inmunosupresión es similar a la de los programas de trasplante renal compatible con HLA. En algunos estudios se ha realizado DS hasta el 11,7%^{46,48,58}.

El coste de un trasplante renal cruzado fue analizado por Segev et al.⁵⁹, estimando un ahorro de 750 millones de dólares si el 7% de los candidatos a trasplante participaban de este tipo de trasplante.

Desensibilización

La desensibilización, como ya se ha comentado anteriormente, consiste básicamente en retirar del organismo los anticuerpos preexistentes mediante técnicas de aféresis, bloquear los ya existentes o sus efectos, impedir la formación de nuevos mediante el bloqueo de la proliferación de células B e impedir el reconocimiento y la respuesta inmunitaria mediante tratamiento inmunosupresor. Existen varios protocolos de desensibilización y, en general, se basan en el uso de rituximab, inmunoglobulinas y técnicas de aféresis^{49,60}. En los últimos años se han incorporado

nuevos fármacos, entre ellos ecilizumab e imlifidasa, que reducen la incidencia de rechazo agudo, fármacos que deben utilizarse con precaución, pues pueden producirse interacciones farmacológicas que anulen su efecto. Los protocolos deben usarse de forma individualizada, pues no todos los pacientes precisan el mismo esquema para alcanzar el objetivo, que no es otro que lograr el trasplante y minimizar el riesgo y gravedad de un posible rechazo agudo mediado por anticuerpos que comprometa la viabilidad del injerto.

Agentes empleados en la desensibilización

A) Agentes deplecionantes de células B

Actualmente, el régimen más empleado consiste en utilizar un agente deplecionante de células B y precursores (rituximab), un mes antes del inicio de aféresis. Rituximab tiene un comienzo de acción a los 2-3 días de su infusión, con un pico máximo entre las 2 y las 4 semanas, y una duración de su acción que suele ser superior a 12 meses⁶¹. La dosis utilizada en la mayoría de los protocolos es de 375/m² de superficie corporal y el paciente necesita premedicación con paracetamol, esteroides y antihistamínicos para evitar reacciones secundarias asociadas a su uso. Algunos autores utilizan bortezomib, un agente deplecionante de las células plasmáticas, con diferentes resultados⁶⁰ y con una gran incidencia de efectos secundarios⁶².

B) Inmunosupresores

Aproximadamente, entre 1 y 2 semanas antes del trasplante se inicia inmunosupresión triple con tacrolimus (0,15 mg/kg para conseguir niveles de 8-12 ng/ml el primer mes), derivados del

ácido micofenólico (micofenolato de mofetilo a dosis de 1 g cada 12 horas o micofenolato sódico 720 mg cada 12 horas), y prednisona (20 mg diarios)⁶³.

C) Aféresis

En pacientes que carecen de acceso vascular, ya que no se encuentran en diálisis o la diálisis se realiza mediante diálisis peritoneal, es necesaria la canalización de una vía central (es preferible la vena yugular interna)⁶⁴ para la realización de aféresis y/o diálisis si fuese preciso. Las técnicas de aféresis utilizadas son la PF, la plasmaféresis de doble filtración (PDF) y la IA. Las principales ventajas de la IA sobre la PF son que no se pierden proteínas plasmáticas, albúmina o factores de coagulación, y la cantidad de anticuerpos depurados es mayor⁶⁵. Los inconvenientes de la IA son que depura menos eficientemente la inmunoglobulina IgG₃ y es más costosa, por lo que es recomendable combinar ambas técnicas en la mayoría de los casos⁶⁶. El volumen plasmático utilizado para intercambio plasmático suele oscilar entre 1 y 2,5 volúmenes por sesión, y el número de sesiones es variable y, en general, está asociado al grado de sensibilización del paciente. Cuando las pruebas cruzadas por CDC y CF son negativas, y la MFI del anticuerpo o anticuerpos que debe desensibilizarse disminuye de 1.000, algunos grupos consideran que el paciente está desensibilizado y se procede al trasplante^{63,94}. Otros consideran que el paciente está desensibilizado cuando solo la prueba cruzada por CDC es negativa^{37,40,86}.

D) Inmunoglobulinas

Después de cada sesión de aféresis, en la cual se ha retirado parte de los anticuerpos, se administran IVG con el objeto de neutralizar los anticuerpos permanentes, modular la respuesta inmunitaria y favorecer el aclaramiento sistémico de los anticuerpos⁶⁸. Su empleo disminuye la incidencia de rechazo agudo y la pérdida de injerto en pacientes sensibilizados^{69,70}. Existen 2 preparaciones en farmacia, las IVG inespecíficas y las IVG hiperinmunes a CMV. No existen estudios que comparen la eficacia entre las 2 preparaciones salvo el estudio de Stegall, en que comparaba dosis altas de IGV con dosis bajas + PF y los resultados eran favorables en este último grupo en que se empleaba PF⁷¹. Las IVG inespecíficas se emplean en dosis que van desde 500 mg a 2 g/kg de peso³⁷, con una dosis máxima de 150 g, y precisan un volumen mayor para su administración, suele haber anticuerpos ABO en sus presentaciones y el paciente necesita premedicación para evitar reacciones adversas⁷². Las IVG específicas de CMV se emplean a una dosis de 100 mg/kg⁷³⁻⁷⁵, por lo que el volumen de administración es considerablemente menor, si bien la dosis se repite después de la PF, es altamente purificada y presenta anticuerpos neutralizantes frente al CMV, Epstein-Barr y herpesvirus, por lo que podría ofrecer resultados beneficiosos en la prevención de infecciones oportunistas, al menos a corto plazo⁷⁶. Los resultados respecto al coste, al menos en España, son más favorables al uso de inmunoglobulina inespecífica, pero no existe ningún estudio de rentabilidad en este tipo de pacientes.

E) Terapias de inducción

Cuando se ha decidido la realización del trasplante, se administra inducción con basiliximab, timoglobulina o globulina antitrombocítica (ATG) dependiendo de cada protocolo y de los gru-

pos⁶³. Algunos contemplan el uso de alemtuzumab en lugar de timoglobulina^{37,77}.

F) Profilaxis

Los protocolos de desensibilización tienen como objetivo disminuir la respuesta inmunitaria y, por tanto, pueden favorecer un aumento de las infecciones oportunistas. A pesar de ello, la profilaxis no difiere demasiado de la empleada en los trasplantes que no reciben DS: cotrimoxazol durante 6 meses y valganciclovir entre 3 y 6 meses fundamentalmente en el grupo donantes (+)/receptores (-). Respecto a la profilaxis antifúngica según la práctica local, algunos centros utilizan itraconazol oral o anfotericina inhalada durante 3-4 meses⁶³.

Los pacientes que reciben eculizumab deben vacunarse frente a meningococo, *Haemophilus* y neumococo, y deberían recibir penicilina oral, al menos, hasta 1 mes de finalizado el tratamiento, como se recomienda para pacientes con síndrome hemolítico urémico atípico^{78,79}.

Los pacientes que van a usar imlifidasa necesitan profilaxis antibiótica dirigida a infecciones respiratorias, durante las 4 primeras semanas⁸⁰.

Resultados

A) Probabilidad de trasplante

Un estudio multicéntrico norteamericano demostró que los resultados de un trasplante tras DS (n = 1.025) fueron superiores a aquellos en que los pacientes permanecen en diálisis y posteriormente se trasplantan (n = 5.125) y a aquellos en que los pacientes permanecen en diálisis y no se trasplantan (n = 5.125)⁸¹. En Reino Unido, Manooch et al.⁷ demostraron una buena supervivencia en los pacientes desensibilizados (n = 213) si bien no encontraron esas diferencias respecto a los otros grupos, trasplantados en lista de espera (n = 852) o en lista de espera (n = 852). Estas diferencias han sido motivo de debate y podrían explicarse por las diferencias en la definición de DS, diferencias en el método de elección del grupo control, diferencias de la población y diferencias en la mortalidad en diálisis, que es superior en EE. UU. que en Europa⁸². Sapir-Pichhadze et al. demostraron, empleando el método de riesgos competitivos, mayor mortalidad, fundamentalmente cardiovascular, en los pacientes hipersensibilizados⁸³.

La probabilidad de acceso a trasplante tras la realización de DS oscila entre el 37 y el 96%, dependiendo del protocolo utilizado, el nivel de sensibilización y la experiencia del grupo^{37,71,84-90}. En una revisión de Abu Jawdeh en 2014⁶⁰, la probabilidad de trasplante era del 90,7% cuando se empleaba PF, el 95,5% cuando se empleaba IA, el 73% con el uso de IVG a dosis elevadas y el 30,8% con bortezomib. Alachar et al. utilizando IVG en donante vivo y fallecido consiguieron trasplantar al 41%⁸⁹. Glotz utilizando IVG, al 87%⁸⁵; Stegal et al., entre el 36 y el 84% según si se utilizaba IVG o IVG + PF⁷¹; Magee et al., al 96% utilizando IVG y PF⁸⁶; Thielke et al., al 89%⁸⁷ utilizando el mismo protocolo; Rogeers et al., al 76%⁸⁸; Fernandez et al., al 71,9%⁶³; Marks et al. antes de iniciar aleatorización a eculizumab habían logrado desensibilizar al 37%⁹⁰, y Kim, al 81%⁸⁴.

El grupo probablemente con mayor experiencia en DS es el de Cedars Sinai (Los Ángeles). Vo et al. han trasplantado al 80% de los pacientes en lista de espera de donante vivo tras DS, con >80% de PRA, frente a solo el 2% por año en lista de espera sin DS. Aproximadamente, el 29% (donante vivo y fallecido) de los candidatos no han podido ser trasplantados³⁷. Fernández et al. no consiguieron desensibilizar al 28%⁶³; Thielke et al. no consiguieron desensibilizar al 11%⁸⁷; Stegall, al 64% empleando inmunoglobulinas a altas dosis, al 16% empleando PF, inmunoglobulinas y rituximab, y al 16% empleando inmunoglobulinas y PF⁷¹; Magee et al. no consiguieron desensibilizar a 1 de 29 en Boston⁸⁶, y Kute et al., al 14,7%⁹¹. La diferencia entre los distintos estudios probablemente sea debida a los criterios para definir el objetivo de DS, según las técnicas empleadas para medir el grado de sensibilización (CDC, CF, Lumindex).

Se conoce poco sobre la frecuencia de trasplante en los pacientes en los cuales la DS no fue eficaz. Vo et al. trasplantaron a 19 (32%) tras repetir protocolo y añadir PF. Fernández et al. solo han trasplantado a 4 (44%) de los 9 pacientes que no respondieron a la DS en un periodo de 7 años (datos no publicados).

Cuando se utiliza bortezomib, la probabilidad de trasplantar es variable. Kute et al.⁹¹ demostraron la probabilidad de trasplante en el 84% (29/34) y Woodle⁹² en el 43,2% (19/44), y fue necesario suspender bortezomib por efectos adversos en el 11,5% asociados a bortezomib y el 15,4% sin relación con bortezomib. Moreno Gonzales et al.⁶² han utilizado hasta 32 dosis de bortezomib para trasplantar a 8 de 10 pacientes, necesitando PF para conseguir una prueba cruzada negativa por CF. La supervivencia del paciente y del injerto fue del 100% a los 2 años y medio aunque fueron observados múltiples efectos adversos relacionados con bortezomib (citopenias, diarrea, polineuropatía, etc.).

B) Supervivencia y rechazo

En una revisión de 2011, Marfo et al.⁹³ describen una supervivencia del paciente y renal en 725 pacientes de 21 estudios del 95 y el 86% tras 12-47 meses de seguimiento, respectivamente, y con una frecuencia de rechazo de 36%, aunque el rechazo agudo mediado por anticuerpos fue del 28%. En la revisión de Abu Jawdeh et al.⁶⁰ de 1.166 pacientes sometidos a distintos protocolos de DS describen una supervivencia del paciente entre el 81 y el 100%, una supervivencia renal del 90 y el 54% dependiendo del seguimiento (3 meses-8 años) con una frecuencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos del 22 al 100%. Vo et al. comunican una supervivencia del paciente y del injerto del 95 y el 87,5%, respectivamente, a los 4 años con una incidencia de rechazo mediado por anticuerpos del 22 y el 7% mediado por células T³⁷. En Baltimore, utilizando IVG solamente, consiguieron trasplantar al 41% de 27 pacientes que iniciaron el estudio con una pérdida de injerto en 3 de los 11 pacientes trasplantados⁸⁹. En Francia en 2002 se consiguió trasplantar a 13 de 15 pacientes con un protocolo de IVG similar con una supervivencia del 86 y el 79% del paciente y del injerto, respectivamente, con una tasa de rechazo agudo del 43%⁸⁵. Los resultados de Alachkar et al. en Baltimore y de Glotz et al. en Francia están efectuados en trasplante procedente de donantes fallecidos, aunque incluyen a una minoría de trasplante proce-

dente de donante vivo. Publicaciones actuales encuentran una supervivencia del paciente por encima del 90% y una supervivencia del injerto superior al 80%^{63,84,87,94,95} (tabla 2).

C) Complicaciones infecciosas de la desensibilización

El número de complicaciones infecciosas es ligeramente mayor en el grupo de sensibilizados frente a los que no recibían DS. La incidencia de CMV varía del 5 al 67% (en general, la incidencia está alrededor del 20%), siempre mayor que en el grupo control, excepto en el grupo de Los Ángeles, donde la incidencia de CMV es menor. Estas cifras contrastan con la incidencia del poliomavirus BK, que oscila entre el 0 y el 11%, y es similar al grupo control. La incidencia de infecciones urinarias es similar al control y alrededor del 30%. Existen pocos datos sobre la incidencia del virus de Epstein-Barr; en Los Ángeles encuentran una menor incidencia, del 2,9 frente al 11,3%, que ponen en relación con el probable efecto protector de las IVG, consideración ya reseñada por Opelitz⁹⁶ en artículos anteriores^{6,41,63,84,94,97-102} (tabla 3).

Otras complicaciones en relación con los protocolos de desensibilización han sido comunicadas especialmente relacionadas con el uso de técnicas de aféresis y medicaciones⁷⁹.

D) Costes

El trasplante renal procedente de donante vivo con HLA incompatibles es más costoso que un trasplante renal compatible. Los costes derivan del uso de agentes deplecionantes de células B, aféresis, IVG, terapias de inducción, medicación inmunosupresora y el tiempo de estancia hospitalario¹⁰³. Si bien el coste absoluto es mayor, el trasplante renal de donante vivo es rentable comparado con la permanencia en diálisis^{37,104}. Los costes de medicación adicional, como eculizumab, no han sido evaluados.

E) Nuevos protocolos

Publicaciones en los últimos 2-3 años muestran los resultados del uso de endopeptidasas (imlifidasa) en 46 pacientes fundamentalmente con donante fallecido (n = 39), aunque se han incluido pacientes que habían recibido un trasplante procedente de donante vivo (n = 7). Los pacientes presentaban una prueba cruzada positiva en el 85%, DSA positivos en el 93% y cPRA >97%. Imlifidasa degrada la IgG, convirtiendo una prueba cruzada altamente positiva en negativa en 6 horas. El protocolo contempla, además, el uso de RTX e IVG, variando la inducción con alentuzumab o ATG equina (que no se degrada). La supervivencia del paciente y del injerto es del 100 y el 96% al sexto mes, respectivamente, con una incidencia de rechazo mediado por anticuerpos del 27%^{42,97}. En un estudio reciente de extensión a 2 años, la incidencia de rechazo agudo es del 41%, con una supervivencia del paciente y renal del 91% (informe de la compañía)¹⁰⁵.

Marks et al., en un estudio aleatorizado en que se añadía eculizumab al protocolo habitual de DS, consiguieron disminuir la incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos (grados I, II y III) en el primer año al 11,8% en el grupo con eculizumab a los 12 meses frente al 25,5% en el grupo control. Estas cifras eran ligeramente superiores (el 19,6 frente al 35,6%) cuando

Tabla 2. Resultados de protocolos de desensibilización con donante vivo

Autor	Año	Número de pacientes (seguimiento)	RAMA (%)	RAMT (%)	Supervivencia del paciente (%)	Supervivencia renal (%)	Método
Stegall (Mayo Clinic) ¹	2006	61 (12 meses)	29-37-80		93	82	CDC
Magee (Boston) ²	2008	28 (22 meses)	39	42	96	89	CDC/CF
Thielke (Illinois, Chicago) ³	2009	51 (23 meses)	24	10	91	81	CDC
Rogers (Adelaida, Australia) ⁴	2011	10 (12 meses)	0	30	90	90	CDC/CF/ Luminex
Montgomery (Baltimore) ⁵	2011	211 (96 meses)			86		
Morath (IA) (Heidelberg, Alemania) ⁶	2012	10 (19 meses)	30	20	100	90	CDC/ Luminex
Vo (Cedars Sinai, Los Ángeles) ⁷	2013	45 (48 meses)	22	7	100	95	CDC/CF/ Luminex
Kute (BORT) (India) ⁸	2011	29 (10 meses)	17,2	6,9	100	88	CDC/CF
Riella (Boston) ⁹	2014	39 (60 meses)	61	23	86	84	CDC/CF/ Luminex
De Sousa-Amorin (Hospital Clínic) ¹⁰	2015	24 (37 meses)	75	20		86	CDC/CF/ Luminex
Okada (Japón) ¹¹	2019	15 (48 meses)	60		93,3	86,7	CDC/CF/ Luminex
Winstedl (implifidasa) ESOT 2019 ¹²	2019	46 (6 meses)	27		100	93,5	CDC/CF/ Luminex
Marks (Eculizumab frente a PP + Igs) ¹³	2019	102 (36 meses)	11,8 frente a 29,4		98 frente a 98	91,8 frente a 78,5	CDC/CF/ Luminex
Fernández (A Coruña) ¹⁴	2017	23 (43 meses)	8,6	8,6	90	86	CDC/CF/ Luminex
Kim (Corea) ¹⁵	2019	17 (37 meses)	47		100	85	CDC/CF/ Luminex

CDC: citotoxicidad mediada por anticuerpos; CF: citometría de flujo; Método: metodología empleada para medir la sensibilización; RAMA: rechazo agudo mediado por anticuerpos; RAMT: rechazo agudo mediado por células T.

1. Stegall. AJT. 2006;6:346-51.
2. Magee. Transplantation. 2008;86:96-103.
3. Thielke. Transplantation. 2009;87:268-73.
4. Rogers. Transplant Int. 2011;24:21-9.
5. Montgomery. NEJM. 2011;365:318-26.
6. Morath. Transplant Int. 2012;25:506-17.
7. Vo. Transplantation. 2013;95:852-8.
8. Kute. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2011;22:662-9.
9. Riella. Transplantation. 2014;97:1247-52.
10. De Sousa. Transplant Proc. 2015;47:2332-2335.
11. Okada. Transplant Int. 2018;31:1008-17.
12. Winstedl. Transplant Int. 2019;32(Suppl 2):62.
13. Marks. AJT. 2019;19:2876-88.
14. Fernandez. Nefrología. 2017;37:638-45.
15. Kim. BMC Nephrology. 2019;20:456.

Tabla 3. Complicaciones infecciosas tras desensibilización

Autor	CMV (%)	Urinarias (%)	BK (%)
Kahwaji (Los Ángeles) ¹	15 frente a 10	8,2 frente a 7,8	10,6 frente a 5,5
Jong (Corea) ²	5,3		10,5
De Sousa (Hospital Clínic) ³	13	85	4,3
Morath (Heidelberg) ⁴	10	20	20
Thielke (Illinois) ⁵	7		4,9
Niederhaus (Wisconsin) ⁶	15 frente a 12		21 frente a 22
Okada (Japón) ⁷	20	0	0
Jordan (EE. UU. + Suecia) ⁸	0	20	0
Fernández (A Coruña) ⁹	26		4
Toyoda (Los Ángeles) ¹⁰	16 frente a 25	EBV: 2,9 frente a 11,3	11,2 frente a 13
Amrouche (Necker) ¹¹	9	75	10
Kim (Corea) ¹²	64,7 frente a 48,7 frente a 13,9	23,5 frente a 51,5 frente a 7,7	0 frente a 5,1 frente a 6,6

BK: poliomavirus BK; CMV: citomegalovirus; EBV: virus de Epstein-Barr.

1. Kahwaji. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:2894-900.

2. Jong. Medicine. 2016;95:e2635.

3. De Sousa. Transplant Proc. 2015;47:2332-5.

4. Morath. Transplant Int. 2012;25:506-17.

5. Thielke. Transplantation. 2009;87:268-73.

6. Niederhaus. Transplantation. 2011;92:12-17.

7. Okada. Transplant Int. 2018;31:1008-17.

8. Jordan. N Engl J Med. 2017;377:442-53.

9. Fernández. Nefrología. 2017;37:638-45.

10. Toyoda. Hindawi. 2017. doi: 10.1155/2017/5672523.

11. Amrouche. Transplantation. 2017;101:2440-8.

12. Kim. BMC Nephrology. 2019;20:456.

las biopsias eran revisadas por el anatomopatólogo local. La supervivencia del paciente fue del 98% en ambos grupos y la supervivencia renal a 36 meses fue del 91,8% en el grupo de eculizumab frente al 78,5% en el grupo control⁹⁰.

Vo et al. comunicaron en el congreso ATC 2020 la DS de 45 pacientes: grupo 1: 10 pacientes (cPRA: 98,5-99,4%); grupo 2: 30 pacientes (cPRA 99,5-99,94%), y grupo 3: 5 pacientes (cPRA >99,95%) empleando PF, inmunoglobulina, rituximab y tocilizumab (inhibidor del receptor de IL-6). La probabilidad de trasplante fue del 100% a los 11-13 meses desde el inicio de la DS. La supervivencia al año fue del 100% en el grupo 1, el 97% en el grupo 2 y el 100% en el grupo 3. La supervivencia renal fue del 80% en el grupo 1, el 93% en el grupo 2 y el 100% en el grupo 3. La probabilidad de rechazo mediado por anticuerpos fue del 30% en el grupo 1, el 40% en el grupo 2 y el 0% en el grupo 3³⁸.

Este mismo grupo consiguió trasplantar a 9/10 pacientes con cPRA >50% (entre el 78 y >98-100%) en 5,5 meses tras el inicio de la DS con PF, inmunoglobulinas y clazakizumab (inhibidor de la IL-6) con supervivencia del 100%, aunque 2 pacientes presentaron rechazo agudo mediado por anticuerpos³⁹.

En el anexo I se encuentran las distintas pautas de DS tanto para donante vivo como para donante fallecido.

Combinación de trasplante renal cruzado y desensibilización

A pesar de que la probabilidad de éxito de la desensibilización es más alta que en programas de trasplante renal cruzado o programas de asignación de pacientes hipersensibilizados (KAS o PATHI), depende de las características inmunológicas de los pacientes incluidos. La posibilidad de que la desensibilización no tenga éxito puede alcanzar el 29%.

Para tratar de aumentar la posibilidad de trasplante, se ha propuesto la posibilidad de desensibilización en pacientes que presentan un donante vivo, pero en los cuales la prueba cruzada es positiva.

Blumberg et al. describen 12 pacientes que presentaban DSA positivos y que recibieron inmunoglobulinas. Tras un período de seguimiento de 18 meses, se registraron 2 episodios de rechazo agudo mediado por anticuerpos y una supervivencia del paciente y renal del 100%⁵⁵.

Tabla 4. Probabilidad de trasplante según las distintas opciones

Trasplante renal cruzado ¹	Trasplante de donante fallecido cPRA >98% ²	Desensibilización ³
ONT cPRA >75%: 14% ⁴⁸	cPRA = 98% a 1 año: KAS: 19,4% ³⁵ PATHI: 27% ⁴	Abu-Jaawdeh: 31-95% ⁶⁰
NKR cPRA >97%: 7,45% ⁴⁶	cPRA = 99% a 1 año: KAS: 26,2%; PATHI: 27%	Glantz: 87% ⁸⁵
NLDSS cPRA >95%: 17% ⁴⁹	cPRA = 100% a 1 año: KAS: 9,4%; PATHI: 8,4%	Magee: 96% ⁸⁶
Australia cPRA >97%: 25% ⁵¹	PATHI: año 2019 KAS: año 2016	Stegall: 36-84% ⁷¹
Canadá cPRA >97%: 10% ⁴⁵		Thieke: 89% ⁸⁷ Rogers: 76% ⁸⁸ Fernández: 71,9% ⁶³ Kim: 81% ⁸⁴ Marks: 37% ⁹⁰

Probabilidad de trasplante según:

1. Registros de trasplante renal cruzado: 1) ONT (España), 2) NKR (EE. UU.), 3) NLDSS (Reino Unido), 4) Australiano y 5) Canadiense. Referencia bibliográfica en texto.
2. Lista de espera de pacientes hipersensibilizados de donante fallecido: KAS (*Kidney Allocation System*, EE. UU.) y PATHI (Plan de acceso al trasplante de pacientes hipersensibilizados, España). Referencia bibliográfica en texto.
3. Distintos protocolos de desensibilización. Referencia bibliográfica en texto.

Yabu et al. comunican la evolución clínica de 5 pacientes que presentaban una prueba cruzada positiva con su donante original y que fueron desensibilizados con inmunoglobulinas o con inmunoglobulinas + rituximab. Dos pacientes presentaron rechazo *borderline* y ninguno, rechazo mediado por anticuerpos. La supervivencia del paciente y renal fue del 100% con excelente función renal⁵⁴.

La probabilidad de trasplante, según las opciones elegidas, está reflejada en la tabla 4. Una estrategia del paciente con HLA incompatibles queda reflejada en la figura 1.

Programas según el estado de sensibilización

En Corea, Kim et al. han realizado un estudio que compara los resultados del trasplante renal de donante vivo en 3 grupos, CDC-FC-, CDC-FC+, CDC-FC+/-, este último tras DS con rituximab, PF, IVG, con bortezomib en los casos que no respondían a RTX. En este último grupo de sensibilizados, la probabilidad de trasplante fue del 81% con una probabilidad de rechazo agudo mediado por anticuerpos del 47 frente al 28,2% en CDC-FC+ y el 15,3% en CDC-FC-. La supervivencia renal fue del 85,3% a los 5 años frente al 93,6 y el 95%, sin diferencias en la supervivencia del paciente⁸⁴.

También se han comunicado algunas actitudes terapéuticas con pacientes altamente sensibilizados que presentan una prueba cruzada por CDC negativa, CF positiva y DSA MFI >3.000. Glantz et al. en pacientes con donante fallecido comunicaron que el uso de eculizumab, sin protocolo DS, demostró una incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos del 6-15% (en función del anatomopatólogo central o local), con una supervivencia del paciente y del injerto a 36 meses del 91 y el 83%⁴³.

En París, Amrenouche et al., empleando IVG, PF y RTX, y comparando un grupo de alto riesgo inmunológico DSA >3.000 frente a <3.000 (control) con CDC negativa, en pacientes con donante fallecido, comunican una incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos del 32,6% en DSA >3.000 frente al 10% en el control, siendo la incidencia de rechazo mediado por células T del 11,6 frente al 0%. La supervivencia del injerto censurada para muerte fue del 85% al quinto año en el grupo de alto riesgo y el 95% para el grupo control⁴¹.

Datos de la Clínica Mayo, cuando analizan a pacientes con nivel DSA (MFI >1.000) y CF negativa, el 75% en pacientes con un donante vivo, encuentran una incidencia de rechazo mediada por anticuerpos del 0% y de rechazo celular de 15,1%. La incidencia de rechazo crónico mediado por anticuerpos fue del

17%. La supervivencia del paciente fue del 96,3% y la del injerto, muerte censurada del 86% tras un seguimiento medio de 4 años. Se consideró como causa de pérdida de injerto el rechazo crónico mediado por anticuerpos en el 37%⁷⁷. A estos pacientes no se les realiza DS, por lo que los autores consideran que determinados pacientes podrían beneficiarse de un trasplante, especialmente si es de un donante vivo, antes que permanecer en lista para encontrar a un donante con una prueba cruzada totalmente negativa (DSA negativo, MFI <1.000).

CONCLUSIONES

Los pacientes con HLA incompatibles tienen restringido el acceso al trasplante por una alta posibilidad de presentar una prueba cruzada positiva y, en consecuencia, de desarrollar rechazo agudo mediado por anticuerpos.

La posibilidad de trasplante está determinada por la condición de presentar un donante vivo o fallecido.

Si no se dispone de donante vivo, las opciones de trasplante pasan por la inclusión en listas locales, con escasa probabilidad de trasplante (<1%), inclusión en programas de asignación a pacientes hipersensibilizados (KAS o PATHI), donde la probabilidad de trasplante depende del cPRA y oscila entre el 10 y el 35% en 4 años (10-12% anual), o inclusión en programas de DS, con posibilidad de poder trasplantarse hasta del 67%, si bien existen pocos centros que realicen este protocolo.

Si se dispone de un donante vivo, las posibilidades de trasplante dependen de si optan por la inclusión en programas de trasplante cruzado, donde las posibilidades en pacientes altamente sensibilizados suelen ser inferiores al 15%, siendo muy escasas

cuando el cPRA es >99%. El tiempo en lista de espera es mayor si, además de un cPRA elevado, el paciente es del grupo sanguíneo O. La posibilidad de trasplante mediante desensibilización es superior al 70% y existe el 14,7-29% de probabilidad de no lograrse.

La elección de uno u otro procedimiento merece individualizarse, sopesando un mayor tiempo en lista de espera y menor posibilidad de trasplante en programas de trasplante cruzado o asignación de pacientes con donante fallecido o cruzado, frente a un menor tiempo de espera, pero mayor incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos empleando DS. En cualquier caso, las opciones no son excluyentes.

Los últimos protocolos de DS han conseguido disminuir la incidencia de rechazo y los programas de asignación de pacientes ven incrementada la posibilidad de trasplante. La combinación de los 2 procedimientos (DS + trasplante cruzado y/o programa de asignación de pacientes tipo PATHI) es una opción atractiva que ya permite aumentar las posibilidades de trasplante con baja incidencia de rechazo. Una opción altamente valorada, cuando la DS con protocolos habituales no consigue su objetivo y los pacientes permanecen mucho tiempo en lista de espera en listas de asignación especiales, es la desensibilización con imlifidasa, siempre que exista un donante (vivo o fallecido).

En el anexo I se exponen distintos esquemas de DS para trasplantes con donante vivo o fallecido.

Conflicto de intereses

Los autores confirman que no presentan conflictos de interés en la elaboración de este manuscrito.

Conceptos clave

1. Asistimos a un considerable incremento de pacientes que presentan dificultades para acceder al trasplante renal, fundamentalmente debido a la presencia de una prueba cruzada positiva frente a su donante, ser ABO incompatible o presentar un título de anticuerpos elevado que impide una prueba cruzada negativa.
2. Se han definido distintos protocolos para afrontar este problema, que en ningún momento son excluyentes y dependen de la posibilidad de presentar un donante vivo o no.
3. La inclusión en listas locales resulta poco satisfactoria para permitir el acceso al trasplante, por lo que estos pacientes permanecen un tiempo prolongado en lista de espera.
4. Los programas de asignación de pacientes hipersensibilizados (KAS o PATHI) incrementan la posibilidad de trasplante hasta el 30% de pacientes y con excelentes resultados.
5. El grado de trasplante en programas de donación cruzada no alcanza, en la mayor parte, el 15% y depende del título de anticuerpos y del grupo sanguíneo.
6. Asimismo, la desensibilización a los HLA ha demostrado buenos resultados tanto por la probabilidad de trasplante como en supervivencia, si bien es necesaria, en la mayoría de los casos, la presencia de un donante vivo. La ventaja sobre otros procesos es que el tiempo de espera es corto, aunque existe un incremento en la incidencia de rechazo agudo mediado por anticuerpos.

7. A pesar de que los programas de desensibilización y los de asignación a pacientes hipersensibilizados permiten el acceso a un importante número de pacientes, todavía resultan ineficaces en otros, por lo que es necesaria la puesta en marcha de nuevos protocolos que puedan garantizar el trasplante de los pacientes hipersensibilizados, como puede ser la combinación de desensibilización dentro de un programa de donación cruzada o dentro de un programa específico de pacientes hipersensibilizados (PATHI).
8. En los últimos años se han publicado nuevos fármacos que permiten la transformación de una prueba cruzada positiva en negativa en pocas horas o que permiten la posibilidad de trasplante de donante fallecido con cPRA del 100% en pocos meses con buenos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis awaiting transplantation and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341:1725-30.
2. ONT. <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACIÓN%20Y%20TRASPLANTE%20ESPAÑA%202019.pdf>. [Online].
3. Registro Español de Enfermos Renales. Informe anual de diálisis y trasplante 2017. <http://www.registrorenal.es>.
4. ONT. http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/PROTOCOLO%20PATHI_actualización2019.pdf. [Online].
5. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Wilk AR, Castro S, et al. OPTN/SRTR2017AnnualDataReport: Kidney. *Am J Transplant*. 2019;19 Suppl 2:19-123.
6. Jeong JC, Jambaldorj E, Kwon HY, Kim MG, Im HJ, Jeon HJ, et al. Desensitization using Bortezomib and high dose immunoglobulin increased rate of deceased donor kidney transplantation. *Medicine*. 2016; 95:e2635.
7. Manook M, Koeser L, Ahmed Z, Robb M, Johnson R, Shaw O, et al. Post-listing survival for highly sensitised patients on the UK kidney transplant waiting list: a matched cohort analysis. *Lancet*. 2017;389:727-34.
8. Tambur AR, Campbell P, Claas FH, Feng S, Gebel HM, Jackson AM, et al. Sensitization in Transplantation: Assessment of Risk (STAR) 2017 Working Group Meeting Report. *Am J Transplant*. 2018;18:1604-14.
9. Patel R, Terasaki PI. Significance of The positive crossmatch test in kidney transplantation. *N Engl J Med*. 1969;280:735-9.
10. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:1398-406.
11. Bray RA, Nolen JDL, Larsen C, Pearson T, Newell KA, Kokko K, et al. Transplanting the Highly Sensitized Patient: The Emory Algorithm. *Am J Transplant*. 2006;6:2307-15.
12. Sethi S, Najjar R, Peng A, Mirocha J, Vo A, Bunnapradist S, et al. Allocation of the highest quality kidneys transplant outcomes under the new kidney allocation system. *Am J Kidney Dis*. 2019;73:605-14.
13. Cecka JM. Calculated PRA (cPRA): The New Measure of Sensitization for Transplant Candidates. *Am J Transplant*. 2010;10:26-9.
14. Douglas SK, Vranic GM. Approach to the Highly Sensitized Kidney Transplant Candidate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11:684-93.
15. Zhang R. Donor-Specific Antibodies in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:182-92.
16. Viglietti D, Loupy A, Vernerey D, Bentelejewski C, Gosset C, Aubert O, et al. Value of Donor-Specific Anti-HLA Antibody Monitoring and Characterization for Risk Stratification of Kidney Allograft Loss. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:702-15.
17. Holscher CM, Jackson KR, Segev DL. Transplanting the untransplantable. *Am J Kidney Dis*. 2020;75:114-23.
18. Colvin RB. Antibody-Mediated Renal Allograft Rejection: Diagnosis and Pathogenesis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1045-56.
19. Cotorruelo JG, Canga E, Aranzabal J. Problemática del trasplante renal en el paciente hiperinmunizado. *Nefrología*. 1995;15:224-7.
20. Heidt S, Haasnoot GW, van Rood JJ, Witvliet MD, Claas FHH. Kidney allocation based on proved acceptable antigens results in superior graft survival in highly sensitized patients. *Kidney Int*. 2018;93:491-500.
21. Magrigo R, Malheiro J, Tafulo S, Pedroso S, et al. Implications for patients waiting for a kidney transplant of using the calculated panel reactive antibody (cPRA). *Port J Nephrol Hypert*. 2016; 30:185-93.
22. Soyöð M, Kılıçaslan-Ayna T, Özkızılk-Koçyığıt A, Güleç D, Pirim I. Single antigen flow beads for identification of human leukocyte antigen antibody specificities in hypersensitized patients with chronic renal failure. *Cent Eur J Immunol*. 2016;41:93-100.
23. Shen SW, Chang CK, Gao YS, Hsu PJ, Cheng SC, Liu FY, et al. Establishment of calculated panel reactive antibody and its potential benefits in improving the kidney allocation strategy in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2017;116:956-63.
24. Lopes D, Barra T, Malheiro J, Tafulo S, Martins L, Almeida M, et al. Effect of Different Sensitization Events on HLA Alloimmunization in Kidney Transplantation Candidates. *Transplant Proc*. 2015;47:894-7.
25. Redfield RR, Scalea JR, Zens TJ, Mandelbrot DA, Levenson G, Kaufman DB, et al. The mode of sensitization and its influence on allograft outcomes in highly sensitized kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1746-53.
26. Davis S, Gralla J, Klem P, Tong S, Wedermeyer G, Freed B, et al. Lower Tacrolimus Exposure and Time in Therapeutic Range Increase

- the Risk of De Novo Donor-Specific Antibodies in the First Year of Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2018;18:907-14.
27. Sharma A, Cherukuri A, Mehta RB, Sood P, Hariharan S. High Calcineurin Inhibitor Intrapatient Variability Is Associated With Renal Allograft Inflammation, Chronicity, and Graft Loss. *Transplant Direct*. 2019;5:e424.
28. Rodrigo E, San Segundo D, Fernandez-Fresnedo G, Lopez-Hoyos M, Benito A, Ruiz JC, et al. Within-Patient Variability in Tacrolimus Blood Levels Predicts Kidney Graft Loss and Donor-Specific Antibody Development. *Transplantation*. 2016;100:2479-85.
29. Sellarés J, de Freitas DG, Mengel M, Reeve J, Einecke G, Sis B, et al. Understanding the Causes of Kidney Transplant Failure: The Dominant Role of Antibody-Mediated Rejection and Nonadherence. *Am J Transplant*. 2012;12:388-99.
30. Fujiyama N, Satoh S, Saito M, Numakura K, Inoue T, Yamamoto R, et al. Association of immunosuppressive agents and cytomegalovirus infection with de novo donor-specific antibody development within 1 year after renal transplantation. *Int Immunopharmacol*. 2019;76:105881.
31. Ghyselen L, Naesens N. Indications, risks and impact of failed allograft nephrectomy. *Transplant Rev*. 2019;33:48-54.
32. OPTN. Annual report. https://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2018_ADR_Preview.aspx. [Online]
33. Fernandez C, Alonso A, Calvo M, Beato L, et al. PRA (Panel reactive antibodies) pretrasplante: valor pronóstico en trasplante renal. *Nefrología*. 2013;33(Sup 2):156.
34. Formica Jr RN, Kulkarni S. Being Thoughtful about Desensitization. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12:1878-80.
35. Jackson KR, Covarrubias K, Holscher CM, Luo C, Chen J, Massie AB, et al. The national landscape of deceased donor kidney transplantation for the highly sensitized: Transplant rates, waitlist mortality, and posttransplant survival under KAS. *Am J Transplant*. 2019;19:1129-38.
36. Jackson KR, Chen J, Kraus E, Desai N, Segev DL, Alachkar N. Outcomes of cPRA 100% deceased donor kidney transplant recipients under the new Kidney Allocation System: A single-center cohort study. *Am J Transplant*. 2020;20:2890-8.
37. Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, Shina A, Kahwaji J, Peng A, et al. Efficacy, Outcomes, and Cost-Effectiveness of Desensitization Using IVIG and Rituximab. *Transplantation*. 2013;95:852-8.
38. Vo A, Huang E, Hass M, Williamson S, et al. Outcomes of HLAi Transplant in CPRA 98-100 after Desensitization: Single Center Experience (ID 1681). 2020.
39. Vo A, Ammermam N, Huang E, Toyoda M, et al. Evaluation of the Safety and Tolerability of Clazakizumab® as a Desensitization Agent in Highly-HLA Sensitized ESRD Patients (NCT03380962): 12m Follow-Up (ID 1684). 2020.
40. Schwaiger E, Eskandary F, Kozakowski N, Bond G, Kikić Ž, Yoo D, et al. Deceased donor kidney transplantation across donor-specific antibody barriers: predictors of antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:1342-51.
41. Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, Rabant M, Van Huyen JPD, Martinez F, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with high levels of preformed DSA: The Necker high-risk transplant program. *Transplantation*. 2017;101: 2440-8.
42. Winstedt L, Laxmyr L, Olsson H, Runström A, et al. IMLIFIDASE for desensitization in sensitized kidney transplant patients: Pooled analysis of Phase 2 trials. *Transplant Int*. 2019;32(S2):62.
43. Glotz D, Russ G, Rostaing L, Legendre C, Tufveson G, Chadban S, et al. Safety and efficacy of eculizumab for the prevention of antibody-mediated rejection after deceased-donor kidney transplantation in patients with preformed donor-specific antibodies. *Am J Transplant*. 2019;19:2865-75.
44. Montgomery RA, Zachary AA, Ratner LE, Segev D, Hiller JM, Houpp J, et al. Clinical Results from Transplanting Incompatible Live Kidney Donor/Recipient Pairs Using Kidney Paired Donation. *JAMA*. 2005;294:1655-63.
45. Cole EG, Nickerson P, Campbell P, Yetzer K, Lahaie N, Zaltzman J, et al. The Canadian kidney paired donation program; A national program to increase living donor transplantation. *Transplantation*. 2015;99:985-90.
46. Flechner SM, Thomas AG, Ronin M, Veale JL, Leiser DB, Kapur S, et al. The First 9 years of Kidney Paired Donation Through the National Kidney Registry: Characteristics of Donors and Recipients Compared to National Live Donor Transplant Registries. *Am J Transplant*. 2018;18:2730-8.
47. Stepkowski SM, Mierzejewska B, Fumo D, Bekbolsynov D, Khuder S, Baum CE, et al. The 6-year clinical outcomes for patients registered in a multiregional United States Kidney Paired Donation program - a retrospective study. *Transplant Int*. 2019;32:839-53.
48. Valentin MO, Ruiz JC, Vega R, Martin C, Matesanz R, working group PATHI. Implementation of a national priority allocation system for hypersensitized patients in Spain based in virtual cross-match. Initial results. *Transplant Proc*. 2016;48:2871-5.
49. BTS. www.bts.org.uk. [Online].; 2015.
50. NHS. Blood and Transplant. Annual Report on Living Donor Kidney Transplantation: Report for 2019/2020. [Online].; 2020.
51. Cantwell L, Woodroffe C, Holdsworth R, Ferrari P. Four years of experience with the Australian kidney paired donation programme. *Nephrology*. 2015;20:124-31.
52. Malik S, Cole E. State of the Art Practices and Policies in Kidney Paired Donation. *Curr Transpl Rep*. 2014;1:10-7.
53. Pham TA, Lee JI, Melcher ML. Kidney paired exchange and desensitization: Strategies to transplant the difficult to match kidney patients with living donors. *Transplant Rev*. 2017;31:29-34.
54. Yabu JM, Pando MJ, Busque S, Mecher ML. Desensitization combined with paired exchange leads to successful transplantation in high sensitized kidney transplant recipients: strategy and report of five cases. *Transplant Proc*. 2013;45:82-7.
55. Blumberg J, Gritsch HA, Reed EL, Cecka JM, Lipshutz GS, Danovitch GM, et al. Kidney paired donation in the presence of donor-specific antibodies. *Kidney Int*. 2013;84:1009-16.
56. Ferrari P, Weimar W, Johnson RJ, Lim WH, Tinckam KJ. Kidney paired donation: principles, protocols and programs. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:1266-85.
57. Biró P, van der Klundert J, Manlove D, Pettersson W, et al. Modeling and optimisation in European Kidney Exchange Programmes. *Eur J Oper Res*. 2010; In press.
58. Luncan L. Five years of single center experience with paired kidney exchange transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39:1371-5.
59. Segev D, Gentry S, Warren D, Reeb B, Montgomery R. Kidney Paired Donation and Optimizing the Use of Live Donor Organs. *JAMA*. 2005;293:1883-90.
60. Abu Jawdeh BG, Cuffy MC, Alloway RR, Shields AR, Woodle ES. Desensitization in kidney transplantation: review and future perspectives. *Clin Transplant*. 2014;28:494-507.

61. Gemberg H, Hansson A, Wernersson A, Wennberg L, Tyden G. Pharmacodynamics of Rituximab in Kidney Transplantation. *Transplantation*. 2007;84:S33-S36.
62. Moreno Gonzales MA, Gandhi MJ, Schinstock CA, Moore NA, Smith BH, Braaten NY, et al. 32 Doses of Bortezomib for Desensitization Is Not Well Tolerated and Is Associated With Only Modest Reductions in Anti-HLA Antibody. *Transplantation*. 2017;101:1122-7.
63. Fernandez C, Calvo M, Leite N, Lopez A, et al. Trasplante renal procedente de donante vivo HLA incompatible: Eficacia y pronóstico en 32 pacientes tras desensibilización. *Nefrología*. 2017;37:638-45.
64. ISN. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int*. 2012;2(Suppl 1).
65. Sharif A, Alachkar N, Kraus E. Incompatible kidney transplantation: a brief overview of the past, present and future. *Q J Med*. 2012;105:1141-50.
66. Schwenger V, Morath C. Immunoabsorption in nephrology and kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:2407-13.
67. Morath C, Zeler M, Döhler B, Opelz G, Süsal C. ABO-incompatible Kidney. *Front Immunol*. 2017;8:234.
68. Gelfand EW. Intravenous Immune Globulin in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *N Engl J Med*. 2012;367:2015-25.
69. Shehata N, Palda VA, Meyer RM, Blydt-Hansen TD, Campbell P, Cardella C, et al. The use of immunoglobulin therapy for patients undergoing solid organ transplantation: An evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev*. 2010;24(1 Supl 1):S7-S27.
70. Bourassa-Blanchette S, Knoll GA, Hutton B, Fergusson N, Bennett A, Tay J, et al. Clinical outcomes of polyvalent immunoglobulin use in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2019;33:e13560.
71. Stegall MD, Gloor J, Winters JL, Moore SB, DeGoeij S. A Comparison of Plasmapheresis Versus High-Dose IVIG Desensitization in Renal Allograft Recipients with High Levels of Donor Specific Alloantibody. *Am J Transplant*. 2006;6:346-51.
72. Jordan SC, Toyoda M, Kahwaji J, Vo AA. Clinical Aspects of Intravenous Immunoglobulin Use in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2011;11:196-202.
73. Hariharan SI, Jackson AM, Zachary AA, Montgomery R. Transplanting the highly sensitized patients: trials and tribulations. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013;22:681-8.
74. Montgomery R, Zachary A, Racusen L, Leffell M, King KE, Burdick J, et al. Plasmapheresis and intravenous immune globulin provides effective rescue therapy for refractory humoral rejection and allows kidneys to be successfully transplanted into cross-match positive recipients. *Transplantation*. 2000;70:887-95.
75. Sheti S, Choi J, Toyoda M, Vo A, Peng A, Jordan S. Desensitization: Overcoming the Immunologic Barriers to Transplantation. *J Immunol Res*. 2017;2017:ID 6804678.
76. Cytotect® CP Biotest. Human CMV hyperimmunoglobulin for intravenous use. Product Monograph; 2013.
77. Schinstock C, Gandhi M, Cheungpasitporn W, Mittema D, Prieto M, Dean P, et al. Kidney Transplant with Low Levels of DSA or Low Positive BFlow Crossmatch: An Underappreciated Option for Highly Sensitized Transplant Candidates. *Transplantation*. 2017;101:2429-39.
78. Ariceta G. Optimal duration of treatment with eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS)—a question to be addressed in a scientific way. *Pediatr Nephrol*. 2019;34:943-9.
79. Han DJ. Complication from Desensitization. In: Han DJ. (ed.) *Kidney Transplantation in Sensitized Patients*. Springer, Singapore. 2019.
80. Hansa Pharmaceutical. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/idefixir-epar-product-information_en.pdf. [Online].
81. Orandi BJ, Luo X, Massie AB, GaronzikWang JM, Lonze BE, Ahmed R, et al. Survival Benefit with Kidney Transplants from HLA-Incompatible Live Donors. *N Engl J Med*. 2016;340:940-50.
82. Clayton PA, Coates PT. Are sensitized patients better off with a desensitization transplant or waiting on dialysis? *Kidney Int*. 2017;91:1266-8.
83. Sapir-Pichhadze R, Tinckam KJ, Laupacis A, Logan A, Beyene J, Kim SJ. Immune Sensitization and Mortality in Wait-Listed Kidney Transplant Candidates. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27:570-8.
84. Kim DG, Lee J, Park Y, Kim MS, Jeong HJ, Kim SI, et al. Transplant outcomes in positive complement-dependent cytotoxicity versus flow cytometry-crossmatch kidney transplant recipients after successful desensitization: a retrospective study. *BMC Nephrology*. 2019;20:456.
85. Glotz D, Antoine C, Julia P, Suberbielle-Boisseld C, Boudjeltia S, Fraoui R, et al. Desensitization and Subsequent Kidney Transplantation of Patients Using Intravenous Immunoglobulins (IVIg). *J Am Soc Nephrol*. 2002;2:758-60.
86. Magee C, Felgueiras J, Tinckam K, Malek S, Mah H, Tullius S. Renal Transplantation in Patients With Positive Lymphocytotoxicity Crossmatches: One Center's Experience. *Transplantation*. 2008;86:92-103.
87. Thielke JJ, West-Thielke PM, Herren HL, Bareato U, Ommert T, Vidanovic V, et al. Living Donor Kidney Transplantation Across Positive Crossmatch: The University of Illinois at Chicago Experience. *Transplantation*. 2009;87:268-73.
88. Rogers NM, Eng HS, YU R, Kireta S, Tsiopelas E, Bennett GD, et al. Desensitization for renal transplantation: depletion of donor-specific anti-HLA antibodies, preservation of memory antibodies, and clinical risks. *Transplant Int*. 2011;24:21-9.
89. Alachkar N, Lonze BE, Zachary AA, Holechek MJ, Schillinger K, Cameron AM, et al. Infusion of High-Dose Intravenous Immunoglobulin Fails to Lower the Strength of Human Leukocyte Antigen Antibodies in Highly Sensitized Patients. *Transplantation*. 2012;94:165-71.
90. Marks WH, Momode M, Montgomery RA, Stegall MD, Ratner LE, Cornell LD, et al. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am J Transplant*. 2019;19:2876-88.
91. Kute VB, Vanikar AV, Trivedi HL, Shah PR, Gopani KR, Patel HV, et al. Desensitization Protocol for Highly Sensitized Renal Transplant Patients: A Single-center Experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22:662-9.
92. Woodle ES, Shields AR, Ejaz NS, Sadaka B, Giritia A, Walsh RC, et al. Prospective Iterative Trial of Proteasome Inhibitor-Based Desensitization. *Am J Transplant*. 2015;15:101-18.
93. Marfo K, Lu A, Ling M, Akalin E. Desensitization Protocols and Their Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:932-6.

94. Morath C, Beimler J, Opelitz G, Scherer S, Schmidt J, Macher-Goeppinger S, et al. Living donor kidney transplantation in crossmatch-positive. *Transpl Int*. 2012;25:506-17.
95. Higgins R, Lowe D, Hathaway M, Williams C, Lam FT, Kashi H, et al. Human Leukocyte Antigen Antibody-Incompatible Renal Transplantation: Excellent Medium-Term Outcomes With Negative Cytotoxic Crossmatch. *Transplantation*. 2011;92:900-6.
96. Opelitz G, Daniel V, Naujokat C, Fickenscher H, Döhler B. Effect of cytomegalovirus prophylaxis with immunoglobulin or with antiviral drugs on post-transplant non-Hodgkin lymphoma: a multi-centre retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8:212-8.
97. Jordan S, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation. *N Engl J Med*. 2017;377:442-53.
98. Kahwaji J, Sinha A, Toyoda M, Ge S, Reinsmoen N, Cao K, et al. Infectious Complications in Kidney-Transplant. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2894.
99. Toyoda M, Shin BK, Ge S, Mirocha J, Thomas D, Chu M, et al. Impact of Desensitization on Antiviral Immunity in HLA-Sensitized Kidney Transplant Recipients. *J Immunol Res*. 2017;2017:5672523.
100. De Suosa-Amorin E, Revuelta I, Blasco M, Diekmann F, Cid J, Lozano M, et al. Desensitization before living kidney transplantation in highly HLA sensitized patient: A Single center study. *Transplant Proc*. 2015;47:2332-5.
101. Niederhaus SV, Muth B, Loretzen DF, Wai P, Pirsch JD, Samaniego-Picota M, et al. Luminesx-Based Desensitization Protocols: The University of Wisconsin Initial Experience. *Transplantation*. 2011;92:1-17.
102. Okada D, Okumi M, Kakuta Y, Unagami K, Iizuka J, Takagi T, et al. Outcome of the risk-stratified desensitization protocol in donor-specific antibody-positive living kidney transplant recipients: a retrospective study. *Transplant Int*. 2018;31:1008-17.
103. Axelrod D, Lentine KL, Schnitzler MA, Luo X, Xiao H, Orandi BJ, et al. The Incremental Cost of Incompatible Living Donor Kidney Transplantation: A National Cohort Analysis. *Am J Transplant*. 2017;17:2123-30.
104. Kuppachi S, Axelrod DA. Desensitization strategies: is it worth it? *Transplant Int*. 2020;33:251-9.
105. Intron Health. Hansa Biopharm. A Rare Gem. 2020. https://www.proinvestor.com/uploads/boards/85767_Intro_Health_Research_Initiation___A_Rare_Gem_1.pdf. [Online].

Anexo I. Protocolos de desensibilización para donante vivo y donante fallecido aplicados en los estudios citados

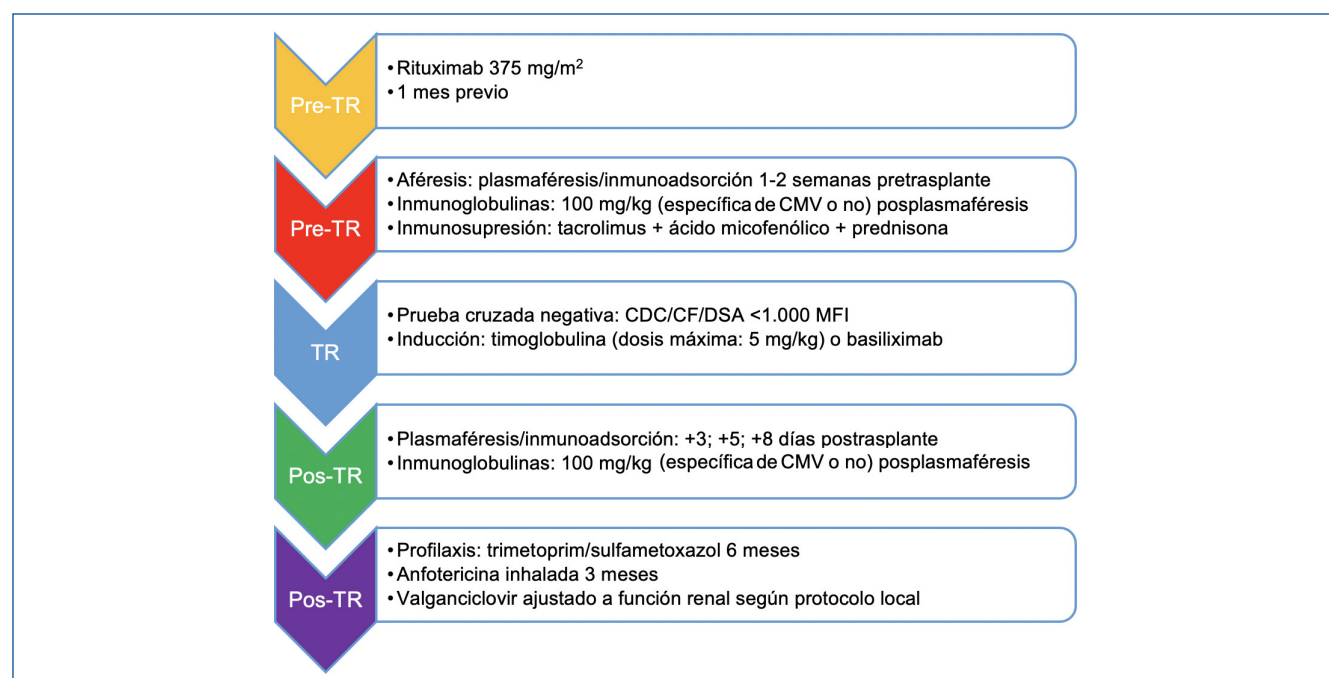


Figura 1. Protocolo de desensibilización para donante vivo.

Fernández C, Calvo M, Leite N, López A, et al. Trasplante renal procedente de donante vivo HLA incompatible: eficacia y pronóstico en 32 pacientes tras desensibilización. *Nefrología*. 2017;37:638-45.

CDC: toxicidad mediada por complemento; CF: citometría de flujo; CMV: citomegalovirus; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media.

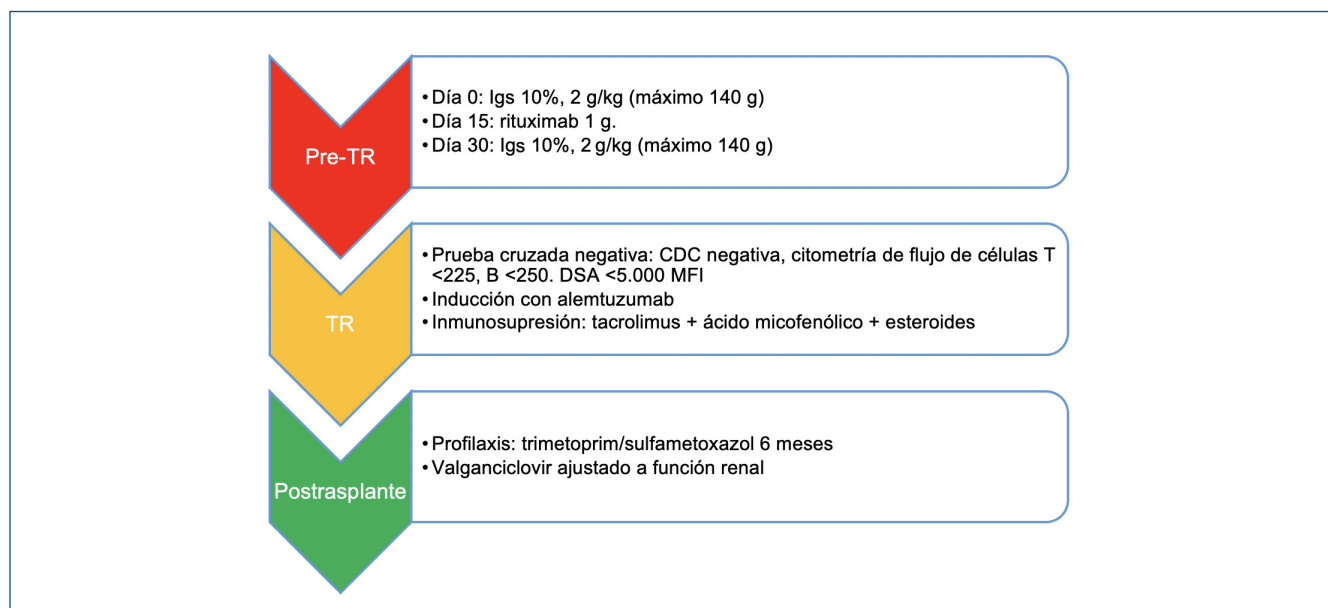


Figura 2. Protocolo de desensibilización para donante fallecido con inmunoglobulinas (Igs) + rituximab.

Vo AA, Petrozzino J, Yeung K, Shina A, Kahwaji J, Peng A, et al. Efficacy, Outcomes, and Cost-Effectiveness of Desensitization Using IVIG and Rituximab. *Transplantation*. 2013;95:852-8.

CDC: toxicidad mediada por complemento; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media.

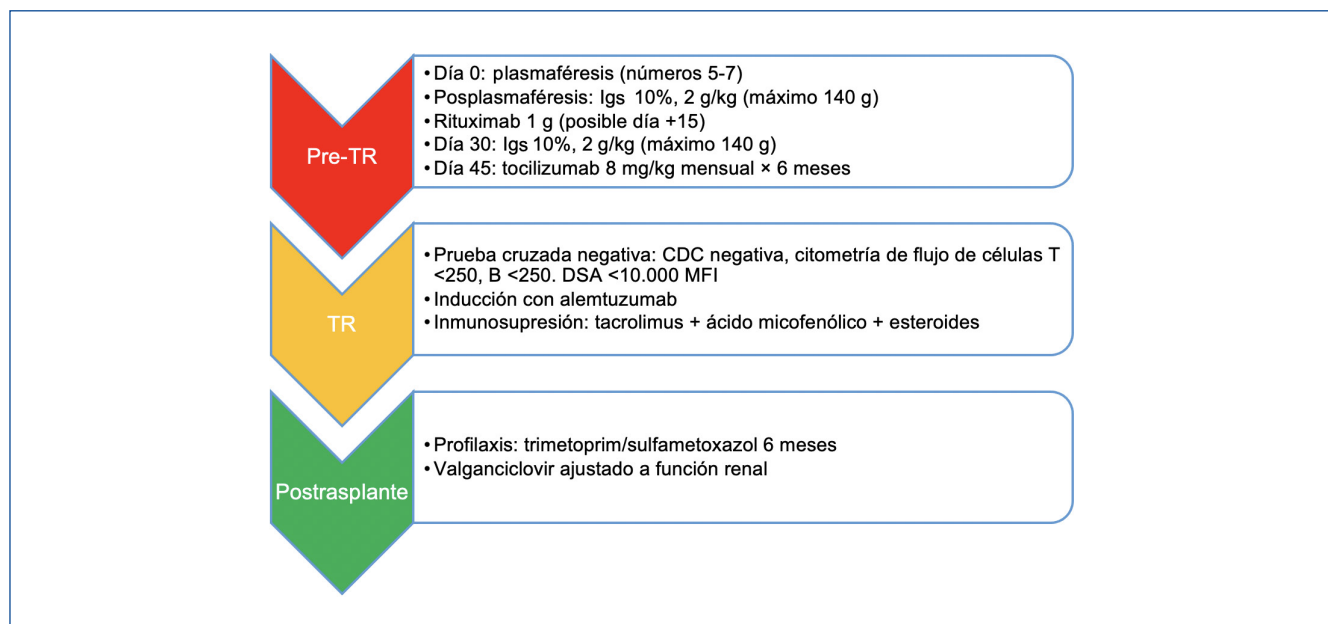


Figura 3. Protocolo de desensibilización para donante fallecido con inmunoglobulinas (Igs), rituximab, plasmaféresis y tocilizumab.

Vo A, Huang E, Hass M, Williamson S, et al. Outcomes of HLAi Transplant in CPRA 98-100 after Desensitization: Single Center Experience (ID 1681). 2020.

CDC: toxicidad mediada por complemento; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media.

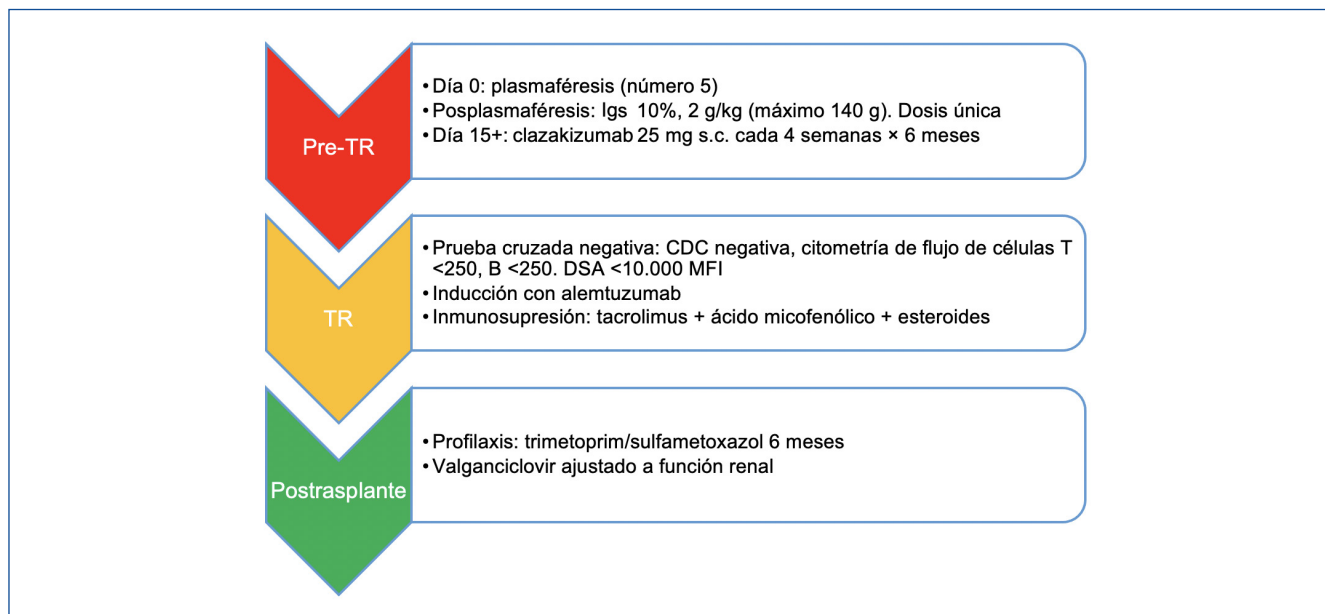


Figura 4. Protocolo de desensibilización para donante fallecido con plasmaféresis, inmunoglobulinas (Igs) y clazakizumab.

Vo A, Ammermam N, Huang E, Toyoda M, et al. *Evaluation of the Safety and Tolerability of Clazakizumab® as a Desensitization Agent in Highly-HLA Sensitized ESRD Patients (NCT03380962): 12m Follow-Up (ID 1684).* 2020.

CDC: toxicidad mediada por complemento; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media; s.c.: por vía subcutánea.

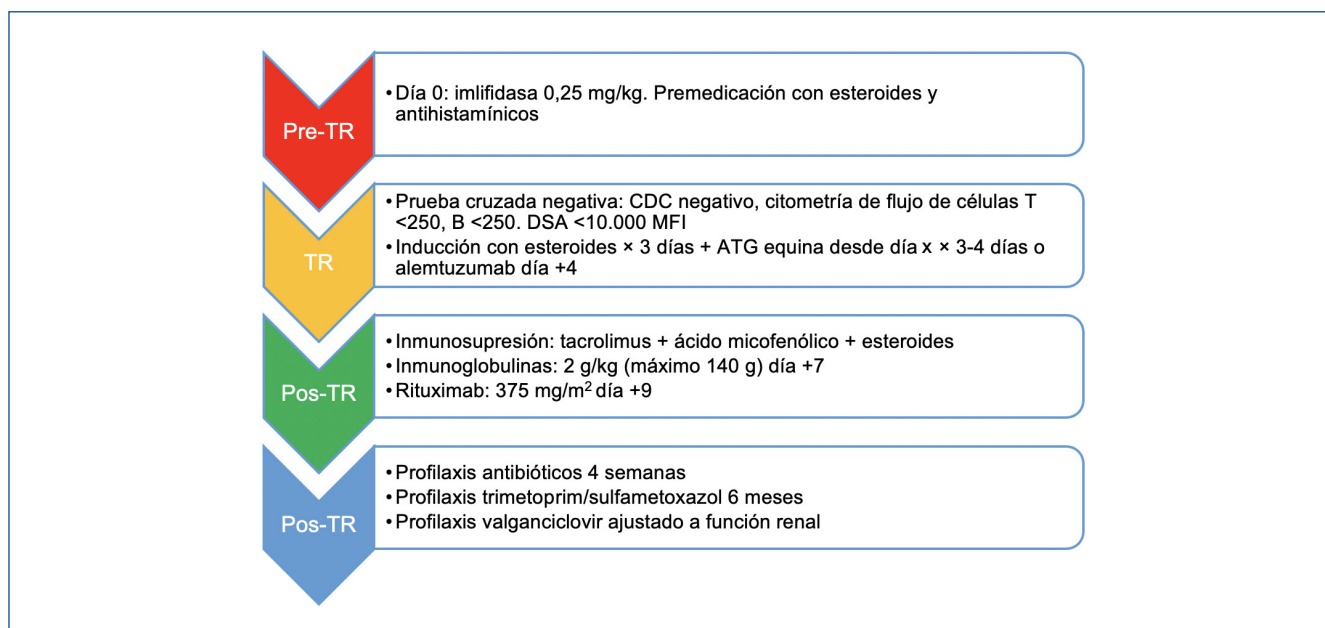


Figura 5. Protocolo de desensibilización para donante vivo o fallecido con imlifidasa.

Jordan S, Lorant T, Choi J, Kjellman C, Winstedt L, Bengtsson M, et al. *IgG Endopeptidase in Highly Sensitized Patients Undergoing Transplantation.* *N Engl J Med.* 2017;377:442-53.

ATG: globulina antitimocítica; CDC: toxicidad mediada por complemento; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media.

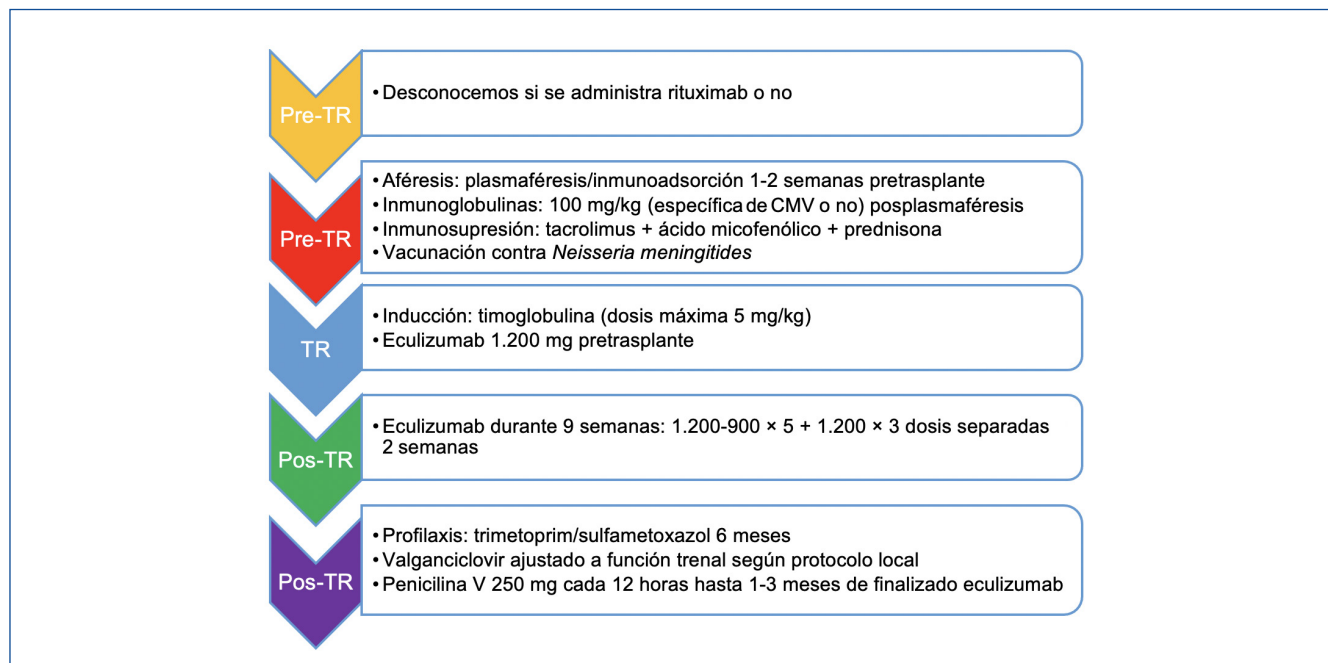


Figura 6. Protocolo de desensibilización con plasmaféresis, inmunoglobulinas y eculizumab.

Marks WH, Momode M, Montgomery RA, Stegall MD, Ratner LE, Cornell LD. Safety and efficacy of eculizumab in the prevention of antibody-mediated rejection in living-donor kidney transplant recipients requiring desensitization therapy: A randomized trial. *Am J Transplant.* 2019;19:2876-88.

CDC: toxicidad mediada por complemento; CF: citometría de flujo; CMV: citomegalovirus; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media.

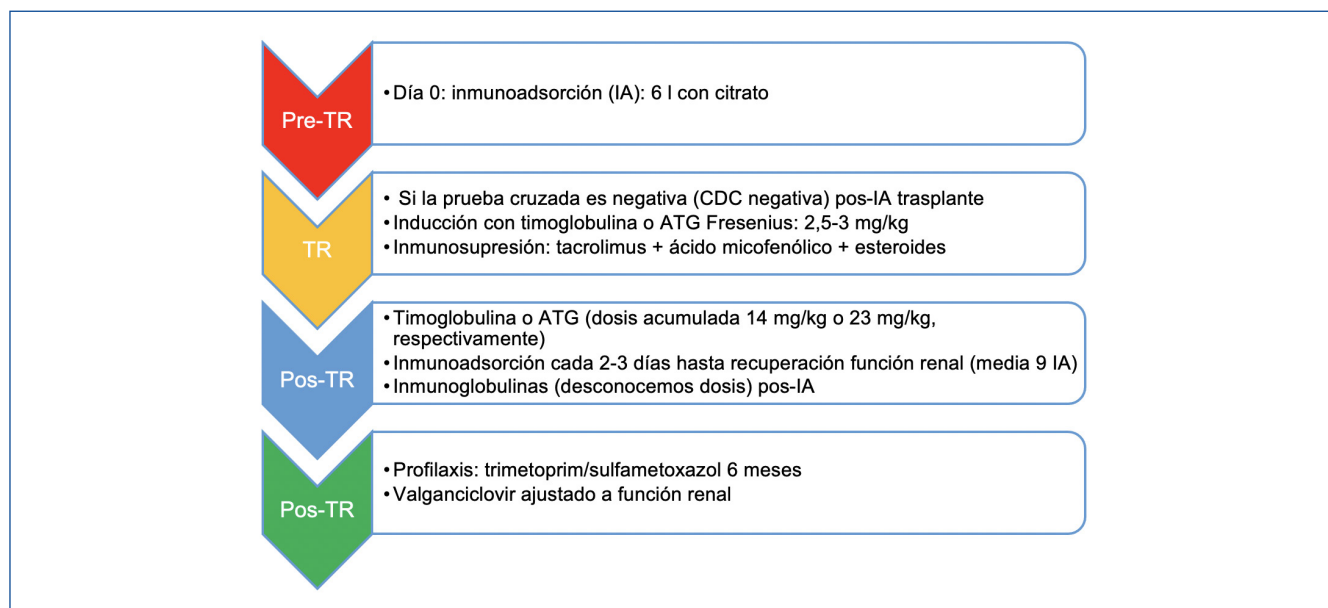


Figura 7. Protocolo de desensibilización para donante fallecido inmediatamente antes del trasplante (Viena).

Schwaiger E, Eskandary F, Kozakowski N, Bond G, Kikić Ž, Yoo D. Deceased donor kidney transplantation across donor-specific antibody barriers: predictors of antibody-mediated rejection. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:1342-51.

ATG: globulina antitimocítica; CDC: toxicidad mediada por complemento.

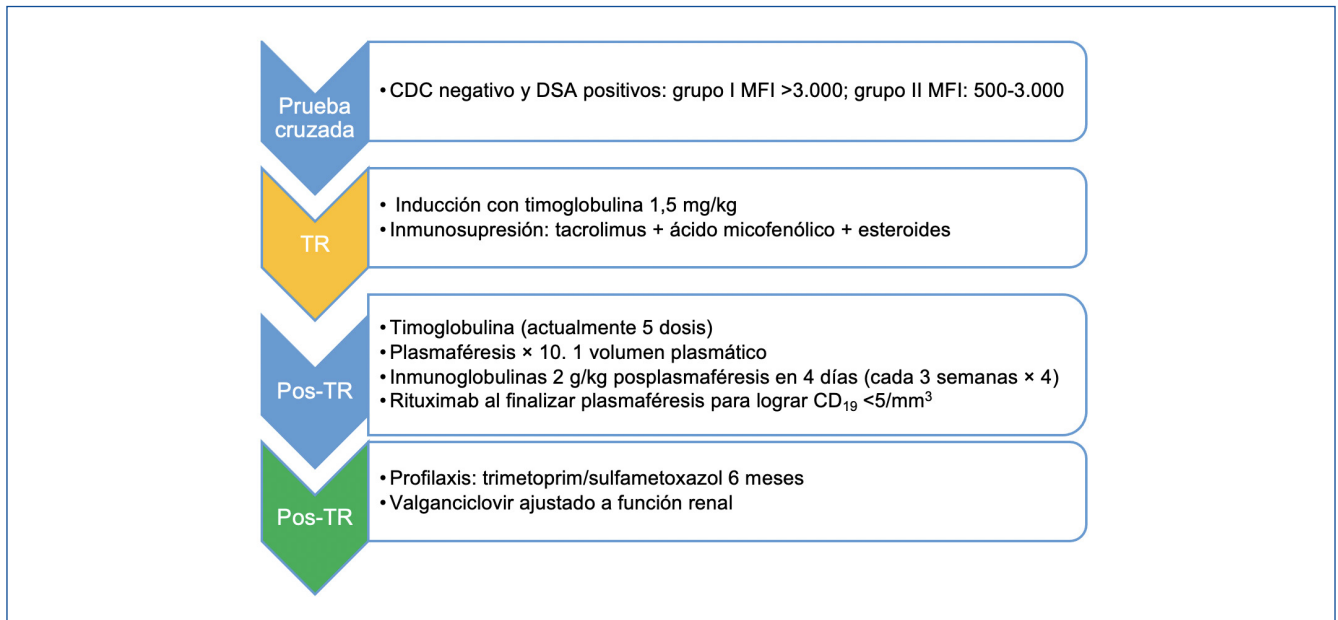


Figura 8. Protocolo de desensibilización postrasplante para donante fallecido (Necker).

Amrouche L, Aubert O, Suberbielle C, Rabant M, Van Huyen JPD, Martinez F, et al. Long-term outcome of kidney transplantation in patients with high levels of preformed DSA: The Necker high-risk transplant program. *Transplantation*. 2017;101:2440-8.

CDC: toxicidad mediada por complemento; DSA: anticuerpos específicos del donante; MFI: intensidad de fluorescencia media.

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. 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.
3. Comentario de estos artículos por parte de los revisores, valorando su importancia clínica y rigor metodológico para sustentar los resultados y conclusiones.

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

¿Cuáles son los efectos de la canagliflozina sobre la anemia en pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad renal crónica?

Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, Bakris G, Edwards R, Levin A, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:903-14.

Análisis crítico: Diana Rodríguez-Espinosa¹, José Jesús Broseta¹, Lida Rodas¹, Aleix Cases¹⁻³

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

²Universitat de Barcelona. Barcelona

³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona

NefroPlus 2021;13(1):31-35

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Análisis *post hoc* del Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE), un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado entre marzo de 2014 y mayo de 2017 con una mediana de seguimiento de 2,6 años. Registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02065791).

■ Asignación

 Aleatorización por bloques permutados en 2 grupos, estratificados por filtrado glomerular estimado (FGe) en la selección (30-<45, 45-<60 y 60-<90 ml/min/1,73 m²) con una ratio 1:1, para recibir canagliflozina, 100 mg/día, o placebo.

■ Enmascaramiento

 Estudio doble ciego.

■ Ámbito

 Pacientes de 690 centros de 34 países.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

 Los criterios principales de inclusión fueron:

- Edad de, al menos, 30 años.
- Diagnóstico de diabetes de tipo 2 con una hemoglobina glucosilada entre el 6,5 y el 12%.
- Enfermedad renal crónica con un filtrado glomerular estimado por el Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) entre 30 y 90 ml/min/1,73 m² y un cociente albúmina/creatinina entre 300 y 5.000 mg/g. Se planificó una inclusión del 60% de los pacientes aproximadamente con un FGe entre 30 y 60 ml/min/1,73 m².

- Estar recibiendo la dosis máxima tolerada de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) al menos las 4 semanas anteriores.

■ Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con cualquier combinación de fármacos.
- Diabetes de tipo 1.
- Enfermedad renal no diabética.
- Antecedentes de diálisis o trasplante renal previo.

Se incluyeron 4.401 pacientes, 2.202 pacientes se aleatorizaron al grupo de tratamiento y 2.199, al grupo placebo.

■ Intervenciones

El grupo de tratamiento recibió canagliflozina a dosis de 100 mg/día y al grupo control se le administró placebo de idéntica formulación. El estudio era ciego para el paciente y el personal sanitario implicado. El tratamiento debía continuarse hasta la finalización del estudio o desarrollo de un evento. El análisis fue por intención de tratar.

■ Variables de resultado

En el estudio CREDENCE, la variable de resultado principal fue el evento compuesto de enfermedad renal crónica terminal, doblar la concentración de creatinina sérica y muerte renal o cardiovascular.

■ Las variables secundarias fueron:

- Evento compuesto de muerte cardiovascular o ingreso por insuficiencia cardíaca.
- Evento compuesto de muerte cardiovascular, evento cardiovascular no mortal e ingreso por insuficiencia cardíaca o angina inestable.

- Evento compuesto renal de enfermedad renal crónica terminal, doblar la concentración de creatinina sérica y muerte renal.
- Muerte cardiovascular.
- Mortalidad por cualquier causa.

En este análisis *post hoc* se analizó el evento compuesto de anemia comunicada por el investigador o el inicio de tratamiento de esta (incluyendo el desarrollo del evento anemia solamente o inicio de ferroterapia, agentes estimuladores de la eritropoyesis o transfusiones sanguíneas).

Las variables secundarias fueron:

- Desarrollo de anemia *de novo*, definida por concentraciones de hemoglobina inferiores a 130 g/l en hombres o 120 g/l en mujeres.
- Inicio de ferroterapia.
- Inicio de tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis.
- Transfusión de concentrado de hematíes.

Además, se evaluó el incremento medio de hemoglobina, hematocrito y recuento de hematíes.

Ninguno de los eventos del análisis *post hoc* había sido preespecificado en el estudio original.

■ Tamaño muestral



En el diseño del CREDENCE, se realizó un cálculo del tamaño muestral necesario para alcanzar un poder es-

tadístico del 90% en la detección de una reducción del riesgo relativo del 20% de la variable principal de resultado en 844 pacientes, con una significación estadística de 2 colas inferior a 0,05. Se asumió una tasa de interrupción del tratamiento del 6%, una tasa de eventos en el brazo control del 6,5%, a partir del estudio ALTITUDE, una tasa de pérdida de seguimiento del 1% y unos tiempos de reclutamiento y de duración total del estudio de 27 y 60 meses, respectivamente. En el análisis *post hoc*, evidentemente, no se pudo hacer un cálculo del poder estadístico *a priori*. Sin embargo, con los 4.401 individuos analizados y 573 eventos recogidos, este es superior al 90% considerando un valor p bilateral de 0,05 para detectar una reducción del 12% o superior en el riesgo relativo del evento anemia.

■ Promoción y conflicto de intereses

Tanto el estudio CREDENCE como este análisis *post hoc* recibieron financiación de Janssen Research and Development, LLC. El financiador participó en el diseño del estudio, recogida, análisis e interpretación de los datos, así como en la redacción del manuscrito. Los autores declararon sus conflictos de interés en ambas publicaciones.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Entre los 4.401 pacientes incluidos en el ensayo CREDENCE, 4.395 tenían una hemoglobina basal y 4.048 al menos 1 durante el seguimiento. Todas las características demográficas y clínicas eran comparables entre los grupos de tratamiento y placebo. La hemoglobina basal media fue $132 \pm 17,7$ g/l. 1.599 pacientes (36%) cumplían el criterio diagnóstico de anemia, que era grave en 117 (3%) de ellos. 233 (5%) estaban en tratamiento con hierro y 33 (<1%), con agentes estimuladores de la eritropoyesis.

El riesgo de episodios de anemia o el inicio del tratamiento de esta fue menor en el grupo de canagliflozina que en el grupo de placebo (41,2 pacientes frente a 63 pacientes por 1.000 pacientes-año; *hazard ratio*, 0,65; IC95%, 0,55-0,77; $p < 0,0001$). Este efecto se observó en todos los subgrupos estudiados, aunque fue más marcado en pacientes que no recibían diuréticos y en fumadores.

La concentración media de hemoglobina (7,1 g/l), hematocrito (2,4%) y el recuento de hematíes ($0,25 \times 10^{12}$) aumentaron después de la aleatorización y permanecieron más altos en los tratados con canagliflozina que en el grupo placebo durante el seguimiento.

El aumento de la hemoglobina (cambio porcentual en la media de mínimos cuadrados, 5,40%), del hematocrito (6,00%) y del recuento de hematíes (5,58%) en el grupo de canagliflozina fueron proporcionalmente superiores a los cambios sobre proteínas totales (1,87%) o la albúmina sérica (2,60%) (tabla 1).

Efectos secundarios

No hubo diferencias importantes en el número de amputaciones, fracturas, cáncer, lesión renal aguda, pancreatitis aguda ni hipotensión. Hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de cetoadicidosis diabética con un cociente de riesgo de 10,8 (1,39-83,65).

Tabla 1. Resultados de eventos de anemia por subgrupos en el estudio CREDENCE

Variable principal	Grupo I: canagliflozina (n = 2.202)	Grupo II: placebo (n = 2.199)
<i>Variable principal</i> Evento compuesto de anemia comunicada por el investigador o el inicio de tratamiento de esta	230 pacientes	343 pacientes
RAR (%) (IC95%)	5,2% (3,2-7,1%)	
RRR (%) (IC95%)	33% (22-43%)	
NNT (IC95%)	20 (15-32)	
<i>Variable secundaria 1</i> Desarrollo de anemia <i>de novo</i> , definida por niveles de hemoglobina <130 g/l en hombres o <120 g/l en mujeres	134 pacientes	224 pacientes
RAR (%) (IC95%)	4,1% (2,5-5,7%)	
RRR (%) (IC95%)	40% (26-52%)	
NNT (IC95%)	25 (18-41)	
<i>Variable secundaria 2</i> Inicio de ferroterapia	136 pacientes	207 pacientes
RAR (%) (IC95%)	3,2% (1,7-4,8%)	
RRR (%) (IC95%)	34% (19-47%)	
NNT (IC95%)	31 (21-61)	
<i>Variable secundaria 3</i> Inicio de tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis	56 pacientes	85 pacientes
RAR (%) (IC95%)	1,3% (0,3-2,4%)	
RRR (%) (IC95%)	34% (8-53%)	
NNT (IC95%)	76 (43-355)	
<i>Variable secundaria 4</i> Transfusión de concentrado de hematíes	54 pacientes	60 pacientes
RAR (%) (IC95%)	0,3% (-0,7-1,2%)	
RRR (%) (IC95%)	10% (-30-38%)	
NNT (IC95%)	363 (-151-83)	

IC95%: intervalo de confianza del 95%; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción del riesgo relativo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con canagliflozina redujo el riesgo de eventos relacionados con la anemia, como la necesidad de agentes estimuladores de la eritropoyesis, y aumentó los niveles de hemoglobina, por lo que podría ser un tratamiento coadyuvante de la anemia en esta población de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica, aunque se requieren más estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio confirma que el efecto del aumento de los niveles de hemoglobina con los inhibidores del cotransportador sodio glucosa de tipo 2 (iSGLT2) observado en estudios a corto plazo se mantiene a largo plazo y que este tratamiento reduce el riesgo de desarrollar anemia en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica.

Además, parece que el efecto beneficioso sobre la hemoglobina es, al menos en parte, independiente de un efecto de hemoconcentración, pues los cambios de la hemoglobina, hematocrito o recuento de hematíes fueron superiores a los cambios observados en proteínas totales o albúmina.

Se trata de un análisis *post hoc* del estudio CREDENCE original y entre las fortalezas del estudio están el diseño aleatorizado, el tiempo de seguimiento, el tamaño muestral y el número de eventos de anemia recogidos durante el seguimiento, así como la medida secuencial de la hemoglobina. Las limitaciones del estudio son: (1) al tratarse de un estudio *post hoc* y dado que el valor de *p* no se ha ajustado a la multiplicidad, existe el riesgo de que se trate de un hallazgo fortuito debido a los análisis múltiples, por lo que debe considerarse generador de hipótesis; (2) la variable de resultado principal es el evento compuesto de desarrollo de anemia como evento subrogado e inicio del tratamiento para la anemia, y (3) no se midieron parámetros importantes en el estudio de la anemia, como el recuento reticulocitario, la ferrocinética o los niveles de eritropoyetina, por lo que no se pudo evaluar directamente la eritropoyesis.

Los iSGLT2 reducen la carga de trabajo dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) y el consumo de oxígeno en las células del túbulo proximal y, con ello, el estrés metabólico y la hipoxia tubulointersticial. Se ha sugerido que esta revertiría la conversión de miofibroblastos a los fibroblastos productores de eritropoyetina, mejorando así la eritropoyesis y aumentando los niveles de hemoglobina¹. Los iSGLT2 también suprimen hepcidina, lo que podría conducir a un aumento de la biodisponibilidad y utilización de hierro, aumentando la eritropoyesis². Además, la inhibición de SGLT2 provoca un cambio en la reabsorción de sodio hacia la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle en la médula renal, que induce una disminución de la tensión de oxígeno a este nivel, lo que estimularía el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α), que, según los autores, puede aumentar la producción de eritropoyetina. Sin embargo, la producción de eritropoyetina y otros genes relacionados con la eritropoyesis están más relacionados con la activación de HIF-2 α que con la de HIF-1 α ³. De hecho, la diabetes de tipo 2 se caracteriza por hipoxia renal, estrés oxidativo y del retículo endoplasmático, y señalización defectuosa de las vías de privación de nutrientes (SIRT-1 y AMPK), que actuando concertadamente ocasionan la activación de HIF-1 α y la supresión de HIF-2 α . Estos cambios en el equilibrio HIF-1 α /HIF-2 α favorecen las vías proinflamatorias y profibróticas a nivel glomerular y en las células tubulares renales. Los iSGLT2 reducen la hipoxia renal y el estrés celular, y mejoran la señalización de la privación de nutrientes, lo que conduciría a la inhibición de HIF-1 α y la activación de HIF-2 α , y, consiguientemente, aumentaría la eritropoyesis, mientras que se inhiben la inflamación, la fibrosis y la disfunción de las organelas celulares³, por lo que ambos fenómenos (aumento de la eritropoyesis y nefroprotección) estarían relacionados. También se ha sugerido un efecto estimulador de la eritropoyesis mediado por vasopresina como resultado de sus efectos diuréticos leves. Los iSGLT2 aumentan la copeptina, un marcador subrogado de vasopresina. En modelos experimentales de anemia, la vasopresina estimula la liberación de eritropoyetina y la producción de hematíes⁴. Finalmente, los iSGLT2 restauran el *feedback* glomerulotubular alterado y reducen la hiperfiltración en la diabetes, lo que podría preservar a largo plazo la función renal y reducir la hipoxia tisular.

Los autores concluyen que canaglifozina podría ser un tratamiento adyuvante de la anemia en pacientes con enfermedad renal diabética (ERD), aunque, en nuestra opinión, podría considerarse un efecto beneficioso adicional a su efecto cardio- y nefroprotector. Asimismo, este estudio permite sugerir que en los pacientes con ERD y anemia el aumento de la hemoglobina *per se* no sería negativo, sino cómo se consigue, pues estos resultados contrastan con los obtenidos en los ensayos clínicos de normalización de la hemoglobina con agentes estimuladores de la eritropoyesis.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este análisis *post hoc* del ensayo CREDENCE refuerza los hallazgos de otros estudios publicados que demuestran que los iSGLT2 aumentan los niveles de hemoglobina, efecto que se mantiene a largo plazo, y reducen el riesgo de desarrollar anemia, una complicación frecuente en esta población, lo que puede considerarse un efecto beneficioso adicional a sus efectos cardio- y nefroprotectores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal diabética

Tema: Anemia

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Diabetes. Enfermedad renal crónica. Enfermedad renal diabética. Canagliflozina. iSGLT2. Anemia.

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO de RECOMENDACIÓN: B

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

Agradecimientos

Al programa CERCA de la Generalitat de Catalunya.

Conflicto de intereses

Los Dres./Dras. Diana Rodríguez-Espinosa, José Jesús Broseta y Lida Rodas declaran que no tienen conflictos de interés. El Dr. Aleix Cases declara que ha recibido aportaciones de Boehringer Ingelheim y AstraZeneca en concepto de consultoría y de AstraZeneca por ponencias, no relacionadas con la realización del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*. 2019;139:1985-7.
2. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin and Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:dga057.
3. Packer M. Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics. *Am J Kidney Dis*. 2021;77:280-6.
4. Mayer B, Németh K, Krepuska M, Myneni VD, Maric D, Tisdale JF, et al. Vasopressin stimulates the proliferation and differentiation of red blood cell precursors and improves recovery from anemia. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaao1632.

¿El uso de patiomer para el control de la hiperpotasemia crónica permite mantener el tratamiento con espironolactona en los pacientes con hipertensión arterial resistente con insuficiencia renal crónica e insuficiencia cardiaca?

Análisis de un subgrupo de pacientes del estudio AMBER

Rossignol P, Williams B, Mayo MR, Warren S, Arthur S, Ackourey G, et al. Patiomer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): Results in the pre-specified subgroup with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1462-71.

Análisis crítico: **Justo Sandino Pérez, Enrique Morales**

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

NefroPlus 2021;13(1):36-39

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

Este es un análisis de un subgrupo del ensayo clínico AMBER. El estudio AMBER es un ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en pacientes con enfermedad renal crónica e hipertensión arterial (HTA) resistente. El estudio se llevó a cabo desde el 13 de febrero de 2017 hasta el 20 de agosto de 2018, con un seguimiento de 12 semanas. Se establecieron 2 grupos de pacientes en función de la presencia de insuficiencia cardiaca (IC) o no y se evaluó la diferencia en la proporción de pacientes que mantuvieron tratamiento con espironolactona en la semana 12, además de la seguridad y la eficacia del patiomer. Registrado en Clinicaltrials.gov (NCT03071263).

■ Asignación

La asignación del tratamiento fue aleatorizada con una relación 1:1 mediante un sistema web interactivo para recibir patiomer 8,4 g una vez al día o una dosis equivalente de placebo, así como espironolactona 25 mg una vez al día, además de la medicación hipotensora habitual. Posteriormente se establecieron los subgrupos que iban a estudiarse basándose en la existencia de antecedentes de insuficiencia cardiaca o no según datos recogidos de la historia clínica.

■ Enmascaramiento

Doble ciego: paciente y profesional médico.

■ Ámbito

Multicéntrico e internacional, con 295 pacientes pertenecientes a 62 centros de 10 países.

■ Pacientes

Se incluyó a un total de 295 pacientes mayores de 18 años, con un filtrado glomerular entre 25 y 45 ml/min, potasio sérico entre 4,3 y 5,1 mmol/l e HTA resistente. La HTA resistente fue definida como PA sistólica entre 135 y 160 mmHg a pesar de la toma de hipotensores, incluyendo un diurético y un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II. De estos 295 pacientes, 132 (45%) tenían IC. Se recogió en su historial clínico el tipo de IC (fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI] preservada, reducida o desconocida) según la clase de la New York Heart Association (NYHA) y los datos de la FEVI (si estaban disponibles).

■ Intervención

El estudio tuvo un periodo previo de selección (4 semanas) que permitió garantizar dosis estables de medicación hipotensora y que se cumplieran los criterios de inclusión. El estudio tuvo una duración de 12 semanas y una visita de seguimiento posterior a las 2 semanas de finalizar el estudio.

Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) para recibir patiomer 8,4 g una vez al día o un placebo equivalente (tabla 1), además de espironolactona 25 mg una vez al día y los fármacos hipotensores habituales.

Tabla 1. Número de pacientes en tratamiento con espironolactona más patiomer o placebo, en función de la existencia de insuficiencia cardiaca

	Espironolactona + patiomer	Espironolactona + placebo
Pacientes con IC	63	63
Pacientes sin IC	84	79

IC: insuficiencia cardiaca.

■ Variables del estudio

Este estudio evaluó las variables principales y secundarias del estudio AMBER en función de la presencia o ausencia de IC.

Variable principal

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

Variables secundarias

- Diferencia entre los grupos de tratamiento en el cambio de los valores de presión arterial sistólica desde su valor inicial hasta la semana 12 de seguimiento (o la última medición de presión disponible hasta realizar cualquier cambio en el tratamiento antihipertensivo).
- Diferencias en las dosis acumuladas de espironolactona.
- Tiempo hasta la suspensión de la espironolactona.
- Porcentaje de pacientes que recibieron una dosis de espironolactona de 50 mg al día.
- Dosis diaria de patiomer.
- Porcentaje de suspensión de espironolactona por hiperpotasemia.
- Tiempo hasta alcanzar niveles de potasio sérico superiores a 5,5 mmol/l.
- Niveles de potasio sérico a lo largo del seguimiento.

La seguridad del estudio fue realizada mediante la recogida de los efectos adversos, cambios en el filtrado glomerular hasta la semana 12 del estudio y cambios en parámetros de laboratorio (pro péptido natriurético cerebral [proBNP] y cociente urinario albúmina/creatinina). Se determinaron en los pacientes los valores de calcio y magnesio debido al contenido cálcico de patiomer.

■ Estadística

Para evaluar el criterio de valoración principal de las diferencias entre grupos en la proporción de pacientes que seguían tomando espironolactona en la semana 12, se utilizó la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por la categoría de K⁺ inicial (de 4,3 a < 4,7 frente a 4,7-5,1 mmol/l) y la existencia/ausencia de diabetes mellitus. Las variables secundarias se analizaron mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA), con la PA sistólica basal como covariable y los mismos factores categóricos que para el criterio de valoración del objetivo primario. El tiempo hasta la interrupción de la espironolactona y el tiempo hasta la hiperpotasemia (K⁺ sérico $\geq$ 5,5 mmol/l) se analizaron mediante un análisis de Kaplan-Meier y la dosis media diaria y acumulada de espironolactona se analizó mediante métodos de ANCOVA. Los parámetros de seguridad se resumieron de forma descriptiva. Los análisis estadísticos se realizaron con el *software* SAS, versión 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, Carolina del Norte, EE. UU.).

■ Promoción y conflicto de intereses

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

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

En cuanto a las variables cardiológicas basales, los grupos eran homogéneos. Los pacientes con IC presentaban mayor incidencia previa de hiperpotasemia (el 11 frente al 4%) y fibrilación auricular (el 16 frente al 4%). La mayoría de los pacientes de ambos grupos (placebo frente a patiomer) presentaba una IC de clase II de la NYHA (el 80 y el 65%, respectivamente) mientras que el 4 y el 18% tenían una clase III, respectivamente. Los pacientes en el grupo placebo tenían una FEVI del 50% frente a una FEVI del 48% en el grupo de patiomer. Los niveles de la fracción aminoterminal (NT) del proBNP eran más elevados en el grupo placebo que en el grupo de patiomer (730 [302-1.972] ng/l y 1.062 [333-2.375] ng/l).

Resultados de la variable principal (tabla 2)**Tabla 2. Diferencias entre los subgrupos con IC o sin IC para la variable principal (p = 0,8085)**

	Espironolactona + patiomer	Espironolactona + placebo	
Con IC	53/63 (84,1%)	47/69 (68,1%)	p = 0,0504
Sin IC	73/84 (86,9%)	51/79 (64,6%)	p = 0,0006
Diferencia en proporciones	16,0%	22,4%	p = 0,81

IC: insuficiencia cardíaca.

Resultados de las variables secundarias (tabla 3)**Tabla 3. Diferencia entre los grupos de tratamiento en el cambio de los valores de la presión arterial sistólica desde el valor basal hasta la semana 12 de seguimiento (o la última medición de presión disponible hasta realizar cualquier cambio en el tratamiento antihipertensivo) en función de si existía IC o no**

	Espironolactona + patiomer	Espironolactona + placebo	
Con IC	-7,8 mmHg	-9 mmHg	p = 0,60
Sin IC	-14,4 mmHg	-12,1 mmHg	p = 0,36

**p = 0,2973 para interacción entre subgrupos.

IC: insuficiencia cardíaca.

- Diferencias en las dosis acumuladas de espironolactona: la dosis acumulada de espironolactona fue de 387,5 mg en los pacientes con IC y de 398,4 mg en pacientes sin IC.
- Porcentaje de pacientes que recibieron espironolactona 50 mg al día en la semana 12: en los pacientes con IC, el 59% en el grupo de placebo y el 76% en el grupo de patiomer recibieron una dosis de 50 mg de espironolactona una vez al día (el 44 y el 64% en el subgrupo sin IC, respectivamente).
- Dosis diaria de patiomer: la mediana de la dosis diaria de patiomer fue de 8,5 g/día en los pacientes con IC y de 11,9 g/día en los pacientes sin IC.
- Niveles de potasio sérico a lo largo del seguimiento: hubo mayor proporción de pacientes con unos niveles de potasio sérico superiores a 5,5 mol/l en el grupo placebo (9%) que en el grupo con patiomer (6%) a las 12 semanas (p < 0,0001).

Efectos adversos

Los efectos adversos ocurrieron en el 48 y el 46% de los pacientes con IC aleatorizados a recibir placebo o patiomer, respectivamente (el 58 y el 63% en pacientes sin IC). Los efectos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales, sobre todo diarrea. No hubo cambios en los niveles séricos de calcio y magnesio. En los pacientes sin IC, la hiperpotasemia fue más frecuente, sobre todo en los pacientes con placebo. Los niveles de NT-proBNP en los pacientes con IC fueron más elevados que en los pacientes sin IC tanto basalmente como en la semana 12.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Al igual que los resultados obtenidos en el estudio AMBER, el análisis de este subgrupo de pacientes con IC, hipertensión arterial resistente y enfermedad renal crónica demostró que el uso de patiomer permitió mantener un mayor porcentaje de pacientes con espironolactona al reducir el riesgo de hiperpotasemia.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El empleo de los antagonistas del receptor de la aldosterona se ha asociado con múltiples efectos beneficiosos cardio- y renoprotectores¹.

Sin embargo, el uso de este grupo de fármacos se ve limitado en la práctica clínica habitual por el riesgo de hiperpotasemia. Esta limitación conlleva la pérdida de los efectos beneficiosos que hemos comentado anteriormente. Por este motivo, la aparición en el

mercado de los nuevos quelantes del potasio, como patiomer, ha permitido abrir una nueva puerta de esperanza en el manejo de los antagonistas de los receptores de la aldosterona en diversos grupos de tratamiento (enfermedad renal crónica, IC e HTA resistente). Este fue el objetivo del estudio AMBER, seleccionar pacientes con enfermedad renal crónica e hiperpotasemia y analizar el efecto del patiomer sobre el uso de espironolactona en este grupo de pacientes².

Este es un análisis *post-hoc* del estudio AMBER, un ensayo clínico multicéntrico, fase 2, aleatorizado y doble ciego, controlado con placebo, que analizó la capacidad para mantener el tratamiento con espironolactona, administrada de forma concomitante con placebo o patiomer, en función de la existencia de IC o no en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada e HTA resistente.

Dentro de las fortalezas del ensayo se incluye el tamaño muestral del estudio, con una adecuada distribución de las comorbilidades basales y de las características demográficas. Es un estudio que se aproxima a la práctica clínica habitual, incluyendo pacientes con enfermedad renal crónica, HTA resistente e IC. Este estudio permite demostrar que, en el subgrupo de pacientes con IC, el uso de patiomer permite el mantenimiento de espironolactona (incluso a dosis de 50 mg/día) alcanzando un adecuado control de la presión arterial y evitando la aparición de hiperpotasemia, con un perfil aceptable de seguridad.

Dentro de las limitaciones del estudio, destaca el escaso tiempo de seguimiento, limitado a 12 semanas, lo que no permite hacer una adecuada extrapolación de los datos a la práctica clínica habitual. Es importante destacar que, como en la mayoría de los ensayos clínicos, no se han incluido pacientes con filtrado glomerular menor a 25 ml/min o en diálisis. Tampoco se especifica qué porcentaje de pacientes tenían tratamiento concomitante con otros bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, bicarbonato oral o, incluso, el porcentaje de pacientes diabéticos insulín dependientes. Por último, es importante destacar que el estudio fue controlado con placebo, y no con otras resinas de intercambio iónico de uso habitual en la práctica clínica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este estudio permite verificar su objetivo primario, demostrando que el uso de patiomer junto con espironolactona en pacientes con enfermedad renal crónica e HTA resistente en función de la presencia de IC o no permite un adecuado control de la presión arterial con un aceptable control de las cifras de potasio sérico. Sin embargo, un reducido tiempo de seguimiento limita establecer unas conclusiones más sólidas.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Enfermedad renal crónica e hipertensión arterial resistente

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca. Hipertensión resistente. Hiperpotasemia. Patiomer. Espironolactona. Enfermedad renal crónica

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

El Dr. Justo Sandino declara no tener conflictos de interés. El Dr. Enrique Morales declara que ha recibido aportaciones de Vifor Pharma, Alexion y Celgene en concepto de ponencias en congresos, formación y trabajos de consultoría, y de Roche en concepto de ponencias en congresos, no relacionadas con la realización del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Struthers A, Krum H, Williams GH. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone. *Clin Cardiol*. 2008;31:153-8.
2. Agarwal R, Rossignol P, Romero A, Garza D, Mayo MR, Warren S, et al. Patiomer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1540-50.

¿Incrementa el número de remisiones en la nefritis lúpica asociar belimumab a la terapia estándar?

Faruqi R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Onno Teng YK, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2020;383:1117-28.

Análisis crítico: Marc Xipell¹, Gema-María Lledó-Ibáñez², Gerard Espinosa^{2*}, Luis F. Quintana^{1*}

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona. Centro de Referencia en Enfermedad Glomerular Compleja del Sistema Nacional de Salud de España (CSUR). Barcelona

²Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

NefroPlus 2021;13(1):40-44

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Evaluar la eficacia de belimumab en combinación con el tratamiento estándar en adultos con nefritis lúpica (NL) clase III, IV o V (ISN/RPS, 2003), así como su seguridad y tolerabilidad.

■ Tipo de diseño

■ Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo.

■ Asignación

■ Aleatoria, en proporción 1:1, a recibir belimumab intravenoso (a dosis de 10 mg/kg) o placebo, en ambos grupos asociado al tratamiento estándar (según protocolos ELNT y ALMS). La aleatorización se estratificó por régimen de inducción [dosis elevadas de corticoides (HDCS) + ciclofosfamida (CYC) frente a HDCS + micofenolato de mofetil (MMF)] y raza (raza negra frente a otras).

■ Enmascaramiento

■ Sí, doble ciego.

■ Ámbito

■ Multicéntrico, multinacional: 107 centros de 21 países.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Hombre/mujer ≥ 18 años.
- Diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) según los criterios del American College of Rheumatology (ACR) de 1997.
- Diagnóstico de NL proliferativa activa, diagnosticada por biopsia, clase III o IV [excluyendo clase III (C), IV-S (C) y IV-G (C)] con o sin la presencia de clase V, o membrana pura de clase V utilizando los criterios 2003 ISN/RPS; la biopsia debía ser realizada como máximo en los 6 meses anteriores a la visita de selección.

- Título de anticuerpos antinucleares $\geq 1:80$ en la visita de selección (por inmunofluorescencia con Hep-2 o equivalente) y/o anticuerpos anti-ADN de doble cadena positivos (≥ 30 UI/ml por enzoinmunoanálisis de adsorción).
- NL activa en la visita de selección que requiere inducción con HDCS con CYC intravenosa o micofenolato en sus diversas formas orales. La terapia de inducción puede comenzar antes de la selección, pero debe iniciarse dentro de los 60 días anteriores o en el día 0. Se define NL activa como:
 - Cociente proteinuria/creatinuria (uPCR) ≥ 1 y
 - Sedimento urinario activo [al menos 1 de los siguientes: >5 hematíes por campo de alta potencia (hpf); >5 leucocitos por campo hpf; presencia de cilindros celulares de hematíes o leucocitarios].
- En el caso de las mujeres, no estar embarazadas ni en periodo de lactancia durante el periodo del estudio.

■ Criterios de exclusión (resumen)

- Pacientes tratados con diálisis en el primer año.
- Tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) inferior a 30 ml/min/1,73 m².
- Fracasos previos de la inducción de CYC y MMF.
- Recibir tratamiento de inducción con CYC en los 3 meses anteriores al ensayo.
- Recibir terapia dirigida a células B (incluido belimumab) en el plazo de 1 año antes de la aleatorización.

■ Intervenciones y seguimiento

A los individuos se les administró la dosis del fármaco en estudio (belimumab 10 mg/kg) frente a placebo los días 0, 14, 28 y, a partir de entonces, cada 28 días durante 100 semanas con una evaluación final del periodo de tratamiento doble ciego a las 104 semanas. Asimismo, todos los individuos recibieron una terapia de base (inducción - mantenimiento, de acuerdo con la tolerabilidad) según los regímenes de tratamiento estándar:

*Los 2 autores comparten la autoría sénior del artículo.

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

- HDCS* + 6 pulsos de CYC 500 mg i.v. cada 2 semanas para la terapia de inducción, seguido de azatioprina (AZA) (2 mg/kg/día; ≤ 200 mg/día) para la terapia de mantenimiento, o
- HDCS* + MMF (1-3 g/día oral) o micofenolato de sodio (720-2.160 mg/día oral) para la terapia de inducción, seguido de MMF para la terapia de mantenimiento (dosis 1-3 g/día hasta el final del estudio, si bien tras 6 meses la dosis podía reducirse a 1 g/día). Se recomendaba, de acuerdo con el criterio del médico, el tratamiento concomitante con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)/antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) y antipalúdicos, pero requería su inicio antes de la semana 24.

■ Variables de resultado

Variable principal

Objetivo primario inicial: respuesta renal ordinal (ORR) (completa, parcial o no respondedor) en la semana 104, que incluye cambios en el uPCR, el sedimento urinario y FGe.

A) Respuesta renal completa (CRR):

- No disminución del FGe $>10\%$ del valor previo al brote o ≥ 90 ml/min/1,73 m² y
- Sedimento urinario inactivo y
- uPCR $<0,5$ y
- No recibir terapia de rescate por fracaso del tratamiento.

B) Respuesta renal parcial (PRR):

- No disminución del FGe $>10\%$ del valor previo al brote o en rango normal y
- Reducción $\geq 50\%$ de hematíes por campo o presencia de < 5 hematíes por campo y ausencia de cilindros hemáticos y
- Descenso de uPCR $\geq 50\%$ y uPCR <1 , si la ratio basal ≤ 3 o uPCR <3 , si la ratio basal >3 y
- No recibir terapia de rescate por fracaso del tratamiento.

C) No respondedor: no cumple los criterios anteriores.

Objetivo primario final (modificado a los 5 años del inicio del ensayo): «respuesta principal de eficacia renal» (PERR, *primary efficacy renal response*) en la semana 104: respondedor frente a no respondedor. Se definió «respondedor» cuando cumplía:

- uPCR $\leq 0,7$ y
- No disminución del FGe $>20\%$ del valor previo al brote o ≥ 60 ml/min/1,73 m² y
- No requerimiento de terapia de rescate por fracaso terapéutico.

Se definió como «no respondedor» a aquellos que no cumplían los anteriores criterios.

Variables secundarias

- ORR a la semana 104 (CRR, PRR o no respondedor).
- PERR a la semana 52.

- Tiempo hasta la muerte o acontecimiento renal (enfermedad renal crónica terminal, duplicación de creatinina sérica, aumento de la proteinuria y/o empeoramiento de la función renal o fracaso del tratamiento relacionado con la enfermedad renal).

Otros objetivos de eficacia

Inclúan, entre otros, índices de actividad SELANA-SLEDAI, PERR y CRR a lo largo del tiempo, tiempo hasta alcanzar PERR y CRR, *modified SLE Flare Index*, uso de corticoides, SLICC/ACR *damage index score* y variación en parámetros inmunológicos, proteinuria y FGe.

■ Definición de fracaso terapéutico

- Violación de las reglas de glucocorticoides [reducción gradual de glucocorticoides hasta ≤ 10 mg/día en la semana 24 y no exceder esta dosis hasta la semana 104 (excepciones: tratamiento de rescate a corto plazo permitido por protocolo entre las semanas 24 y 76 por razones distintas a la NL, siempre que no haya empeoramiento simultáneo de la función renal; no se permite ningún tratamiento de rescate con corticoides desde la semana 76-104)].
- Haber iniciado tratamiento con agentes inmunosupresores adicionales más allá de los regímenes de inducción y mantenimiento.
- Haber iniciado tratamiento con IECA, ARA-II o fármacos antipalúdicos después de la semana 24.
- Si la terapia estándar (CYC-AZA o MMF) excedía las dosis permitidas.

■ Tamaño muestral y análisis estadístico



Se calculó que una muestra de 448 pacientes (224 por brazo) proporcionaría al ensayo un poder estadístico del 80% para detectar una diferencia de 13,6 puntos porcentuales entre los grupos y una diferencia mínima detectable de 9,7 puntos porcentuales en el objetivo primario (PERR en la semana 104). La eficacia de los criterios de valoración se analizó mediante análisis por intención de tratar modificado. Los objetivos de PERR y CRR se analizaron con regresión logística. El tiempo transcurrido hasta un acontecimiento renal o muerte se analizó con una regresión de Cox. La ORR sin sedimento urinario se analizó con un análisis de rango de covarianza. Los datos de seguridad se analizaron mientras los pacientes recibían belimumab o placebo.

■ Promoción y conflicto de intereses

Ensayo de iniciativa de los investigadores, con Glaxo-SmithKline como patrocinador, que contribuyó al diseño del ensayo, la recopilación, el análisis y la interpretación de los datos, apoyó a los autores en el desarrollo del original y participó en la decisión de enviar el original para su publicación.

*HDCS: 0-3 pulsos i.v. de metilprednisolona 500-1.000 mg/pulso, seguido de prednisona oral 0,5-1,0 mg/kg/día con dosis diaria total de hasta 60 mg/día (o equivalente). Para el tratamiento de mantenimiento en ambos casos, debía reducirse progresivamente la dosis de corticoides hasta ≤ 10 mg de prednisona (o equivalente) la semana 24. Aquellos en que no pudo reducirse a ≤ 10 mg/día la semana 24 se consideraron fracaso del tratamiento.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se reclutó a 448 pacientes y se aleatorizó a 224 en el grupo de belimumab y a 224 en el grupo de placebo. Se estratificaron en cada grupo según el régimen de inducción (59 en cada grupo recibieron CYC y 164 recibieron MMF) y la raza. El análisis por intención de tratar modificado incluyó a 223 pacientes en cada grupo. El 65% de los pacientes del grupo de belimumab y el 59% del grupo de placebo completó las 100 semanas de tratamiento, respectivamente. La media de edad ($\pm$ DE) fue $33,4 \pm 10,6$ años y la duración media de la NL fue 0,2 años (intervalo intercuartílico: 0,1-3,3). El 58% de los pacientes presentaron una NL de clase III o IV, en el 26% coexistió una clase III o IV con una clase V y el 16% presentó una clase V pura (ISN/RPS).

Resultado principal o primario: PERR (semana 104)

En la semana 104, un mayor número de pacientes del grupo de belimumab alcanzó la PERR (el 43 frente al 32%; *odds ratio* (OR): 1,6; intervalo de confianza del 95% (IC95%): 1,0-2,3; $p = 0,03$). Esta diferencia se observó también en la semana 52 (el 47 frente al 35%; OR: 1,6; IC95%: 1,1-2,4; $p = 0,02$). Las diferencias entre ambos grupos se iniciaron desde la semana 24 en cada visita hasta el final del seguimiento. La probabilidad de presentar una PERR en la semana 104 fue mayor con belimumab que con placebo [*hazard ratio* (HR): 1,46; IC95%: 1,07-1,98]. Tanto en los subgrupos de MMF como de CYC-AZA, el número de pacientes que alcanzó la PERR fue más elevado en aquellos que recibieron belimumab, especialmente en el grupo de MMF, que incluía a mayor número de pacientes (OR en el subgrupo de MMF: 1,6; IC95%: 1,0-2,5; OR en el subgrupo CYC-AZA: 1,5; IC95%: 0,7-3,5).

Variables secundarias

En la semana 104, un mayor número de pacientes del grupo de belimumab alcanzó la CRR (el 30 frente al 20%; OR: 1,7; IC95%: 1,1-2,7; $p = 0,02$). Esta diferencia se observó desde la semana 12. La probabilidad de presentar una CRR en la semana 104 fue mayor con belimumab que con placebo (HR: 1,58; IC95%: 1,08-2,31). En el subgrupo de MMF, el porcentaje de pacientes con una CRR fue mayor en el grupo de belimumab que en el grupo de placebo; sin embargo, en el subgrupo de CYC-AZA, los porcentajes de pacientes con respuesta fueron equivalentes en los grupos de belimumab y de placebo. El grupo de pacientes que recibió belimumab tuvo un riesgo considerablemente menor de presentar un acontecimiento renal o muerte que el grupo que recibió placebo (HR: 0,51; IC95%: 0,34-0,77; $p = 0,001$). Si bien los datos son limitados, los pacientes de raza negra que recibieron belimumab al parecer tenían más probabilidades de tener una PERR y una CRR.

Efectos secundarios

Los efectos adversos fueron similares en ambas ramas y el perfil de seguridad de belimumab en este ensayo fue coherente con el observado en ensayos previos de belimumab en pacientes con LES.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Belimumab asociado a la terapia estándar en la NL mejoró la respuesta renal, disminuyó en casi el 50% el riesgo de un acontecimiento renal y tuvo un perfil de seguridad similar a la terapia estándar aislada.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los resultados del ensayo BLISS-LN demuestran que la adición de belimumab a la terapia estándar en los pacientes con NL mejora el pronóstico renal al alcanzar la PERR un mayor número de pacientes del grupo belimumab.

La PERR es un resultado novedoso y particular, diseñado específicamente para el estudio. Sin embargo, no fue el objetivo primario original del trabajo, sino que se definió 5 años después del inicio del ensayo. Los autores defienden el cambio con el fin de armonizar las nuevas evidencias sobre los factores predictivos de respuesta renal a largo plazo con los objetivos del estudio (p. ej., la importancia de una reducción de la proteinuria a $<0,8$ g/24 h o la falta de valor predictivo del sedimento urinario). De acuerdo con los autores, el cambio se realizó antes de retirar el enmascaramiento y de realizarse cualquier *interim analysis*.

La PERR tiene algún valor añadido a la tradicional respuesta renal ordinal (respuesta completa, parcial o sin respuesta): no permite el concepto de «respuesta parcial» sino simplemente agrupa entre «respondedores» y «no respondedores»; no valora el sedimento urinario, sujeto a posibles variaciones entre observadores y técnicas, y susceptible a confusiones con hematuria no glomerular; asimismo, garantiza la reducción progresiva de los glucocorticoides a ≤ 10 mg/día en la semana 24 (de lo contrario se consideraría como fracaso terapéutico o requerimiento de medicación de rescate). Sin embargo, con el cambio de criterio de valoración se permite una mayor variación de FGe en la PERR en comparación con la CRR (no disminución del FGe por encima del 20% del valor previo al

brote, o ≥ 60 ml/min/1,73 m² frente a no disminución del FGe por encima del 10% del valor previo al brote o ≥ 90 ml/min/1,73 m², respectivamente), así como un uPCR más permisivo ($\leq 0,7$ frente a $< 0,5$, respectivamente).

El hecho de que el tratamiento de inducción (CYC o MMF) no fue aleatorizado sino a criterio del médico tratante representa un potencial sesgo en cuanto a la gravedad de la NL, si bien este se minimizó mediante la estratificación en ambas ramas del estudio (belimumab y placebo) en subgrupos según el tratamiento recibido. De hecho, la evaluación de estos subgrupos indica que el beneficio de belimumab se observó principalmente en aquellos pacientes que recibieron inducción con MMF. Si este beneficio está en relación con la gravedad de la NL o con la combinación de los fármacos, es un asunto aún por dilucidar.

Hasta el 83% de los pacientes presentó un FGe > 60 ml/min/1,73 m² y casi el 60% un FGE > 90 ml/min/1,73 m². Es bien conocido que la creatinina sérica no es un buen marcador para caracterizar la gravedad histológica de la NL. Sería interesante conocer el subtipo histológico en las biopsias iniciales, así como los índices de actividad y cronicidad, de cara a analizar qué pacientes obtuvieron mejor respuesta. Esto permitiría valorar su eficacia en las formas proliferativas y/o membranosas. Un análisis mediante la estratificación del nivel de proteinuria con el subtipo histológico permitiría evitar factores de confusión. Esto es especialmente importante en este estudio, donde la media de FGe de los pacientes era de $100,5 \pm 40,2$ ml/min. Por tanto, alcanzar una PERR en muchos de estos pacientes podría estar determinado principalmente por la disminución de la proteinuria. De igual modo, pudiéramos encontrar formas proliferativas muy graves, que quizá no se manifiesten con una gran cuantía de proteinuria y ni siquiera de disfunción renal, pero con un elevado índice de actividad en la biopsia. Alcanzar la PERR en estas últimas puede ser fácilmente asequible a pesar de la gravedad, al no contemplar la PERR el grado de proteinuria inicial sino simplemente el hecho de alcanzar un valor de uPCR $\leq 0,7$. Todos estos hallazgos confirman la importancia de realizar biopsias de control en los ensayos de NL para establecer si hay remisión histológica.

A pesar de las limitaciones, debemos poner en valor el beneficio que aporta belimumab en este complejo contexto clínico. Se trata del ensayo clínico en NL activa más ambicioso (mayor número de pacientes con 2 años de seguimiento) que jamás se haya realizado y abre la puerta a nuevas opciones para mejorar el perfil de seguridad y calidad de vida de estos pacientes. Si bien solamente hubo una diferencia del 10% de más pacientes que alcanzaron una PERR en el grupo belimumab en comparación con el grupo placebo, conviene señalar que, incluso con belimumab asociado, ni siquiera el 50% de los pacientes alcanzaron la PERR. Por este motivo es fundamental establecer en el futuro inmediato qué pacientes se beneficiarían más, teniendo en cuenta un análisis coste-efectivo de acuerdo al NNT, el elevado coste de belimumab y la duración del tratamiento.

En resumen y de acuerdo con los resultados de este ensayo, actualmente el papel de belimumab sería aumentar las opciones de respuesta al tratamiento de inducción disminuyendo la comorbilidad asociada a esteroides en los pacientes con NL activa, especialmente en combinación con MMF, con un beneficio observado, aproximadamente, la semana 24 en este estudio. Con los datos del ensayo no podemos obtener información acerca de la eficacia de belimumab como tratamiento aislado en la NL, ni como tratamiento de rescate en pacientes refractarios o con recaídas, ni extraer conclusiones sobre pacientes con función renal gravemente reducida. Se necesitan análisis adicionales que evalúen la influencia de la clase de NL y el nivel de proteinuria sobre la respuesta a belimumab.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La adición de belimumab a la terapia estándar en los pacientes con NL puede mejorar el pronóstico renal, especialmente en los pacientes con MMF. Son necesarios análisis adicionales que evalúen qué subgrupo de pacientes se beneficiarán más del uso de belimumab.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica/enfermedades glomerulares y autoinmunes

Tema: Nefropatía lúpica

Tipo de artículo: Tratamiento/intervención

Palabras clave: Nefropatía lúpica. Belimumab. Tratamiento anti-Blys/BAFF

NIVEL DE EVIDENCIA: I

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

El Dr. G. Espinosa ha recibido honorarios de GSK por conferencias y ha participado en juntas asesoras de GSK. El Dr. L.F. Quintana ha recibido honorarios de GSK por conferencias. El resto de autores no refieren conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Allison SJ. Belimumab in lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:702.
- Binda V, Trezzi B, Del Papa N, Beretta L, Frontini G, Porata G, et al. Belimumab may decrease flare rate and allow glucocorticoid withdrawal in lupus nephritis (including dialysis and transplanted patient). *J Nephrol.* 2020;33:1019-25.
- Cassia M, Alberici F, Gallieni M, Jayne D. Lupus nephritis and B-cell targeting therapy. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13:951-62.
- Gregersen JW, Jayne DRW. B-cell depletion in the treatment of lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2012;8:505-14.
- Jordan NP, D'Cruz DP. Efficacy, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of belimumab for systemic lupus erythematosus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11:1635-45.
- Morel J, Hahne M. To target or not to target APRIL in systemic lupus erythematosus: That is the question! *Arthritis Res Ther.* 2013;15:1-2.
- Oliva-Damaso N, Bomback AS. Belimumab in Lupus Nephritis: New Trial Results Arrive During an Exciting Time for Therapeutics. *Am J Kidney Dis.* 2021;77:984-7.
- Onuora S. Adding belimumab improves lupus nephritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:601.
- Schwartz A, Relle M, Meineck M, Föhr B, Triantafyllidis K, Weinmann A, et al. Renal tubular epithelial cell-derived BAFF expression mediates kidney damage and correlates with activity of proliferative lupus nephritis in mouse and men. *Lupus.* 2018;27:243-56.
- Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10:365-73.
- Ward M, Tektonidou MG. Belimumab as Add-on Therapy in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383:1184-5.

¿Mejora la finerenona el pronóstico cardiovascular de pacientes con nefropatía diabética?

Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*. 2021;143:540-52.

Análisis Crítico: Judith Martins¹, Hanane Bouarich²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Madrid

NefroPlus 2021;13(1):45-48

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Evaluar el efecto de la finerenona (antimineralocorticoide no esteroideo) en el pronóstico cardiovascular de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) y diabetes mellitus de tipo 2 (DM2).

■ Tipo de diseño y seguimiento

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, multicéntrico, dirigido por eventos. Realizado desde septiembre de 2015 hasta junio de 2018, con un seguimiento de 2,6 años. Registrado en Clinicaltrials.gov (NCT02545049).

■ Asignación



Los pacientes fueron distribuidos de forma aleatoria en una proporción 1:1 y estratificados en función de la región geográfica de procedencia, filtrado glomerular estimado (FGe) CKD-EPI (25-<45, 45-<60 y ≥60 ml/min) y grado de albuminuria/creatinina (<300 o ≥300 mg/g).

■ Enmascaramiento



Doble ciego.

■ Ámbito



Multicéntrico e internacional con 5.734 pacientes reclutados en 48 centros.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

- Pacientes ≥18 años.
- Diagnóstico de diabetes mellitus de tipo 2 según la definición de la American Diabetes Association.
- Diagnóstico de nefropatía diabética con, al menos, uno de los criterios siguientes: albuminuria elevada persistente, definida como cociente albúmina/creatinina en la orina (≥30 y <300 mg/g) y FGe (CKD-EPI) ≥25-<60 ml/min, o albuminuria muy elevada persistente (definida como cociente albúmina/crea-

tinina en la orina ≥300 y <5.000 mg/g) y FGe (CKD-EPI) ≥25-75 ml/min.

- Tratamiento previo durante, al menos, 4 semanas antes a la visita de selección bien con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o con antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) a la dosis máxima tolerada autorizada.
- Potasio sérico (K⁺) ≤4,8 mEq/l.

Criterios de exclusión

- Nefropatía no diabética confirmada.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y síntomas persistentes [(clase II-IV de la New York Heart Association (NYHA)].
- Tratamiento con diálisis por fracaso renal agudo en las 12 semanas anteriores.
- Trasplante renal previo o programado en los 12 meses siguientes.
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) >12%.

■ Intervenciones

De los 5.734 pacientes inicialmente distribuidos al azar, se excluyó a 60 por no cumplir las normas de buenas prácticas clínicas y quedaron finalmente 5.674 para el análisis final. Se distribuyeron al azar de la siguiente manera:

- Grupo de tratamiento con finerenona oral (n = 2.833). La dosis inicial del fármaco dependía del FGe en la visita de selección. Dosis: 10 mg si FGe 25-<60 ml/min o 20 mg si FGe ≥60 ml/min. Se permitía un aumento de la dosis en visitas posteriores si el nivel de K⁺ ≤4,8 mEq/l y la reducción del FGe era inferior al 30% del último control realizado. Se permitía la reducción gradual o la interrupción del fármaco del estudio en cualquier momento por razones de seguridad.
- Grupo de placebo (n = 2.841).

■ Variables del estudio

Variable principal (variable cardiovascular)

Tiempo transcurrido hasta la primera aparición del criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular (CV) o acontecimiento cardiovascular no mortal (infarto de miocardio, ictus u hospitalización por insuficiencia cardíaca).

Variable secundaria (variable renal)

Tiempo transcurrido hasta la aparición del siguiente criterio de valoración compuesto: aparición de insuficiencia renal, reducción mantenida del FGe $\geq 40\%$ respecto al periodo basal durante, al menos, 4 semanas o muerte por causas renales.

Otras variables

- Tiempo transcurrido hasta la hospitalización por cualquier causa.

- Tiempo transcurrido hasta la muerte por cualquier causa.
- Variación en cociente albúmina/creatinina en orina respecto al periodo basal hasta el mes 4.

■ Análisis estadístico

Se realizó una prueba de rango logarítmico para obtener la diferencia en función de la supervivencia con finerenona comparada con placebo, estratificada por los factores de estratificación de región, tipo de albuminuria, categoría de FGe y antecedentes de enfermedad cardiovascular.

■ Promoción

BAYER Healthcare.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se distribuyó al azar a 5.674 pacientes. Solo en 18 pacientes (0,3%) se desconocía si vivían al final del estudio o no. De los pacientes incluidos en el análisis, 2.605 tenían enfermedad cardiovascular (ECV) previa: 1.303 (46%) de los tratados con finerenona y 1.302 (45,8%) de los que recibieron placebo.

En comparación con los pacientes sin ECV previa, los pacientes con ECV eran, en su mayoría, varones, de raza blanca, de mayor edad y con diabetes mellitus de más larga evolución.

La HbA1C, índice de masa corporal, tensión arterial y FGe basal fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, el cociente albúmina/creatinina en orina fue mayor en los pacientes que recibieron placebo.

Ambos grupos se diferenciaron también en el tratamiento concomitante y el uso de β -bloqueantes, antiagregantes plaquetarios y estatinas fue mayor en el grupo con ECV previa.

El tiempo de seguimiento en ambos grupos fue similar: con ECV, 2,57 años y sin ECV, 2,66 años.

Efecto sobre el pronóstico cardiovascular

Los pacientes que recibieron finerenona tuvieron mejor pronóstico cardiovascular (tabla 1).

Tabla 1. Efectos sobre el pronóstico cardiovascular

	Finerenona (n = 2.833)	Placebo (n = 2.841)	Hazard ratio (intervalo de confianza del 95%)	Valor de p de la interacción
Evento cardiovascular	367 (13%)	420 (14,8%)	0,86 (0,75-0,99)	0,034
Muerte cardiovascular	128 (4,5%)	150 (5,3%)	0,86 (0,68-1,08)	
Infarto de miocardio	70 (2,5%)	87 (3,1%)	0,80 (0,58-1,09)	
Ictus	90 (3,2%)	87 (3,1%)	1,03 (0,76-1,38)	
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	139 (4,9%)	162 (5,7%)	0,86 (0,68-1,08)	

El efecto de la finerenona sobre el pronóstico CV se mantuvo independientemente de la ECV previa (valor de *p* de la interacción: 0,85) y fue coherente en los distintos grupos según área geográfica, edad, sexo y media de HbA1c. El efecto también se mantuvo en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca (valor de *p* de la interacción: 0,33).

Efecto sobre el pronóstico renal

- El criterio de valoración compuesto renal (aparición de insuficiencia renal, reducción mantenida del FGe $\geq 40\%$ respecto al periodo basal durante, al menos, 4 semanas o muerte por causas renales) fue menor en el grupo tratado con finerenona que con placebo. Los resultados fueron más favorables en el grupo con antecedentes de ECV que en aquellos sin historia previa de ECV (*p* = 0,016). No se observó heterogeneidad entre los subgrupos de pacientes con ECV (ictus, enfermedad coronaria, enfermedad arterial periférica y antecedentes de insuficiencia cardíaca) (*p* = 0,83). El riesgo de evento renal se redujo el 34% [*hazard ratio* (HR) 0,6 (0,54-0,81)] en el grupo tratado con ECV previa frente al 11% [HR: 0,89 (0,75-1,00)] en los pacientes sin ECV previa.
- Albuminuria: la disminución de la albuminuria fue mayor en el grupo tratado con finerenona e independiente de la ECV previa.
- Caída del FGe: desde el mes 4 hasta el final del estudio fue menor en el grupo tratado con finerenona que con placebo.

Efectos secundarios

La incidencia de efectos secundarios fue similar en ambos grupos (finerenona y placebo) e independiente de la ECV previa (86,3% en el grupo de finerenona y 87,2% en el grupo de placebo en pacientes con ECV previa frente a 88,1 y 87,8%, respectivamente, en pacientes sin ECV previa). La incidencia de hiperpotasemia fue mayor en el grupo tratado con finerenona (22,1 frente a 16,7% en los pacientes con ECV previa y 23,5 frente a 15,1% en el grupo sin ECV previa).

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que, en pacientes con ERC y DM2, la finerenona tiene efectos beneficiosos sobre los eventos cardiovasculares y renales, y que dicho beneficio es independiente de la existencia de enfermedad cardiovascular previa o no. Por tanto, este fármaco podría utilizarse en prevención primaria y secundaria en pacientes con ERC y DM2.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los pacientes con ERC y DM2 son considerados población de altísimo riesgo cardiovascular. Existe evidencia de que la aldosterona está implicada en la remodelación vascular y la función endotelial, y que contribuye a la progresión de la insuficiencia cardíaca, así como del daño renal¹. En modelos animales, la aldosterona y la activación del receptor mineralocorticoide (RM) promueven aumento de la inflamación y de fibrosis con el daño subsiguiente en órganos como el corazón, los riñones y la vasculatura. La finerenona es un nuevo antagonista selectivo del RM, no esteroideo. Estudios preclínicos confieren a la finerenona mayor potencial antiinflamatorio y antifibrótico frente a otros antagonistas del RM, como la eplerenona, y, por ende, mayor protección cardiovascular². En estudios clínicos en fase II, la finerenona ha mostrado reducir la mortalidad e ingresos por insuficiencia cardíaca en comparación con eplerenona, en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (IC-FEr)³.

El estudio FIDELIO-DKD⁴, recientemente publicado, es un ensayo clínico aleatorizado de fase III, doble ciego y controlado con placebo, que investiga el efecto de finerenona sobre los resultados renales y cardiovasculares en pacientes con ERC y DM2 que estuvieran tratados con inhibidores del sistema renina-angiotensina a dosis óptimas, aunque están excluidos los pacientes con IC-FEr sintomática. Comparada con placebo, la finerenona redujo el objetivo renal combinado y el objetivo secundario cardiovascular combinado. En el subestudio presentado ahora se pone el foco en los resultados cardiovasculares y el efecto de finerenona en pacientes con y sin ECV previa. La finerenona demostró beneficio en reducir el objetivo cardiovascular combinado, sin detectarse diferencias en su efecto en función de si los pacientes habían tenido ECV o no. Los autores inciden en que se observó una reducción en cada uno de los componentes individuales del objetivo cardiovascular combinado, salvo en el ictus, y que esto pudo deberse al modesto efecto sobre la presión arterial que tiene el fármaco comparado con otros antagonistas del RM. En este sentido, sugieren que esos efectos beneficiosos observados de la finerenona no puedan justificarse únicamente por un efecto puramente hemodinámico, al interferir con la reabsorción de sodio y la subsiguiente retención de volumen, sino que probablemente intervengan otros mecanismos de tipo antiinflamatorio y antifibrótico a nivel cardiovascular y renal.

La incidencia de eventos adversos graves en el estudio fue similar en ambos grupos, aunque, como cabía esperar, la incidencia de hiperpotasemia fue más frecuente en el grupo de tratamiento con finerenona en comparación con el de placebo, pero en general con una baja incidencia de suspensión permanente del tratamiento por este motivo.

El presente estudio es el primero en la bibliografía en demostrar el beneficio cardiovascular y renal de un antagonista selectivo del RM no esteroideo (finerenona) en pacientes con ERC y DM2, independientemente de la presencia de ECV o no, aunque se hubiera excluido los pacientes con IC-FEr sintomática. Sin duda, estos hallazgos suponen un importante avance en el tratamiento de este tipo de pacientes. Los resultados de FIGARO-DKD que investiga el efecto de finerenona sobre la morbimortalidad cardiovascular en DM2 con ERC en estadios menos avanzados que en FIDELIO podrían proporcionar más datos acerca del beneficio cardiovascular y renal observado con finerenona. Será muy interesante también conocer los resultados que se obtienen con este nuevo antagonista de RM en esa misma población de pacientes, pero con fallo cardíaco crónico, y si este fármaco ocupará finalmente el lugar de los otros antagonistas de RM utilizados actualmente en la clínica.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coinciden con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Protección cardiovascular y renal

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Prevención cardiovascular. Finerenona. Antagonista selectivo del receptor mineralocorticoide no esteroideo. Enfermedad renal crónica. Diabetes mellitus de tipo 2.

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto.

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores firmantes del artículo tiene ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Calhoun DA. Aldosterona and cardiovascular disease: smoke and fire. *Circulation*. 2006;114:2572-4.
2. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J*. 2021;42:152-61.
3. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghiade M, Kober L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2016;37:2105-14.
4. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope L, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383:2219-29.

¿El tratamiento de la hiperuricemia asintomática enlentece la progresión de la enfermedad renal crónica?

Badve SV, Pascoe EM, Tikku A, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al.; CKD-FIX Study Investigators. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;382:2504-13.

Análisis crítico: **Marian Goicoechea**

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

NefroPlus 2021;13(1):49-52

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y realizado desde marzo de 2014 hasta diciembre de 2016 con un tiempo de seguimiento de 104 semanas.

■ Asignación

 Aleatorizado en proporción 1:1 y estratificado en función del centro, estadio de enfermedad renal crónica (ERC) 3 o 4, índice albúmina/creatinina en orina (≥ 530 mg/g o < 530 mg/g, o ≥ 60 mg/mmol o < 60 mg/mmol), y existencia de diabetes mellitus. Método de aleatorización: sistema de aleatorización en página web con encriptación de datos y contraseña protegida.

■ Enmascaramiento

 Doble ciego.

■ Ámbito

 Pacientes reclutados en 31 centros de Australia y Nueva Zelanda.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

 Pacientes con ERC de estadios 3 y 4, y rápida progresión de la ERC en el último año, definida como un índice de albúmina/creatinina ≥ 30 mg/mmol (265 mg/g) y una pérdida de filtrado glomerular estimado (FGe) según CKD-EPI en el último año mayor de 3 ml/min/año (diferencia entre una medida basal y otra a los 12 meses; media de, al menos, 3 medidas de FGe separadas durante 4 semanas).

■ Criterios de exclusión

Historia de gota, hipersensibilidad o alergia al alopurinol, indicación clínica de tratamiento con alopurinol (gota tofácea, nefropatía por ácido úrico o nefrolitiasis), fracaso renal agudo no resuelto en los 3 meses

anteriores a la inclusión en el estudio, pacientes trasplantados renales, embarazo o lactancia, enfermedad psicológica, tratamiento con azatioprina, ciclosporina, teofilina, ciclofosfamida, probenecid o clorpropamida, neoplasia activa excepto cáncer dermatológico, espera del inicio de tratamiento renal sustitutivo (TRS) en los siguientes 3 meses.

■ Intervenciones

Grupo de alopurinol: tabletas, 100 mg. Número de pacientes: 185.

Grupo placebo: tabletas, 100 mg. Número de pacientes: 184.

Primera fase: 12 semanas de ajuste de dosis. Tratamiento inicial: 1 tableta de 100 mg/día, que se puede aumentar cada 4 semanas hasta un máximo de 3 tabletas al día según los criterios de ajuste de dosis que se basaban en la ausencia de efectos secundarios asociados.

Segunda fase: 92 semanas de mantenimiento. No se permite el ajuste de dosis según niveles de urato durante toda esta fase de mantenimiento.

Seguimiento: 16 semanas hasta completar las 104 semanas.

Retirada del ensayo clínico: retirada del consentimiento informado, inicio de diálisis durante más de 30 días o trasplante renal.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Cambio del FGe (CKD-EPI) a las 104 semanas. Se realizó un análisis de sensibilidad utilizando el FGe basado en cistatina C, la combinación de cistatina C y creatinina, y la ecuación MDRD.

■ Variables secundarias

– Variable compuesta por una reducción del FGe del 40% (confirmada por 2 medidas), necesidad de diálisis durante más de 30 días o trasplante renal, o mortalidad por cualquier causa.

- Variable compuesta por una reducción del FGe del 30%, tratamiento renal sustitutivo o mortalidad por cualquier causa.
- Análisis de cada uno de los eventos renales.
- Análisis de la presión arterial, albuminuria y niveles séricos de urato.
- Hospitalización de cualquier causa.
- Puntuaciones en la prueba de calidad de vida (SF-36) (36-Item Short-Form Health Survey).
- Efectos adversos: seguridad. Eventos específicos de seguridad: eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica epidérmica, exantema, síndrome de hipersensibilidad, trombocitopenia y anemia aplásica.

■ Tamaño muestral



Se asume una pérdida de filtrado glomerular anual de 3 ml/min/1,73 m², una pérdida de seguimiento del 5% y una tasa de abandono del 5%, con una potencia estadística del 90% y, estimando que el alopurinol ofrece un enlentecimiento en la caída del FGe del 20%, se estima un tamaño muestral de 620 pacientes, 310 en cada grupo. Se estima una diferencia de FGe de 0,6 ml/

min/año entre ambos grupos, lo que equivaldría a un *hazard ratio* de 0,7 a favor del grupo de alopurinol.

■ Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó por intención de tratar. Tres pacientes en cada grupo abandonaron el ensayo antes de recibir una dosis de alopurinol, por lo que al final del estudio se analizó a 182 pacientes en el grupo de alopurinol y a 181 en el de placebo. La variable principal del estudio sobre el efecto del alopurinol en la progresión de la ERC se analizó teniendo en cuenta los eventos de mortalidad e inicio de tratamiento renal sustitutivo antes de completar el seguimiento de 104 semanas. Las mediciones del FGe a lo largo del tiempo se analizaron con un modelo lineal mixto teniendo en cuenta variables fijas como el tipo de tratamiento, el periodo de tiempo y la interacción entre tratamiento y tiempo.

Se realizaron análisis de subgrupos en relación con la edad, albuminuria, diabetes, tratamiento con bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona, sexo, estadio de ERC, criterio de progresión de ERC, índice de masa corporal y tratamiento con diuréticos.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos de alopurinol y placebo eran homogéneos con una media de edad de 62,4 años, un FGe medio de 31,7 ± 12 ml/min/1,73 m², un índice albúmina/creatinina de 717 (244-1.857) mg/g y un ácido úrico basal de 8,2 ± 1,8 mg/dl. El tanto por ciento de diabéticos incluido en los grupos fue del 58% y el 40% recibía bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Variable principal

A las 104 semanas, el descenso del FGe por CKD-EPI fue de -3,33 (-4,11-2,55) ml/min/1,73 m² en el grupo tratado con alopurinol frente a -3,23 (-3,98-2,47) ml/min/1,73 m² en el grupo de placebo. El análisis de los diferentes subgrupos no encontró variación del descenso del FG entre el grupo de alopurinol y el grupo de placebo.

Variables secundarias

- Variable final compuesta:
 - Descenso del FGe del 40%, inicio de TRS o muerte por cualquier causa: grupo de alopurinol (63/182), 35%; grupo de placebo (51/181), 28%.
 - Descenso del FGe del 30%, inicio de TRS o muerte por cualquier causa: grupo de alopurinol (82/182), 45%; grupo de placebo (72/181), 40%.
- Análisis de cada uno de los eventos renales:
 - Disminución del 40% del FGe: 28% en el grupo de alopurinol y 22% en el grupo de placebo.
 - Disminución del 30% del FGe: 41% en el grupo de alopurinol y 37% en el grupo de placebo.
 - Inicio de TRS: 15% en el grupo de alopurinol y 11% en el grupo de placebo.
 - Mortalidad por cualquier causa: 7% en el grupo de alopurinol y 4% en el grupo de placebo.
 - Hospitalización por cualquier causa: 49% en el grupo de alopurinol y 45% en el grupo de placebo.
 - Eventos cardiovasculares mortales y no mortales: 14% en el grupo de alopurinol y 18% en el grupo de placebo.
- Efecto del alopurinol en la presión arterial, albuminuria y niveles de ácido úrico:

El ácido úrico disminuyó una media de -2,7 mg/dl (intervalo de confianza del 95%, de -3,0 a -2,5) en el grupo de alopurinol y respecto al grupo de placebo, y no hubo diferencias a lo largo del ensayo en el control de la presión arterial, la albuminuria y la calidad de vida entre ambos grupos.

– Eventos adversos

En el grupo de alopurinol se notificaron el 46% de eventos adversos y el 44% en el grupo control. No hubo diferencias en el tanto por ciento de pacientes que desarrollaron reacciones de hipersensibilidad. Solo 6 pacientes en cada grupo desarrollaron efectos adversos cutáneos graves.

Hospitalización, eventos cardiovasculares y mortalidad: no se encontraron diferencias en la hospitalización (49 frente a 45%), ni en los eventos cardiovasculares no mortales (14 frente a 18%) ni en la mortalidad de cualquier causa (7 frente a 14%) en el grupo de alopurinol frente al grupo de placebo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento de la hiperuricemia con alopurinol no enlentece la progresión de la ERC en un periodo de 104 semanas en pacientes con ERC de estadios 3 y 4 con elevado de riesgo de progresión.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que la hiperuricemia se asocia con mayor riesgo de desarrollar ERC en diferentes estudios observacionales. La hipótesis actual propone que la hiperuricemia asociada a gota o asintomática aumenta el riesgo de progresión de la ERC cuando el ácido úrico supera los niveles de 7 mg/dl. Ensayos clínicos con un tamaño muestral pequeño apoyan esta hipótesis tanto con tratamiento con alopurinol como con febuxostat. El ensayo clínico CKD-FIX prueba esta hipótesis en pacientes con ERC de estadios 3 y 4 y rápida progresión de la enfermedad renal definida por albuminuria y por descenso del FGe el año anterior mayor de 3 ml/min/año/1,73 m². El diseño del estudio confiere un nivel de evidencia alto, pero presenta una serie de limitaciones que pueden hacer discutir sus resultados. En primer lugar, el ensayo clínico concluyó antes de alcanzar el tamaño muestral, por lo que su poder estadístico puede estar infraestimado. El alto porcentaje de pacientes que abandonan el ensayo (el 30% en el grupo de alopurinol y el 25% en el grupo de placebo) también puede ser un sesgo en la validación de los resultados. Además, la hipótesis probada en los trabajos previamente publicados sugería que la hiperuricemia (ácido úrico mayor de 7 mg/dl) era la responsable del deterioro de la función renal y en este ensayo clínico el nivel de ácido úrico no fue un criterio de inclusión; por tanto, se pudo incluir a pacientes con un nivel de ácido úrico normal y elevado. De todas formas, el nivel basal de ácido úrico en la población estudiada fue de 8,2 mg/dl, media muy por encima del nivel de 7 mg/dl. Asimismo, este ensayo clínico incluye a pacientes con ERC de estadios 3 y 4 con una progresión rápida de la enfermedad renal, que se definen por la existencia de albuminuria y el descenso del FGe el año anterior mayor de 3 ml/min/año. Este dato se corrobora con la evolución posterior, ya que el descenso del FGe en ambos grupos supera los 3 ml/año. En los ensayos clínicos previos publicados, el beneficio de alopurinol o febuxostat se observó en la población con menor proteinuria y con menor progresión de la ERC. Estas diferencias podrían explicar los diferentes resultados sobre el efecto beneficioso del alopurinol. Sin embargo, y a pesar de todas estas pequeñas limitaciones, este ensayo clínico con otro recientemente publicado en pacientes diabéticos de tipo 1 corrobora que no hay evidencias para tratar la hiperuricemia con el objetivo de enlentecer la progresión de la ERC.

Otro hallazgo relevante de este ensayo es la tolerancia a dosis de alopurinol inicialmente bajas que se ajustan progresivamente para evitar así efectos secundarios graves en pacientes con ERC.

En resumen, desde el punto de vista metodológico, se trata de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, pero con una limitación importante al no alcanzar el tamaño muestral estimado, que ha terminado prematuramente por un ritmo de reclutamiento muy lento y, además, con un porcentaje elevado de pacientes (30%) que abandonan el tratamiento con alopurinol a lo largo del ensayo clínico. Es un estudio multicéntrico, que incluye una población con ERC de estadios 3 y 4, pero limitado al grupo de pacientes con un deterioro rápido de la función renal, por lo que los resultados encontrados pueden ser diferentes en pacientes con menor grado de ERC, menor ritmo de progresión o menor albuminuria. Otra limitación metodológica es no incluir los niveles de urato sérico en los criterios de inclusión y, aunque la media de ácido úrico fue de 8,2 mg/dl, este hecho puede haber modificado los resultados.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coinciden con las de los autores. Se trata de un ensayo clínico bien diseñado para probar una hipótesis que solo se había probado en pequeños estudios. Tiene limitaciones metodológicas que podrían poner en duda los resultados, pero con un tamaño muestral suficientemente amplio para validar los hallazgos. Los resultados apoyan que no existe justificación en el momento actual para tratar la hiperuricemia asintomática con el objetivo de frenar la progresión de la ERC.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tema: Hiperuricemia y progresión de la enfermedad renal crónica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Progresión de la enfermedad renal crónica. Ácido úrico. Mortalidad. Alopurinol

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Alto

Conflicto de intereses

La Dra. Marian Goicoechea declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS RECOMENDADAS

- Doria A, Galecki AT, Spino C, Pop-Busui R, Cherney DZ, Lingvay I, et al.; PERL Study Group. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;382:2493-503.
- Goicoechea M, García de Vinuesa MS, Verdalles U. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5:1388-93.
- Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:642-50.
- Iseki K, Oshiro S, Tozawa M, Iseki C, Ikemiya Y, Takishita S. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in a cohort of screened subjects. *Hypertens Res*. 2001;24:691-7.
- Kimura K, Hosoya T, Uchida S, Inaba M, Makino H, Maruyama S, et al.; FEATHER Study Investigators. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2018;72:798-810.
- Obermayr RP, Temml C, Gutjahr G, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klauser-Braun R. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:2407-13.

¿Existe relación entre deterioro cognitivo, biomarcadores endoteliales y mortalidad en pacientes en hemodiálisis crónica?

Maroni Marques Freire de Medeiros C, Diógenes da Silva BR, Costa BG, Farina Sartori V, Cavalcante Meneses G, Freire Bezerra G, et al. Cognitive impairment, endothelial biomarkers and mortality in maintenance haemodialysis patients: A prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1779-85.

Análisis crítico: Rocío Zamora González-Mariño¹, Rosa Sánchez Hernández¹, Laura Rodríguez-Osorio Jiménez¹, Ignacio Mahillo Fernández²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario General de Villalba. Madrid

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

NefroPlus 2021;13(1):53-55

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Evaluar la relación entre deterioro cognitivo, mortalidad cardiovascular/no cardiovascular y biomarcadores relacionados con el endotelio en pacientes en hemodiálisis crónica.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio multicéntrico observacional prospectivo. Seguimiento hasta el fallecimiento, trasplante de riñón o retirada del tratamiento. Mediana del seguimiento de 30 meses.

■ Asignación



Al tratarse de un estudio observacional, no hay asignación aleatorizada. Se definen 3 grupos en función de las puntuaciones en una escala neurocognitiva realizada al inicio. Los grupos quedan definidos por los terciles de las puntuaciones. El cuestionario utilizado es la adaptación validada al portugués del Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly.

■ Ámbito



Los pacientes son reclutados en las unidades de diálisis de 3 centros de una ciudad del norte de Brasil.

■ Pacientes



Criterios de inclusión

Pacientes en hemodiálisis durante un mínimo de 3 meses. Edad de 18 años o más. Fluidez en el idioma por-

tugués y suficiente capacidad visual y auditiva para completar los cuestionarios neurocognitivos.

Criterios de exclusión

Psicosis o demencia crónica. Pacientes actualmente inestables, definidos como aquellos pacientes que están gravemente enfermos u hospitalizados en el momento de la evaluación. Esperanza de vida inferior a 6 meses o trasplante renal previo.

■ Enmascaramiento



No hay enmascaramiento.

■ Intervención

Al tratarse de un estudio observacional, no hay intervenciones.

■ Medición de variables

Mortalidad cardiovascular, mortalidad no cardiovascular y mortalidad por cualquier causa.

■ Tamaño muestral



No se describe que se realizase un cálculo del tamaño de muestra. El número final de pacientes analizados es 216.

■ Promoción y conflicto de intereses

Trabajo apoyado por el Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico de Brasil y la Coordinación para la Mejora del Personal de Nivel Superior.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Los pacientes fueron divididos en 3 grupos según los terciles de las puntuaciones globales del cuestionario cognitivo. Las características basales demográficas y clínicas fueron descritas en estos 3 grupos y se valoró la tendencia lineal a lo largo de estos mediante regresión lineal en variables cuantitativas y la prueba de Cochrane-Armitage en variables binarias.

Se encontraron tendencias estadísticamente significativas para edad, sexo y años de formación académica, y los pacientes con mejor función cognitiva fueron más jóvenes, hubo mayor proporción de hombres y con más años de formación académica.

Se evaluó la correlación entre los biomarcadores relacionados con el endotelio y la función cognitiva, mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman.

Se encontró asociación entre el deterioro cognitivo, la mortalidad cardiovascular y varios biomarcadores relacionados con el endotelio.

Variable principal

La variable principal es la *mortalidad cardiovascular*.

Modelo 1: *hazard ratio* (HR) [intervalo de confianza (IC) del 95%]: 0,31 (0,17-0,51).

Modelo 2: HR (IC del 95%): 0,32 (0,16-0,59).

Se valoró la asociación entre esta variable y la función cognitiva (puntuación en el cuestionario) mediante modelos anidados de regresión de Cox. Se llevaron a cabo 2 modelos. En el primero se ajustó por edad, sexo, años de formación académica, diabetes, hipertensión arterial, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus, enfermedad vascular periférica, niveles de hemoglobina, albúmina sérica, fósforo y Kt/V. En el segundo se ajustó también por los biomarcadores relacionados con el endotelio [sindecano 1, molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y angiopoyetina 2 (AGPT2)]. Los resultados fueron resumidos mediante el HR y su IC del 95%. En los modelos se validó el supuesto de riesgos proporcionales mediante el análisis de los residuos de Schoenfeld. Se encontró asociación entre la función cognitiva y la mortalidad. Los HR mostraron menor riesgo de mortalidad a mayor capacidad cognitiva. Los HR muestran la reducción del riesgo por cada incremento de una desviación típica en la puntuación del cuestionario.

Variables secundarias

Las variables secundarias son la *mortalidad no cardiovascular* y la *mortalidad por cualquier causa*.

Mortalidad no cardiovascular: HR (IC del 95%): 0,99 (0,96-1,03).

Mortalidad por cualquier causa: HR (IC del 95%): 1,06 (0,89-1,21).

Se valoró la asociación entre estas variables y la función cognitiva (puntuación en el cuestionario) mediante modelos anidados de regresión de Cox. Se llevaron a cabo modelos ajustados por edad, sexo, años de formación académica, diabetes, hipertensión arterial, arteriopatía coronaria, insuficiencia cardíaca, ictus, enfermedad vascular periférica, niveles de hemoglobina, albúmina sérica, fósforo y Kt/V. Los resultados fueron resumidos mediante el HR y su IC del 95%. En los modelos se validó el supuesto de riesgos proporcionales, mediante el análisis de los residuos de Schoenfeld. No se encontraron asociaciones.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El deterioro cognitivo se asoció con la mortalidad cardiovascular, pero no con la mortalidad no cardiovascular, en una cohorte de pacientes en hemodiálisis. Además, varios biomarcadores relacionados con el endotelio se asociaron con el deterioro cognitivo, lo que sugiere un vínculo entre el daño endotelial y el deterioro cognitivo en esta población. Sin embargo, la asociación entre el deterioro cognitivo y la mortalidad cardiovascular no fue explicada por ninguno de estos biomarcadores relacionados con el endotelio.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo en comparación con la población general. Además de los factores de riesgo vascular ya conocidos, existen otros, como son los niveles intracelulares bajos de folatos y tiamina, el metabolismo aberrante de óxido nítrico, el incremento de los radicales libres y el estrés oxidativo, que producen infla-

mación y muerte celular prematura. Todos estos factores aumentan la susceptibilidad a infartos cerebrales, enfermedad de pequeño vaso y a lesiones de la sustancia blanca, mediante daño directo al cerebro, lo que incrementa el riesgo de deterioro cognitivo.

Asimismo, la asociación entre enfermedad renal crónica y deterioro cognitivo se ha relacionado con una falta de adherencia al tratamiento, mayor discapacidad, un incremento de la hospitalización y de la mortalidad¹.

La mayor mortalidad de los pacientes en hemodiálisis crónica está asociada con factores de riesgo cardiovascular clásicos y otros no convencionales, como son el estrés oxidativo y la disfunción endotelial. Algunos marcadores de disfunción endotelial, como la molécula de adhesión intercelular soluble 1 (sICAM-1) y la molécula de adhesión celular vascular 1 (sVCAM-1), son importantes predictores de mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria. La sICAM-1 elevada se ha asociado con la supervivencia cardiovascular, mientras que los niveles altos de sVCAM-1, con mayor mortalidad global y cardiovascular. También podrían tener un papel pronóstico importante en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, ya que se ha observado que los niveles séricos de estos biomarcadores están aumentados en pacientes en hemodiálisis.

Dado su papel destacado en la enfermedad renal, hay estudios que investigan el papel predictivo de estos biomarcadores en pacientes urémicos. Muchos de ellos parecían estar asociados con la mortalidad en hemodiálisis. Sin embargo, es importante señalar que esta enfermedad es multifactorial e involucra a múltiples procesos que son difíciles de asociar con un único biomarcador².

En el estudio analizado, el número de pacientes reclutados es suficiente para dar validez a la asociación encontrada entre la función cognitiva y la mortalidad cardiovascular. Los HR indican una relación estrecha entre la mortalidad cardiovascular y la función cognitiva. Los intervalos de confianza no son muy amplios, a pesar de la gran cantidad de variables por las que se ajusta. Además, al haber ajustado por tantas variables, se elimina el posible efecto de todas ellas en la asociación y hace pensar que esta relación podría encontrarse también en poblaciones diferentes a la de este estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Al igual que los autores, concluimos que existe una asociación entre el deterioro cognitivo y mortalidad cardiovascular en pacientes en hemodiálisis.

Sin embargo, son necesarios más estudios clínicos que nos permitan identificar mejor los biomarcadores implicados en la patología cognitiva y vascular de los pacientes con enfermedad renal crónica.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Mortalidad

Tipo de artículo: Pronóstico

Palabras clave: Hemodiálisis. Mortalidad cardiovascular. Deterioro cognitivo. Biomarcador relacionado con el endotelio

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

No existe conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. Am J Kidney Dis. 2019;74:782-90.
2. Suvakov S, Jerotic D, Damjanovic T, Milic N, Pekmezovic T, Djukic T, et al. Markers of Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction Predict Haemodialysis Patients Survival. Am J Nephrol. 2019;50:115-25.

¿Podemos predecir la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis según sea su filtrado glomerular al inicio del tratamiento renal sustitutivo o la evolución de su función renal residual?

Lertdumrongluk P, Tantisattamo E, Obi Y, Nguyen HA, Kovesdy CP, Rhee CM, et al. Estimated glomerular filtration rate at dialysis initiation and subsequent decline in residual kidney function among incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1786-93.

Análisis crítico: Miguel Ángel Suárez Santisteban¹, Vanesa García-Bernalt Funes¹, Elena Davín Carrero², Javier Deira Lorenzo²

¹Unidad de Nefrología. Hospital Virgen del Puerto. Plasencia

²Sección de Nefrología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

NefroPlus 2021;13(1):56-58

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño

 Estudio multicéntrico nacional, retrospectivo y de cohortes, realizado con pacientes nuevos en hemodiálisis, de julio de 2001 a junio de 2006.

■ Asignación

 Observacional. Los pacientes se clasificaron en 4 grupos según su filtrado glomerular estimado (FGe) durante los 60 días antes del inicio de la hemodiálisis (HD): <6, de 6 a 8, de 8 a 10 y >10 ml/min/m².

■ Ámbito

 Datos obtenidos de 580 centros de diálisis para pacientes ambulatorios de EE. UU. Los autores hacen referencia a una gran organización de diálisis (*large dialysis organization*, LDO). Los datos se obtienen de su base de datos y del Formulario de Evidencia Médica 2728 del Sistema de Datos Renales de EE. UU. (USRDS).

■ Pacientes y tamaño de la muestra

 Se analiza a 127.304 pacientes que recibieron hemodiálisis en el periodo mencionado y que permanecieron en hemodiálisis más de 90 días. Se excluye a aquellos que no disponían de medición del FGe, usando la ecuación MDRD, en los 60 días previos (108.531), de la medición del aclaramiento renal de urea (KrU) basal o al cuarto trimestre (12.219) o con valores atípicos de nKrU. De este modo, quedan en el estudio 4.911, pero solo disponen de mediciones anuales del KrU 3.091, los cuales forman el análisis de supervivencia.

■ Intervención

No existe.

■ Enmascaramiento

 No existe.

■ Registro

No existe. El estudio fue aprobado por los Comités de Revisión Institucional de la Universidad de California, Irvine, y del Instituto de Investigación Biomédica de Los Ángeles, Harbor, Universidad de California, Los Ángeles.

No cuenta con consentimiento por escrito debido al gran tamaño de la muestra, al anonimato de los pacientes y a la naturaleza no intrusiva del estudio.

■ Seguimiento

No hay seguimiento, es un estudio retrospectivo.

■ Variables

Para minimizar la variabilidad, se promediaron todas las medidas repetidas del mismo paciente cada trimestre. Esto se usó en todos los modelos.

Cambio anual en el KrU

Se evaluó la evolución del KrU por trimestre, hasta los 24 meses. Al KrU promedio de cada trimestre se le restó el valor del KrU basal (media del primer trimestre). Se obtuvieron 4 categorías según la caída: -3, de -3 a -1,5, de -1,5 a 0 y de >0 ml/min/1,73 m². La categoría de 0 ml/min/1,73 m² fue designada como grupo de referencia.

Supervivencia

Se evaluó la supervivencia a los 24 meses.

■ Estadística

Para evaluar la influencia en la mortalidad de la evolución del KrU (en los primeros 8 trimestres) o del FGe y

de otras características basales, los autores emplearon diferentes test estadísticos ajustados a datos demográficos y/o comorbilidades. Entre ellos: pruebas no paramétricas, modelos lineales mixtos, regresión logística y test de Wald, y análisis de sensibilidad. Se utilizó un modelo de Cox de riesgos proporcionales para evaluar

si existía asociación entre el cambio anual en el KrU (principal predictor) y la mortalidad por todas las causas.

■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Características basales

La media de edad de los 4.911 pacientes al inicio del estudio era de 63 ± 15 años; el 41% eran mujeres, el 55% eran blancos no hispanos y el 25%, afroamericanos. El 62% tenían diabetes mellitus (DM). La mediana basal del KrU era de 2,20 (rango intercuartílico = 1,13-3,63 ml/min/1,73 m²). Los pacientes con mayor FGe al inicio tenían más probabilidades de ser más ancianos y blancos no hispanos, con una alta prevalencia de DM o de cardiopatía.

Trayectoria del aclaramiento renal de urea según el filtrado glomerular estimado al inicio de la hemodiálisis

La evolución del KrU fue considerablemente diferente según el FGe al inicio de la HD. Pacientes con mayor FGe tuvieron un descenso más rápido de su KrU durante los primeros 2 años de HD, tanto en el modelo no ajustado (PWald <0,001) como en el modelo ajustado (PWald <0,001). Esta asociación no se modificó por la raza, sexo, edad, o por la existencia de DM o de cardiopatía.

Cambio anual en el aclaramiento renal de urea y mortalidad

Mediante un análisis de regresión de Cox, los autores encuentran una asociación significativa entre el descenso más rápido del KrU en el primer año de HD y la mortalidad por todas las causas, lo cual se observó en todos los modelos ajustados. Considerando como grupo control aquellos pacientes que no presentaban pérdida del KrU al año, tenían un riesgo relativo de muerte del 20% aquellos pacientes cuya caída era menor de 1,5 al año; del 42% si la caída era entre 1,5 y 3 ml, y del 88% si la pérdida del KrU fue mayor de 3 ml/min/1,73 m². No hubo diferencias entre subgrupos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este estudio demuestra que los pacientes que inician HD con un FGe más alto tienen un descenso más rápido de la función renal residual (FRR) medido por el KrU durante los primeros 2 años después del inicio de la HD¹. Esta asociación no se modifica por la raza, sexo, edad, DM o cardiopatía. También se observa que un descenso más rápido del KrU en el primer año se asocia con mayor mortalidad por cualquier causa. Los autores resaltan que son precisos estudios bien diseñados para dilucidar los mecanismos que subyacen entre la asociación de un mayor FGe al iniciar la HD y el descenso rápido de la FRR.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio epidemiológico examina la relación entre el FGe al inicio de la HD y la caída de la FRR en el primer año con la supervivencia. Si bien en 2010 el estudio IDEAL ya demostró que no existía beneficio por iniciar antes el TRS, en 2016 seguía iniciando HD con FGe >10 ml/min/1,73 m² el 40% de los pacientes. Además, como se menciona en el artículo, otros trabajos observacionales y un metaanálisis (ref. 7) han demostrado un exceso en la mortalidad del 3-4% por cada ml/min de incremento del FGe al inicio de la HD. Deberíamos preguntarnos qué perpetúa entre la comunidad nefrológica la idea de «adelantar» el inicio de la HD para mejorar los resultados.

Otro tema fascinante que aborda el estudio es la importancia clínica de la FRR en la HD. Creemos no equivocarnos si reconocemos que este tema ha emergido en los últimos años. Las guías actuales de la National Kidney Foundation de 2015 reconocen la importancia que tiene la FRR en el tratamiento y su correlación con la supervivencia. Todos debemos esforzarnos por medirla y preservarla, dado el alto porcentaje de pacientes que inician con una KrU importante. Su aclaramiento continuo, su capacidad para eliminar toxinas urémicas ligadas a proteínas y otras cualidades excretoras o metabólicas nos obligan a conservarla. Varios ensayos clínicos aleatorizados, entre ellos DiPPI (*Evaluación de la seguridad y eficacia de la hemodiálisis progresiva en nuevos pacientes*)² esclarecerán el papel de la HD progresiva en la preservación de la FRR.

Por último, cabe mencionar algunas limitaciones que tiene este estudio y que ya mencionan los autores; algunas son inherentes a cualquier estudio retrospectivo u observacional.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Son 2, al igual que las de los autores. Iniciar HD con un FGe elevado no es beneficioso para el paciente y un descenso rápido de la FRR tras iniciar la HD aumenta el riesgo de muerte por cualquier causa.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: Tratamiento renal sustitutivo (o hemodiálisis)

Subtema: Función renal residual en el paciente en hemodiálisis

Tipo de artículo: Retrospectivo y de cohortes

Palabras clave: Función renal residual. Filtrado glomerular estimado. Hemodiálisis

NIVEL DE EVIDENCIA: Baja-moderada

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Los Dres. Miguel Ángel Suárez, Vanesa García-Bernalt, Elena Davín y Javier Deira declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lertdumrongluk P, Tantisattamo E, Obi Y, Nguyen HA, Kovesdy CP, Rhee CM, et al. Estimated glomerular filtration rate at dialysis initiation and subsequent decline in residual kidney function among incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1786-93. doi: 10.1093/ndt/gfaa055. PMID: 32388562.
2. Suárez MA, García-Cabrera E, Gascón A, López F, Torregrosa E, García GE, et al. Rationale and design of DiPPI: A randomized controlled trial to evaluate the safety and effectiveness of progressive hemodialysis in incident patients. *Nefrologia*. 2018;38:630-8.

¿La presencia de anemia al inicio de la hemodiálisis aumenta la mortalidad durante el primer año?

Karaboyas A, Morgenstern H, Waechter S, Fleischer NL, Vanholder R, Jacobson SH, et al. Low hemoglobin at hemodialysis initiation: an international study of anemia management and mortality in the early dialysis period. *Clin Kidney J.* 2020;13:425-33.

Análisis crítico: **Estefanya García Menéndez, Darío Janeiro Marín, Paula López Sánchez**

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

NefroPlus 2021;13(1):59-61

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, abierto, sin enmascaramiento a partir de una base de datos prospectiva (estudio DOPPS). El seguimiento máximo es de 1 año tras inicio de la hemodiálisis (HD) o hasta el fallecimiento o la pérdida de seguimiento antes del evento principal.

■ Asignación

 Estudio observacional, sin intervención.

■ Enmascaramiento

 Estudio abierto.

■ Ámbito

 El estudio DOPPS es un estudio internacional, multicéntrico, de pacientes mayores de 18 años tratados en centros de hemodiálisis de 21 países.

■ Pacientes

 De los 7.225 pacientes con seguimiento superior a 1 mes incluidos en la fase 4-5 del DOPPS (2009-15), aquellos que tenían una concentración de hemoglobina (Hb) igual o superior a 10 g/dl en el 4.º mes (n = 4.604) y se agruparon en 4 categorías:

- Hb <8 g/dl: 283 (6%).
- Hb 8-9 g/dl: 822 (18%).
- Hb 9-10 g/dl: 1.260 (28%).
- Hb 10-11 g/dl: 1.209 (27%).
- Hb >11 g/dl: 897 (20%).

■ Intervención

Estudio observacional, sin intervención.

Variables de resultados

La variable principal es la mortalidad por cualquier causa que ocurre entre el mes 4 y el mes 12 (si la Hb >10 g/dl en el 4.º mes).

Variables secundarias

- Dosis de agente estimulante de la eritropoyesis (AEE) en los primeros 3 meses.
- Dosis de hierro i.v. en los primeros 3 meses.
- Mortalidad por cualquier causa entre el mes 4 y el mes 12 no limitada a Hb >10 g/dl en el mes 4.
- Mortalidad por cualquier causa entre el mes 4 y el mes 12 entre aquellos pacientes con Hb <10 g/dl en el mes 4.

■ Tamaño muestral

 No se estima el tamaño muestral. Se incluye a todos aquellos que cumplen los criterios de inclusión.

■ Promoción

The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Program está apoyado por Amgen, Kyowa Hakko Kirin and Baxter Healthcare, y recibe soporte especial en proyectos y países específicos. El autor S. Waechter es empleado de Vifor Pharma Int.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se analizó a 4.604 pacientes con concentraciones de Hb $\geq 10,0$ g/dl en el mes 4 después de iniciar la HD. De este grupo de pacientes, el 53% tenía una Hb $< 10,0$ g/dl en el mes 1, incluido el 6% con Hb $< 8,0$ g/dl. Además, el 20% tenía Hb $\geq 11,0$ g/dl en el mes 1, incluido el 7% con Hb $\geq 12,0$ g/dl y el 2% con Hb $\geq 13,0$ g/dl. La media de Hb en el mes 4 estaba entre 11,3 y 11,6 g/dl en los 5 grupos. Los pacientes con menor Hb en el mes 1 eran más jóvenes, con mayor porcentaje de catéter como acceso vascular y dosis más elevadas de AEE durante los siguientes 3 meses, pero con dosis de hierro i.v. solo levemente más elevadas que el resto. En términos de analítica tuvieron menor índice de saturación de la transferrina, con una ferritina elevada y valores de albúmina sérica más baja en el mes 1, pero estas diferencias se redujeron al mínimo en el mes 4. No hubo diferencias en la prevalencia de las comorbilidades en el mes 1.

Variable principal

Los resultados de la variable principal se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. Hazard ratio (HR) de mortalidad según la hemoglobina (Hb) medida en el primer mes después del inicio de la hemodiálisis (HD), por nivel de ajuste de covariables, entre pacientes con Hb $\geq 10,0$ g/dl en el 4.º mes después de comenzar la HD

	n (%)	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
<i>Hb (g/dl) durante el primer mes después del inicio de la HD</i>				
<8,0	283 (6)	1,81 (1,07-3,05)	2,10 (1,25-3,54)	1,99 (1,18-3,38)
8,0-8,9	822 (18)	1,23 (0,81-1,86)	1,30 (0,87-1,95)	1,23 (0,83-1,84)
9,0-9,9	1.260 (28)	1,52 (1,06-2,18)	1,39 (0,96-2,01)	1,35 (0,93-1,95)
10,0-10,9	1.209 (27)	1,28 (0,89-1,85)	1,26 (0,86-1,84)	1,18 (0,81-1,73)
>11,0	897 (20)	1 (Ref.)	1 (Ref.)	1 (Ref.)
Número de fallecidos (%)	277 (6)			

Adaptada de Angelo Karaboyas, Hal Morgenstern, Sandra Waechter, Nancy L. Fleischer, Raymond Vanholder, Stefan H. Jacobson, Manish M. Sood, Douglas E. Schaebel, Masaaki Inaba, Ronald L. Pisoni y Bruce M. Robinson, «Low hemoglobin at hemodialysis initiation: an international study of anemia management and mortality in the early dialysis period», *Clinical Kidney Journal*, 2020, vol. 13, núm. 3, págs. 425-433, con permiso de Oxford University Press en representación de la European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association.

HR (intervalo de confianza del 95%) de la mortalidad por todas las causas mediante modelo de Cox truncado a la izquierda desde el mes 4 al mes 12 de HD; todos los modelos de Cox estratificados por fase DOPPS, país y afiliación a la cadena de diálisis de EE. UU. Modelo 1: no ajustado; modelo 2: ajustado por edad, sexo, índice de masa corporal, 5 comorbilidades (diabetes, hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica y cáncer) y catéter; modelo 3: ajuste adicional para la albúmina sérica y el fósforo en los meses 1 y 4, y Hb en el mes 4.

Variables secundarias

Respecto a la mortalidad y el tratamiento, se analizó a los 5.959 pacientes que alcanzaron el 4.º mes de inicio de HD. Se observó una elevada mortalidad para los pacientes con dosis elevadas de AEE superior a 25.000 UI/semana con una HR de 1,43 (1,02- 2,01) frente a una dosis de 5.000-10.000 UI/semana.

En el ajuste por dosis de hierro intravenoso y mortalidad, se observó la mínima tasa de mortalidad con dosis de 200-399 mg/semana.

Efectos secundarios

No se indican.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores observan que el manejo de la anemia anterior al inicio de la HD mejora la supervivencia en los meses sucesivos, evitando la necesidad de un tratamiento intensivo de la anemia y, como consecuencia, un rápido aumento de Hb en el período inicial de la HD. Además, ayuda también a obtener beneficios a largo plazo con un adecuado control de la anemia en estadios de prediálisis.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un trabajo multicéntrico, realizado a partir de una gran base de datos que nos permite observar diferentes pautas de tratamiento con hierro y AEE, sin olvidar que se trata de un estudio retrospectivo, aunque sobre base prospectiva.

Como puntos débiles hay una pérdida importante de pacientes para el análisis final (de 7.225 pacientes incluidos se analizan 4.604 pacientes) debido a 160 muertes en los primeros 4 meses; hay 1.106 abandonos del estudio sin especificar la causa, 1.122 pacientes con Hb <10 g/dl al 4.º mes y 233 sin medición de la Hb. Se desconoce la mortalidad cruda por estrato sin describir a los fallecidos por grupo. Asimismo, no se realiza un análisis de la influencia de la dosis de AEE y del hierro intravenoso sobre la mortalidad, con parámetros de inflamación como la proteína C-reactiva o la función renal residual. Tampoco queda registrada la dosis de AEE anterior al inicio de la HD.

En este análisis multicéntrico, es llamativo el manejo más intensivo de tratamientos con hierro intravenoso en EE. UU. respecto a Europa, indiferentemente de los valores de Hb media.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidimos con los autores en la importancia de un adecuado control de la anemia desde las etapas de enfermedad renal crónica avanzada anteriores a la necesidad de tratamientos renales sustitutivos. Se establece de manera primordial la optimización del uso de herramientas habituales como el tratamiento con ESA o hierro intravenoso que permitan la progresiva adaptación de nuestros pacientes hasta el inicio de las técnicas de diálisis.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica-hemodiálisis

Tema: Anemia

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Anemia. Hemodiálisis. Hemoglobina. Agente estimulante de la eritropoyesis. Índice de saturación de la transferrina. Mortalidad

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

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

Conflicto de intereses

Los Dres. Darío Janeiro Marín, Estefanya García Menéndez y Paula López Sánchez declaran que no tienen conflictos de interés.

¿La donación de riñón en vida condiciona un riesgo aumentado de rigidez y presión arterial en el donante?

Price AM, Greenhall GHB, Moody WE, Steeds RP, Mark PB, Edwards NC, et al.; EARNest investigators. Changes in blood pressure and arterial hemodynamics following living kidney donation. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15:1330-9.

Análisis crítico: **Elena Guillén, Miquel Blasco**

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Centro de Referencia en Enfermedad Glomerular Compleja del Sistema Nacional de Salud (CSUR). Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona

NefroPlus 2021;13(1):62-65

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

El objetivo del estudio fue valorar el efecto que tiene, de forma aislada, la disminución de la función renal sobre la rigidez arterial y la presión arterial (PA), sin la influencia que ejercen sobre estas el resto de alteraciones que se producen en la enfermedad renal crónica (ERC).

■ Tipo de diseño y seguimiento

El estudio EARNest (Effect of A Reduction in GFR after NEphrectomy on arterial Stiffness and central hemodynamics) es un estudio de cohortes, prospectivo y multicéntrico realizado en Reino Unido, en el cual participaron 7 centros con amplia experiencia en trasplante renal de donante vivo. El tiempo de reclutamiento propuesto inicialmente fue de 2 años, aunque finalmente se alargó hasta 3 años (abril de 2012-mayo de 2015), con un tiempo de seguimiento de 12 meses.

■ Población del estudio

Todos los individuos de la población incluida en el estudio fueron considerados candidatos óptimos para ser donantes de riñón vivo, de acuerdo con los criterios de la Sociedad Británica de Trasplante.

La población que se estudió estuvo formada por donantes de riñón en vida. En la población control se incluyó a aquellos individuos que finalmente fueron rechazados para la donación por razones inmunológicas o relacionadas con el receptor.

■ Variables evaluadas e intervención

Las variables evaluadas fueron:

- PA en la consulta: se tomaron 3 determinaciones en el brazo no dominante tras 5 minutos de descanso, tanto en decúbito supino como en bipedestación.
- PA ambulatoria: controlada durante 24 horas mediante un dispositivo homologado.
- Onda de pulso arterial: mediante un dispositivo que incorpora un micromanómetro de alta precisión y un electrocardiógrafo, se adquirieron varias deter-

minaciones de la velocidad de la onda de pulso y de su morfología en las arterias carótida y femoral.

- Análisis de la onda de pulso: a partir de las ondas de pulso arterial, se calcularon de manera indirecta la presión arterial central y el índice de aumento. Este último se define como el porcentaje de la presión aórtica que es atribuido a la onda refleja que se produce como consecuencia del retorno de la vasculatura periférica y es un indicador de la rigidez arterial central.
 - Filtrado glomerular estimado (FGe): mediante la fórmula CKD-EPI. Además, en algunos donantes se realizó un estudio isotópico con ácido etilendiaminotetraacético marcado con cromo 51 para evaluar el aclaramiento renal.
 - A nivel sérico: calcio, fósforo, ácido úrico y albúmina.
 - A nivel urinario: cociente albúmina-creatinina.
- Todas estas variables se estudiaron de forma basal (en el caso de los donantes renales, 6 semanas antes de la nefrectomía) y a los 12 meses.

■ Tamaño muestral



De acuerdo con algunos estudios previos, se asumió una desviación estándar de 10 mmHg para la PA y de 1,0 m/s para la velocidad de la onda de pulso al comparar los valores basales y a los 12 meses dentro de cada grupo.

Se calculó que un tamaño muestral de 800 individuos (400 por grupo) tendría una potencia del 80% para detectar diferencias de 2,2 mmHg en la PA y 0,22 m/s en la velocidad de la onda de pulso, utilizando una prueba de la *t* de Student bilateral con un nivel de significación del 2,5%. Según estas estimaciones, el tamaño muestral estimado fue de 880 individuos (440 donantes y 440 controles).

■ Promoción

El estudio EARNest estuvo financiado por la beca PG/12/35/29403 de la British Heart Foundation.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Población de estudio final y análisis basal de los grupos

En total, se reclutó a 469 pacientes y 22 fueron excluidos por no contar con suficientes datos para el análisis. De los restantes, 141 no pudieron realizar el seguimiento a los 12 meses, por lo que la población final constó de 306 pacientes: 168 donantes y 138 controles. Cabe destacar que los individuos que no realizaron el seguimiento a los 12 meses tuvieron características similares a los que permanecieron en el estudio.

Las características demográficas fueron similares entre ambos grupos, incluyendo el porcentaje de pacientes con hipertensión arterial (HTA) previa (el 7% de los controles frente al 10% de los donantes). Únicamente se encontraron diferencias en la edad (51 frente a 49 años; $p = 0,003$) y en el hábito tabáquico (el 46 frente al 33%; $p = 0,007$), que fueron superiores en el grupo de los donantes.

Resultados primarios: variables hemodinámicas

En ambos grupos, el 9% de los pacientes desarrollaron HTA a los 12 meses de seguimiento, sin observar diferencias en este aspecto ($p = 0,18$). Tampoco hubo diferencias considerables entre ambos grupos en los valores hemodinámicos basales.

A los 12 meses, no se observaron cambios en la PA sistólica ambulatoria entre ambos grupos: 0,1 mmHg [intervalo de confianza (IC) del 95%, de -1,7 a 1,9] en los donantes frente a 0,6 mmHg (IC del 95%, de -0,7 a 2,0) en los controles, con una diferencia entre ambos grupos de -0,5 mmHg (IC del 95%, de -2,8 a 1,7; $p = 0,62$). Sin embargo, la PA sistólica en consulta a los 12 meses fue superior en los donantes, con una diferencia entre ambos grupos de 2,8 mmHg (IC del 95%, de 0,3 a 5,4; $p = 0,003$). Asimismo, la frecuencia cardíaca ambulatoria fue superior en los donantes a los 12 meses tras la nefrectomía, con una diferencia de 2,8 lpm (IC del 95%, de 0,1 a 5,5; $p = 0,04$).

En cuanto a la velocidad de la onda de pulso, no se observaron diferencias en los valores basales ni a los 12 meses entre ambos grupos: 0,3 m/s (IC del 95%, de 0,1 a 0,4) en donantes frente a 0,2 m/s (IC del 95%, de 0,0 a 0,4) en controles; la diferencia entre ambos fue de 0,1 m/s (IC del 95%, de -0,2 a 0,3; $p = 0,49$). Tampoco se observaron diferencias en el índice de aumento corregido por la frecuencia cardíaca. Sin embargo, se observó un aumento de la PA sistólica central a los 12 meses en el grupo de los donantes, con una diferencia respecto al grupo control de 3,3 mmHg (IC del 95%, de 0,3 a 6,3; $p = 0,003$).

Resultados secundarios: variables analíticas

A los 12 meses, en los donantes el FGe disminuyó $2,7 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (91 ± 15 frente a $64 \pm 14 \text{ ml/min/1,73 m}^2$; $p < 0,001$), mientras que en el grupo control se mantuvo estable (94 ± 16 frente a $96 \pm 17 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

En cuanto a los parámetros de la bioquímica sanguínea, los donantes presentaron una disminución importante de los niveles de fósforo sérico a los 12 meses ($-0,31 \text{ mg/dl}$; IC del 95%, de $-0,31$ a $-0,10$; $p < 0,001$) y, en cambio, los niveles de ácido úrico aumentaron ($0,9 \text{ mg/dl}$; IC del 95%, de $0,7$ a $1,0$; $p < 0,001$). Sin embargo, en el grupo control no se observaron variaciones en estos parámetros a los 12 meses.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que no se producen cambios en los niveles de PA ni en la rigidez arterial a los 12 meses posnefrectomía, a pesar de los cambios observados en la función renal y en la bioquímica sanguínea de los donantes. Con ello, sugieren que en la patogenia de la HTA y la afectación cardíaca que ocurren en la ERC intervienen otros mecanismos, además de la disminución del FGe.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

En los últimos años, el trasplante renal de donante vivo se ha convertido en una opción de tratamiento con grandes ventajas para la ERC terminal ya que ofrece los mejores resultados a largo plazo en cuanto a supervivencia del injerto y del paciente, y puede realizarse de manera programada, lo que confiere un beneficio importante, sobre todo en cuanto a grado de morbilidad e inmunización. Además, es una excelente opción para reducir las listas de espera¹.

Además, la ERC *per se* se ha establecido como un factor de riesgo cardiovascular, condicionado principalmente por la HTA y la rigidez arterial. La rigidez arterial, medida a través de la velocidad de la onda de pulso, ha demostrado ser un predictor de mortalidad en los pacientes con ERC. Sin embargo, no queda del todo claro si los cambios que se producen a nivel vascular son consecuencia

únicamente de la disminución de nefronas funcionantes que tiene lugar en esta entidad o si a este hecho contribuyen el resto de las alteraciones asociadas a la ERC, como la inflamación y la acumulación de toxinas urémicas.

Así, el objetivo de los autores del estudio EARNEST fue evaluar si los donantes renales tienen un riesgo más elevado de desarrollar rigidez e HTA, y, de forma indirecta, poder evaluar el peso real que tiene la disminución del FGe en su desarrollo.

En el estudio, el porcentaje de pacientes que desarrolló HTA tras los 12 meses de seguimiento fue igual en los 2 grupos (9%; $p = 0,18$). No se observaron diferencias considerables en las cifras de PA periférica a los 12 meses de la nefrectomía entre los donantes y los controles, y tampoco en la velocidad de onda de pulso ni en el índice de aumento. Sin embargo, los donantes presentaron cifras más elevadas de PA central a los 12 meses de la nefrectomía en comparación con los controles (+2,1 frente a -1,2 mmHg; $p = 0,03$).

La HTA constituye una de las principales causas de ERC a nivel mundial y, además, es un factor de riesgo cardiovascular claramente establecido. En este sentido, la elevación de la PA central se ha relacionado más que la PA periférica con la hipertrofia del ventrículo izquierdo, el grosor íntima-media carotídeo y, en general, con los eventos cardiovasculares. Por ello, un adecuado conocimiento de la patogenia de la HTA permitirá llevar a cabo un adecuado control, especialmente en poblaciones vulnerables de desarrollar ERC, como podrían ser los donantes renales en vida. Si bien la disminución del FGe está claramente asociada con un aumento de la mortalidad en los pacientes con ERC, existen controversias en cuanto a las consecuencias que presentan los donantes renales a nivel cardiovascular. Algunos estudios afirman que los donantes de riñón presentan mayor susceptibilidad para desarrollar factores de riesgo cardiovascular, como hipertrofia ventricular o aumento de rigidez arterial periférica, sin que esto se asocie con cambios en las determinaciones de PA ambulatoria. Con ello sugieren que la medición no invasiva de la PA quizá no sea una medida suficiente para controlar el riesgo cardiovascular en esta población². En contraposición, otros autores han publicado que el riesgo de calcificación arterial no aumenta tras la donación³ y que, en aquellos donantes que desarrollan HTA tras la nefrectomía, esta se produce a largo plazo [mediana de 15,3 (de 7,9 a 23,7) años] y en relación con factores similares a los de la población general⁴.

En cuanto a la función renal, en el estudio se observó que los donantes presentaron una disminución del FGe a los 12 meses, lo que supuso que 6 donantes (3%) presentaran ERC G3b y un donante (0,01%), ERC G4. De forma natural, tras la nefrectomía se produce una hiperfiltración compensatoria por parte del riñón restante, lo que hace que la disminución del FGe inmediatamente después de esta no sea importante (aproximadamente, del 30%). Sin embargo, estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo (>30 años) han demostrado que existe mayor riesgo de desarrollar ERC en los donantes renales, aunque este no es superior al de la población general⁵.

Como limitación importante, ya puntualizada por los propios autores, no se pudo reclutar el tamaño muestral calculado para alcanzar potencia estadística, lo cual limita la capacidad del estudio para detectar pequeñas variaciones en las variables estudiadas. Además, un porcentaje importante de los participantes iniciales (31%) no realizó el seguimiento a los 12 meses, sobre todo debido a motivos geográficos. Sin embargo, los autores explican que los pacientes que abandonaron el seguimiento presentaron características similares a los que lo finalizaron, de forma que esto no afectaría a la validez interna del estudio.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

A pesar de las limitaciones en el reclutamiento de participantes, el estudio responde a los objetivos marcados por los autores y demuestra que la disminución de la función renal de manera aislada no condiciona cambios importantes a nivel vascular en los donantes renales en vida. Estos resultados están en consonancia con lo ya publicado en otras series. Sin embargo, los resultados de los trabajos que se han realizado en esta línea no son uniformes, por lo que son recomendables más estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo que permitan evaluar el riesgo cardiovascular en los donantes renales en vida y, con ello, optimizar los criterios de selección.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal, donación en vida

Tema: Hipertensión arterial

Tipo de artículo: Original. Ensayo clínico, multicéntrico, prospectivo y controlado

Palabras clave: Hipertensión arterial. Rigidez arterial. Enfermedad renal crónica. Donación de riñón en vida

NIVEL DE EVIDENCIA: 2b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B

Conflicto de intereses

Los Dres. Elena Guillén y Miquel Blasco declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García Martínez M, Calderari Fernández E, Sánchez Bercedo S, Martínez Alpuente I, Valentín Muñoz M de la O. El trasplante renal de donante vivo: una opción terapéutica en Consulta de Enfermedad Renal Crónica Avanzada. *Enfermería Nefrológica*. 2019;22:124-8.
2. Buus NH, Carlsen RK, Hughes AD, Skov K. Influence of renal transplantation and living kidney donation on large artery stiffness and peripheral vascular resistance. *Am J Hypertens*. 2020;33:234-42.
3. De Seigneux S, Ponte B, Berchtold L, Hadaya K, Martin PY, Pasch A. Living kidney donation does not adversely affect serum calcification propensity and markers of vascular stiffness. *Transpl Int*. 2015;28:1074-80.
4. Sanchez OA, Ferrara LK, Rein S, Berglund D, Matas AJ, Ibrahim IH. Hypertension After Kidney Donation: Incidence, Predictors and Correlates. *Am J Transplant*. 2018;18:2534-43.
5. Lentine KL, Lam NN, Segev DL. Risks of living kidney donation: Current state of knowledge on outcomes important to donors. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14:597-608.

¿Es eficaz y segura la fosfomicina como profilaxis de la infección de las vías urinarias en el paciente trasplantado renal reciente?

Rosado-Canto R, Parra-Avila I, Tejeda-Maldonado J, Kauffman-Ortega C, Rodriguez-Covarrubias FT, Trujeque-Matos M, et al. Perioperative fosfomycin disodium prophylaxis against urinary tract infection in renal transplant recipients: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35:1996-2003.

Análisis crítico: Miguel Ángel Pérez Valdivia, Alejandro Suárez Benjumea, Carmen González Corvillo, Marta Suñer Poblet

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

NefroPlus 2021;13(1):66-70

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico prospectivo controlado con placebo, de distribución aleatoria, doble ciego y unicéntrico. Tiempo de seguimiento de 14 meses.

■ Asignación

- Los participantes fueron distribuidos al azar para recibir fosfomicina o placebo como profilaxis para las infecciones urinarias tras la manipulación urológica durante los primeros meses tras el trasplante renal. Un grupo externo de colaboradores supervisó la aleatorización, que se realizó mediante un *software online* que asignaba a cada participante a uno de los brazos en proporción 1:1, en grupos de 4 estratificados por género. La farmacia hospitalaria mantuvo el enmascaramiento mediante el empleo de bolsas de suero salino al 0,9% (100 ml), etiquetadas con el número asignado a cada participante. No había diferencias objetivas en el aspecto de los preparados finales en ambos brazos, pese a que en el grupo de tratamiento se diluían 4 g de fosfomicina disódica.

■ Enmascaramiento

- El ensayo se realizó con enmascaramiento triple pese a que en el artículo se describe como doble ciego, ya que en la redacción de este describen que tanto pacientes como médicos y analistas estadísticos no saben a qué grupo de tratamiento se había asignado a los participantes.

■ Ámbito

- Centro hospitalario de tercer nivel en Ciudad de México.

■ Pacientes

- Se incluyó a todos los receptores de trasplantes renales de donante vivo y cadáver, mayores de 18 años, reali-

zados entre septiembre de 2016 y noviembre de 2017. El criterio de exclusión fue alergia conocida a trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMX) o fosfomicina. Una vez iniciado el estudio, se excluyó a aquellos pacientes que mantuvieron el catéter urinario (sonda vesical) o el catéter doble J más de 15 o 30 días, respectivamente, tras el trasplante.

■ Intervención

Se reclutó a 82 pacientes, que se aleatorizaron en 2 grupos de tratamiento: fosfomicina (FOS) (n = 41) o placebo (n = 41). Tras la aleatorización se excluyó a 5 pacientes por mantenimiento prolongado de sonda vesical o catéter doble J. Por tanto, para el análisis por protocolo (PP), se evaluó a 40 individuos en el grupo de fosfomicina y a 37 individuos en el grupo de placebo.

Todos los pacientes incluidos y aleatorizados inicialmente se evaluaron mediante un análisis por intención de tratar (ITT) y solo los individuos que se adherieron estricta y completamente a la intervención se analizaron PP.

■ Variables de resultado

Variable principal

Número de episodios de infecciones urinarias sintomáticas (ITU) y bacteriuria asintomática (BA) entre el grupo tratado con fosfomicina y el placebo en las primeras 7 semanas tras el trasplante.

Variables secundarias

- Tiempo hasta el primer episodio de ITU/BA.
- Incidencia de ITU/BA, hospitalizaciones secundarias a ITU, infecciones por *Clostridium difficile* e infecciones por bacterias multirresistentes.
- Resultados de seguridad: tasa de eventos adversos relacionados con sobrecarga de volumen, problemas gastrointestinales o hematológicos; incidencia

de rechazo agudo, pérdida del injerto o muerte del paciente.

■ Tamaño muestral



Para su cálculo, en primer lugar, evaluaron la incidencia de ITU/BA en las primeras 7 semanas tras recibir el órgano del año previo, que fue de 0,83 episodios/paciente.

Al ser la hipótesis del estudio la reducción a 0,40 episodios/pacientes en el brazo experimental, estimaron, mediante la fórmula de comparación de medias con una potencia del 80% y un error de tipo I del 0,05, la necesidad de incluir, al menos, a 40 pacientes en cada

brazo. Estimaron unas pérdidas del 2% de individuos a lo largo del seguimiento, por lo que finalmente se incluyó a 82 pacientes.

■ Promoción y conflictos de intereses

Este estudio se realizó con el apoyo de Laboratorios Senosiain S.A. de C.V., México (comercializador del fármaco del brazo experimental). Uno de los autores reconoce haber recibido subvenciones por investigación por parte de Senosiain y este fue el responsable de la integridad del análisis de los datos.

El resto de los autores declaran no presentar conflicto de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se obtuvieron 2 grupos muy homogéneos con unas características previas al trasplante de: una media de edad de 41($\pm$ 15) años, la mayoría varones (63%); la etiología principal de enfermedad renal crónica era: no filiada (56%), seguida de asociada a diabetes (18,3%) sin diferencia en patologías con tratamiento inmunosupresor previo (lupus eritematoso sistémico/glomerulonefritis primarias). El 22% eran diabéticos antes del trasplante. Otras características: retrasplantados (12,2%), donante cadáver (53,7%) y uso de timoglobulina en la inducción (68,3%), todas ellas sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos del estudio. Tan solo hubo diferencias en el número de pacientes con anticuerpos específicos del donante (DSA) anteriores al trasplante [fosfomicina, 19 (46,3%) frente a placebo, 8 (19,5%); $p = 0,01$].

Tras el trasplante, tampoco hubo diferencias considerables en las variables analizadas en cuanto a días de hospitalización, tasa de función renal retrasada (8,5%) y tiempo hasta la retirada de la sonda vesical (3 días) o del catéter doble J (22 días).

Resultados de la variable principal

Los resultados de la variable principal se exponen en la tabla 1.

Tabla 1. Infección urinaria o bacteriuria asintomática

	Grupo I (FOS) (n = 41)	Grupo II (placebo) (n = 41)
RR (IC del 95%)		0,48 (0,28-0,82)
RAR (%) (IC del 95%)		31,7 (11,3-52,1)
RRR (%) (IC del 95%)		52 (18-72)
NNT (IC del 95%)		4 (2-9)

FOS: fosfomicina; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; NNT: número que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo; RRR: reducción del riesgo relativo.

Resultados de las variables secundarias

En este caso, los autores también describen los resultados del análisis por intención de tratar (ITT) y el análisis por protocolo (PP).

- El brazo de tratamiento con FOS presentó mayor tiempo libre de eventos combinados (ITU/BA) en ambos análisis (ITT: FOS, 75,1% frente a placebo, 53,3%; $p = 0,043$; PP: FOS, 75% frente a placebo, 51,4%; $p = 0,029$). Esta diferencia fue a expensas del tiempo libre de ITU sintomática (ITT, $p = 0,001$; PP, $p < 0,001$), ya que no se encontraron en el tiempo libre de BA (p no significativa).

- La incidencia de ITU en el conjunto de la población fue del 21,9%, y fue considerablemente menor en el grupo tratado con FOS (ITT: el 7,3 frente al 36,6%; $p = 0,001$; PP: el 7,5 frente al 40,5%; $p = 0,001$). La incidencia de BA en la población se situó en el 17% sin diferencias entre ambos grupos (ITT/PP: p no significativa).
- La tasa global de ITU sintomática que precisó hospitalización fue del 9,8%, con una tendencia a menor frecuencia en el grupo de fosfomicina (ITT: el 2,4 frente al 17,1%; $p = 0,057$; PP: el 2,5 frente al 18,9%; $p = 0,025$).
- Hubo un total de 7 casos de pielonefritis (8,5% global), también con una tendencia a mayor frecuencia en el grupo de placebo, pero sin diferencia estadística (ITT: el 2,4 frente al 14,5%; $p = 0,1$; PP: el 2,5 frente al 16,2%; $p = 0,051$).
- Por último, no hubo diferencia en la frecuencia de aparición de gérmenes multiresistentes en ambos grupos (p no significativa).

Efectos secundarios

No hubo diferencias considerables (p no significativa) en ninguna de las variables evaluadas entre ambas ramas del estudio: sobrecarga hídrica, infección por *Clostridium difficile*, alteraciones iónicas o problemas hematológicos o gastrointestinales. No hubo ningún caso de pérdida del injerto o muerte durante el periodo de seguimiento del estudio.

No se comunicaron datos sobre la incidencia de rechazo agudo pese a estar incluida dentro de las variables que debían evaluarse.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Añadir fosfomicina intravenosa a la profilaxis estándar con TMP/SMX en el momento de la manipulación urológica es eficaz y seguro para reducir la incidencia de episodios de infección urinaria en las 7 primeras semanas postrasplante.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de FOS se ha incrementado en los últimos años en el trasplante renal. Las razones son diversas: el incremento de las resistencias a los antibióticos «tradicionales», el buen perfil de seguridad en que destaca la ausencia de nefrotoxicidad, con la posibilidad de utilizarlo con filtrados glomerulares reducidos, y la ausencia de interacciones con inmunosupresores. Su utilidad en las ITU bajas o cistitis en el trasplante renal está documentada como publica el Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante con una tasa de curación clínica del 83,9% y el 70,2% de curación microbiológica. En un estudio retrospectivo realizado en Países Bajos sobre el uso de fosfomicina en las ITU en el trasplante renal, las tasas de curación microbiológica fueron del 28% para ITU de vías urinarias inferiores (*lower-ITU*) con una curación clínica del 67%.

Existen pocos estudios sobre su uso como profilaxis en los primeros meses tras el trasplante renal y la mayoría de ellos son de hace 2 décadas. En una revisión sistemática cuya variable principal del estudio fue la pérdida del injerto no hubo diferencias entre el grupo de profilaxis y el grupo de no intervención. Sí se constató una reducción en el número de bacteriemias en el grupo de profilaxis. El número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para evitar un episodio de bacteriemia fue de 9.

Rosado-Canto et al. publicaron un ensayo clínico aleatorizado, triple ciego, controlado con placebo sobre el uso de fosfomicina disódica intravenosa en la prevención de infecciones de las vías urinarias y/o bacteriuria asintomática asociadas a intervencionismo de la vía urinaria (cirugía de trasplante, retirada de sonda vesical y doble J) en las primeras 7 semanas del trasplante. Todos los pacientes recibieron TMP/SMX, que forma parte del esquema habitual de tratamiento. El número de ITU sintomática y de hospitalizaciones por ITU fue menor en el grupo tratado con FOS.

La reducción absoluta del riesgo fue del 29,3% (intervalo de confianza del 95%: 12,5-46%) para los episodios de ITU sintomáticas con un NNT de 4 pacientes. Para los episodios de hospitalización, la reducción absoluta del riesgo fue del 14,6% con un NNT de 7 pacientes. El grupo de FOS tuvo mayor tiempo libre de eventos para bacteriuria asintomática e ITU sintomática (ITT: 0,043; PP: $p = 0,029$) que el grupo placebo.

Se trata de un estudio con una metodología coherente, aunque presenta algunas limitaciones. El periodo de seguimiento es solo hasta 7 semanas tras el trasplante; emplea una formulación intravenosa de FOS, lo que puede limitar su empleo en la práctica diaria, y define de una manera confusa ITU sintomática y pielonefritis incluyendo probablemente casos de esta última en el primer grupo. Hubiera sido interesante también reflejar el número de pacientes con episodios graves que precisaron ingreso en cuidados intensivos. Los resultados son analizados tanto por intención de tratar como por protocolo, pero no hay ninguna explicación por parte de los autores sobre las diferencias encontradas entre ambos métodos que nos hubiese permitido una valoración más correcta de las conclusiones del ensayo.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La escasez de estudios en los últimos años sobre la ITU en el postrasplante en los primeros meses, el aumento de bacterias multirresistentes y la seguridad de la FOS hacen que este estudio sea útil. El empleo de FOS disminuye los episodios de ITU y hospitalizaciones, y la formulación empleada (intravenosa) es el principal factor limitante en su aplicación en la práctica diaria.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Trasplante renal

Tema: Profilaxis de infección urinaria asociada a manipulación urológica en receptores de trasplante renal

Tipo de artículo: Prevención

Palabras clave: Fosfomicina. Trasplante renal. Profilaxis. Infección urinaria

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

■ NOTAS METODOLÓGICAS

El análisis de los resultados obtenidos en un ensayo clínico presenta una serie de peculiaridades y entre ellas destaca la consideración final de cada individuo, ya que es posible que alguno de ellos reciba una intervención diferente a la que inicialmente fue asignado (p. ej., en nuestro estudio hay pacientes que mientras dura el estudio salen de su grupo de aleatorización). Así, podemos analizar a cada individuo según: el tratamiento que realmente ha realizado (*análisis por protocolo, PP*), lo que podría favorecer la aparición de asociaciones espurias al romper el equilibrio de las variables de confusión que nos aseguraba la aleatorización, pero mejora la validez externa, ya que analiza los datos como se han producido, o bien manteniendo a cada paciente en el grupo en que fue aleatorizado para su análisis (*análisis por intención de tratar, ITT*), que mantiene intacta la comparabilidad de ambos grupos conseguida con la asignación aleatoria, pero tiene el inconveniente de favorecer la hipótesis nula al ser un análisis mucho más conservador.

El análisis ITT es considerado por la mayoría de la comunidad científica como la única estrategia de análisis válida de un ensayo clínico. En el caso de emplear ambas, como ocurre en el estudio que revisamos, se deberían explicar por parte de los autores las diferencias encontradas entre ambos análisis para una correcta valoración de las conclusiones del ensayo.

■ NOTAS CLÍNICAS

Resistencia

La resistencia a los antibióticos convencionales es un problema creciente en el trasplante renal. Según una cohorte analizada por un grupo español, las tasas de aislamientos de gérmenes productores de betalactamasas (ESBL) de espectro ampliado pueden llegar hasta el 54,5% en caso de *Klebsiella pneumoniae*¹. Es reseñable que FOS fue el único fármaco con actividad frente a la mayoría de las enterobacterias con tasas de no susceptibilidad inferiores al 15%. En otro trabajo reciente con 42 pacientes con ITU complicada por gérmenes productores de ESBL, en los cuales se incluía a trasplantados y a pacientes con enfermedad renal crónica, las tasas de curación microbiológica fueron del 50%, las manifestaciones clínicas, del 71% y la erradicación, del 74%². Por tanto, FOS emerge como un tratamiento que debe tenerse en cuenta, dentro del arsenal de antimicrobianos disponibles para su uso en el trasplante renal.

Fosfomicina disódica intravenosa

La concentración urinaria de la fosfomicina por encima de 128 mg/l (punto de corte estandarizado entre sensibilidad intermedia y completamente sensible) se mantiene durante, al menos, 36 horas tras la administración de fosfomicina trometamol (3 g) por vía oral y, sin embargo, decae de dicho umbral en las primeras 12 horas tras la administración intravenosa. Respecto a las concentraciones en plasma, a pesar de la mejoría en la biodisponibilidad oral con la formulación asociada a trometamol, las concentraciones máximas continúan siendo muy inferiores a las alcanzadas con la formulación intravenosa. Esto condiciona que la vía intravenosa sea de mayor utilidad en pielonefritis aguda y la vía oral para las ITU³.

Bacteriuria asintomática

Una revisión de la Cochrane sobre las bacteriurias asintomáticas concluye que estas persisten tanto si se tratan como si no. No se clarifica si los antibióticos previenen la aparición de síntomas o tal vez aumentan el riesgo de seleccionar bacterias resistentes porque los estudios tienen muchas limitaciones y pocos datos. Tampoco hay evidencia de si el tratamiento de las bacteriurias previene el rechazo agudo, la necesidad de hospitalización o la mortalidad, o si mejora la función renal⁴.

Conflicto de intereses

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Origüen J, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Ruiz-Merlo T, González E, Morales JM, et al. Progressive increase of resistance in Enterobacteriaceae urinary isolates from kidney transplant recipients over the past decade: narrowing of the therapeutic options. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:575-84. doi:10.1111/tid.12547.
2. Bielen L, Likic R. Experience with fosfomycin in the treatment of complicated urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Ther Adv Infect Dis*. 2019;6:2049936119858883. doi:10.1177/2049936119858883.
3. López-Montesinos I, Horcajada JP. Oral and intravenous fosfomycin in complicated urinary tract infections. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32 (Suppl 1):37-44.
4. Coussement J, Scemla A, Abramowicz D, Nagler EV, Webster AC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2(2):CD011357. doi:10.1002/14651858.CD011357.pub2.

¿El uso de la bioimpedancia para el manejo de la sobrecarga hídrica mejora la supervivencia del paciente y de la técnica en diálisis peritoneal?

Tian N, Yang X, Guo Q, Zhou Q, Yi C, Lin J, et al. Bioimpedance guided fluid management in peritoneal dialysis? Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15:685-94.

Análisis crítico: **Silvia Ros Ruiz, Isabel Millán del Valle**

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Elche. Elche

NefroPlus 2021;13(1):71-74

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Evaluar si la valoración del estado de hidratación por bioimpedancia eléctrica (BIE) influye sobre los resultados globales del paciente en diálisis peritoneal (DP) [mortalidad por cualquier causa o por enfermedad cardiovascular (ECV) y supervivencia de la técnica].

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, con un seguimiento de 12 meses.

■ Asignación

- Aleatorizado en proporción 1:1; asignación informática al azar.

■ Enmascaramiento

- Estudio abierto, ciego para investigadores.

■ Ámbito

- Unicéntrico, en China.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes prevalentes en diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) durante ≥ 3 meses.

■ Criterios de exclusión

- Pacientes con contraindicación para la realización de BIE (amputación, marcapasos, prótesis e incapacidad de permanecer tumbado durante un tiempo mínimo de 3 minutos).
- Combinación de ambas modalidades de diálisis: hemodiálisis (HD) y DP.
- Insuficiencia cardíaca grave de tipo 4 según la clasificación de la New York Heart Association Functional Classification.
- Complicaciones agudas: peritonitis, infección pulmonar, etc.

- Desnutrición intensa (valoración subjetiva global de clase C).
- Tumor maligno.
- Mujeres embarazadas.

■ Intervención

De los 280 pacientes incluidos inicialmente se aleatorizó a 240: 120 pacientes al grupo BIE (valoración de la sobrecarga hídrica guiada por BIE junto con métodos clínicos tradicionales) y 120 aleatorizados al grupo control (valoración solo con métodos clínicos tradicionales).

Los métodos clínicos tradicionales para controlar el estado hídrico incluyeron: peso, presión arterial (PA), edema, signos y síntomas de insuficiencia cardíaca (congestión pulmonar, palpitaciones, disnea, disnea paroxística nocturna y ortopnea) o hipovolemia (hipotensión ortostática y mareo). Se consideró sobrecarga hídrica si el cociente agua extracelular (AEC)/agua corporal total (ACT) era $\geq 0,4$.

En la prescripción de DP, no se utilizó icodextrina ni diálisis peritoneal automatizada (DPA).

■ Variables de resultado

■ Variable principal

- Mortalidad por cualquier causa.

■ Variables secundarias

- Mortalidad por ECV: cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular de tipo infarto, hemorragia y accidente cerebral transitorio y enfermedad vascular periférica.
- Supervivencia de la técnica definida como fallo de técnica en DP > 3 meses en HD.

■ Estadística

Se estimó el tamaño muestral (240) para detectar, con una potencia del 90%, una diferencia absoluta del 10% en todas las causas de mortalidad al año de seguimiento. El análisis se hizo por intención de tratar.

Los resultados del tratamiento y variables se compararon entre grupos usando la prueba de ANOVA, de la prueba de la U de Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba de la χ^2 para las cualitativas. El análisis de supervivencia del paciente y la técnica se realizaron con el método de Kaplan-Meier, con la prueba del orden logarítmico.

La evolución del cociente AEC/ACT fue calculada con un modelo lineal para cada paciente usando SAS 9.2, basado en mediciones repetidas de BIE cada 1-3 meses en el grupo BIE y mediciones al principio y al final en

el grupo control. El valor de la $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

■ Ética

Aprobado por el Comité de Ética del Hospital. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado.

■ Promoción

El estudio está apoyado por la fundación china Guangdong Science y el Comité de Ciencia y Tecnología Guangzhou.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Se incluyó a 240 pacientes, de los cuales 120 fueron aleatorizados al grupo de BIE y 120 al grupo control. Las características basales de ambos grupos fueron comparables en cuanto a la edad (48 y 50 años), tamaño corporal [índice de masa corporal (IMC): 21,8 y 22,4 kg/m²], PA sistólica y diastólica (142 y 142; 84 y 83, respectivamente), función renal [filtrado glomerular renal (FGR): 0,9 y 0,8 ml/min/1,73 m²], diuresis residual (300 y 200 ml/24 h), volumen de ultrafiltración (400 y 500 ml/día) y ratio AEC/ACT (40,5 y 40,8 × 10e2).

Los niveles del péptido cerebral natriurético N-terminal en el grupo de BIE fueron de 4.066 pg/ml y, en el grupo control, de 5.167 pg/ml. El porcentaje de pacientes con transporte peritoneal alto y medio alto fue del 65% en el grupo de BIE y del 72% en el grupo control.

Al año de seguimiento, el ratio AEC/ACT fue menor en el grupo de BIE y la tasa de su descenso fue mayor respecto al control (-0,00054 frente a -0,00024). El porcentaje de pacientes que alcanzaron la euvolemia fue del 55% en el grupo de BIE y del 35% en el grupo control.

La mediana de seguimiento fue de 32 meses.

Variable principal

No hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa entre los grupos de BIE y control [hazard ratio (HR), 0,89 (0,12-6,49); $p = 0,12$].

Variables secundarias

No hubo diferencias significativas en la mortalidad por ECV entre los grupos de BIE y control ($\chi^2 = 1,34$; $p = 0,24$).

En cuanto a la supervivencia de la técnica, tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos [HR, 0,44 (0,16-1,18); $p = 0,12$].

Resultados adicionales

La tasa de eventos adversos y de ECV fue similar en ambos grupos.

Tras prolongar el seguimiento a 3 años, la mortalidad por cualquier causa fue menor en el grupo de BIE en comparación con el control [HR, 0,51 (0,26-0,99); $p = 0,12$]. La mortalidad por ECV fue del 10% en el grupo de BIE y del 22% en el grupo control ($\chi^2 = 4,65$; $p = 0,03$). La tasa de supervivencia de la técnica fue del 82% en el grupo de BIE y del 59% en el grupo control ($\chi^2 = 4,87$; $p = 0,03$), si bien dicho resultado no fue significativo en el análisis multivariante [HR, 0,59 (0,32-1,10)].

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El manejo del estado hídrico guiado por BIE en pacientes en DP no mejoró la supervivencia del paciente, de la técnica ni de la mortalidad por ECV, si bien el uso de BIE mejora el estado de hipervolemia comparado con el uso de métodos clínicos tradicionales aislados.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La consecución de un balance hídrico adecuado es de vital importancia para el paciente en DP dada la asociación de una elevada morbilidad CV con la presencia de sobrecarga hídrica¹. La BIE ha demostrado su utilidad para la valoración del estado hídrico en pacientes en diálisis. Puesto que el examen clínico y físico puede ser impreciso a la hora de medir el grado de sobrecarga hídrica, el presente artículo pretende dar respuesta a esta cuestión. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con un número importante de casos y adecuada calidad metodológica en la que incluye: cálculo del tamaño muestral para conseguir una potencia elevada, técnica de aleatorización indicada, variables de resultado definidas y correcto análisis estadístico. No obstante, requiere la consideración de varios aspectos:

- El tiempo de seguimiento es muy corto para observar diferencias en las variables del estudio, tanto la principal como las secundarias. De hecho, al prolongar el tiempo de seguimiento se observaron diferencias importantes en la variable principal y se encontró menor mortalidad en el grupo de BIE respecto al control, pero no en las variables secundarias. Además, estos resultados son similares tanto en el análisis por intención de tratar como por protocolo, por lo que proporciona mayor coherencia a los resultados del ensayo. La ausencia de hallazgos está en consonancia con los observados en otros estudios.
- El hecho de no incluir a pacientes que utilicen icodextrina ni reciban la modalidad de DPA confiere mayor solidez a los resultados del ECA, ya que tanto dicha solución como la modalidad de DP podrían influir en el comportamiento del estado hídrico, así como en la supervivencia de la técnica^{2,3} y, por tanto, sesgar los resultados. No obstante, esto supone una limitación del estudio al no poder extrapolar estos hallazgos a pacientes en DPA y/o que utilicen la icodextrina.
- En cuanto a las características basales de ambos grupos se expresan claramente en una tabla y se asume que son comparables, pero no se especifica claramente si existen diferencias significativas en alguna de dichas características.
- El criterio utilizado para definir la sobrehidratación se basa en el ratio AEC/ACT $\geq 0,4$, el cual podría no ser un marcador fiable del estado hídrico. Sería necesario estandarizar un criterio para definir el estado hídrico mediante BIE que permitiera generalizar los resultados [AEC/ACT, ratio AEC/agua intracelular (AIC) o AEC/altura].
- En población en DP se ha descrito una reducción de la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) (predictor de mortalidad CV) y de los marcadores de función cardíaca tras el ajuste del estado de hidratación con la BIE⁴. En el presente estudio no se incluyen parámetros ecocardiográficos, por lo que no es posible conocer el impacto sobre la funcionalidad cardíaca. Pero se ha observado una asociación entre niveles elevados de péptido cerebral natriurético con la HVI⁵ y, en este estudio, se objetiva un descenso importante de péptido cerebral natriurético en el grupo de BIE que podría ser un reflejo indirecto de mejora de la HVI.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Consideramos que, aunque la valoración clínica del estado hídrico es obligatoria para establecer el diagnóstico de sobrehidratación, la valoración conjunta con la bioimpedancia no solo ayudaría sino potenciaría el diagnóstico de hipervolemia, especialmente en aquellos casos en que no se asocia con edemas o mal control tensional.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis peritoneal

Tema: Bioimpedancia eléctrica en diálisis peritoneal

Tipo de artículo: Ensayo aleatorizado controlado

Palabras clave: Bioimpedancia. Estado de hidratación. Función renal residual. Enfermedad cardiovascular. Mortalidad. Supervivencia de la técnica. Diálisis peritoneal

NIVEL DE EVIDENCIA: Moderado

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Las Dras. Silvia Ros Ruiz e Isabel Millán del Valle declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Lone EL, Visser A, Finney H, Fan SL. Clinical significance of multi-frequency bioimpedance spectroscopy in peritoneal dialysis patients: independent predictor of patient survival. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1430-7.
2. Yang JY, Chen L, Peng YS, Chen YY, Huang JW, Hung KY. Icodextrin is associated with a lower mortality rate in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2019;39:252-60.

3. Wang IK, Yu TM, Yen TH, Lin SY, Chang CL, Lai PC, et al. Comparison of patient survival and technique survival between continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 2020;40:563-72.
4. Hong YA, Yoon HE, Choi BS, Shin SJ, Kim YS, Lee SY, et al. The effect of strict volumen control assessed by repeated bioimpedance spectroscopy on cardiac function in peritoneal dialysis patients. *Sci Rep.* 2019;9:17679. doi:10.1038/s41598-019-53792-0.
5. Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, Zhang Y, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:321-30.

¿El reentrenamiento periódico previene las peritonitis en la diálisis peritoneal?

Xu Y, Zhang Y, Yang B, Luo S, Yang Z, Johnson DW, et al. 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: Mercedes Moreiras-Plaza¹, Cintia Caramés-Feijoo¹, Ana Fijó-Prieto¹, Ángel Salgado-Barreira², José M. Lamas-Barreiro¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Álvaro Cunqueiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo

²Unidad de Metodología y Estadística. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur. EOXI Vigo. Vigo

NefroPlus 2021;13(1):75-77

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Objetivo

Determinar si el reentrenamiento periódico de los pacientes en diálisis peritoneal (DP) reduce la tasa de peritonitis.

■ Tipo de diseño y seguimiento

Estudio prospectivo, aleatorizado, realizado en un único centro. Desarrollado con pacientes nuevos en DP desde diciembre de 2010 hasta junio de 2016. Cada paciente tuvo un periodo de seguimiento de, al menos, 24 meses o hasta el abandono de la DP (lo que ocurriese antes).

■ Asignación

Aleatoria computarizada 1:1:1 tras permanencia de 1 mes en DP. No se indica estratificación, aunque las poblaciones estudiadas no muestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, nivel educacional, prevalencia de diabetes o enfermedad cardiovascular, valores bioquímicos ni de adecuación de dosis de diálisis.

■ Enmascaramiento

No.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Edad entre 18 y 80 años.
- Permanencia en diálisis peritoneal inferior a 1 semana.
- Consentimiento por escrito de inclusión en estudio y seguimiento periódico.

■ Criterios de exclusión

- Pacientes que utilizan máquina cicladora.
- Pacientes embarazadas.

- Pacientes con elevada probabilidad de abandono o muerte según valoración del médico responsable.
- Pacientes con defectos/alteraciones cognitivo-intelectuales, trastornos psíquicos o con trastornos del lenguaje o comunicación.
- Pacientes que sufrieron comorbilidad aguda en el primer mes.
- Pacientes que ya hubiesen sufrido peritonitis antes de la intervención.
- Pacientes que se trasplantaron o pasaron a hemodiálisis antes de los 6 meses de permanencia en el estudio.

■ Intervenciones

Pacientes repartidos en 3 grupos:

- Grupo 1: con inspección técnica, consistente en la supervisión del paciente mientras este realiza un intercambio peritoneal.
- Grupo 2: con reentrenamiento oral, consistente en un interrogatorio dirigido para verificar el correcto conocimiento y cumplimiento de los pasos que se deben realizar en un intercambio peritoneal.
- Grupo 3: sin reentrenamiento posterior al inicial de inclusión en diálisis peritoneal.

En los grupos en que se realiza interrogatorio oral o inspección técnica, se repite el reentrenamiento cada 2 meses durante el periodo de seguimiento de 2 años.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

- Tasa de peritonitis (considerando el momento de aparición del primer episodio).

■ Variables secundarias

- Tasa de peritonitis entérica y no entérica.
- Tiempo transcurrido hasta cambio a hemodiálisis o muerte.

*Pese a que este artículo se revisó en el número anterior de NefroPlus (NefroPlus. 2020;12(2):55-58, disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-pdf-X1888970020006570>), 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.

■ Estadística

- Tamaño de la muestra: no calculado. Se define el estudio como prueba piloto.
- Análisis: por intención de tratar.
- Resultados: expresados como medias y desviación típica en las variables continuas con distribución normal, y como medias y rango en las variables asimétricas.
- Curvas de supervivencia analizadas con método de Kaplan-Meier y comparación entre grupos con test *log rank*.

- Datos censurados por fin del estudio, paso permanente a hemodiálisis, trasplante, recuperación de función renal o muerte.

■ Promoción y conflicto de intereses

Trabajo subvencionado por 5 entidades científicas, gubernamentales y universitarias de China, que según los autores no participaron en el diseño ni en ninguna de las fases del estudio. Los autores no declaran conflictos de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

De un total de 344 pacientes nuevos en DP durante el período de diciembre de 2010 a junio de 2016, solo se reclutó a 150 (el resto de los pacientes fueron descartados por no cumplir criterios de inclusión o por su rechazo a participar en el estudio), que fueron aleatorizados en 3 grupos de 50. Las características basales fueron similares en los 3 grupos, salvo la edad y el valor de hemoglobina, que fueron considerablemente más alta y más baja, respectivamente, en el grupo de reentrenamiento oral.

Variables

No hubo diferencias importantes en el periodo hasta la aparición del primer episodio de peritonitis entre los 3 grupos. Sin embargo, el grupo de reentrenamiento práctico presentó menor riesgo de peritonitis no entérica respecto a los otros 2 grupos.

No hubo diferencias entre los grupos en relación con el momento de la primera peritonitis entérica.

No hubo diferencias entre los grupos en relación con el paso a hemodiálisis o muerte.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El reentrenamiento práctico reduce la incidencia de peritonitis no entérica (aunque no del total de peritonitis), mientras que el re-paso únicamente oral no supuso mejoras respecto al grupo control (sin ningún tipo de reentrenamiento).

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Limitaciones

- Se trata de un estudio piloto, terminología que no se menciona en el título ni se discute posteriormente durante el trabajo.
- Pese a ser un estudio prospectivo, no se ha hecho una estimación previa del tamaño de la muestra.
- El período de reclutamiento es muy largo (>5 años) y también el de seguimiento (>2 años), y los posibles cambios en la práctica clínica y sesgos derivados no se tienen en cuenta ni se comentan.
- El número de pacientes nuevos en DP *excluidos* para el estudio por no cumplir criterios de elegibilidad es elevado y las pérdidas de seguimiento en los grupos de estudio son elevadas.
 - No se entiende la exclusión de pacientes que llevasen más de 1 semana (¿error en la edición del texto?) realizando DP si la aleatorización se realizó en pacientes que llevaban, al menos, 1 mes en DP, y el primer reentrenamiento se debe realizar a los 2 meses. Tampoco razonan el motivo de excluir a los pacientes que utilizan máquina cicladora.
 - Aparentemente, no hubo pasos de DP manual a máquina cicladora, ya que supondría motivo de exclusión y no está indicado. Sorprende esta ausencia de transición dada la duración del estudio
- El número total de pacientes finalmente reclutados es escaso y el de participantes en cada grupo, por tanto, muy reducido.
- La tasa de abandono durante el desarrollo del seguimiento es muy elevada (>50%).
- Los datos numéricos de los resultados no están correctamente reflejados en las tablas y se detectan *varios errores*:
 - De un total inicial reclutado de 150 pacientes, describen 82 abandonos del seguimiento (error en tabla, donde aparecen 81), pero definen el 83,3% (n = 125) de pacientes que completaron el seguimiento de 24 meses.

- Se describe un traspaso de pacientes ($n = 7$; 28%) del grupo con intervención técnica al grupo sin intervención durante el seguimiento; sin embargo, se siguen sumando al grupo 1 para el análisis estadístico. No queda claro de qué manera afecta el seguimiento de estos pacientes a la estimación de resultados y si presentaban mejores o peores resultados que los que completaron todas las sesiones.
- En la tabla 2 hubiera sido de ayuda incluir los valores p para facilitar su lectura.
- La fórmula para el cálculo de tasas de infección no sigue las últimas recomendaciones de la International Society for Peritoneal Dialysis.
- En el apartado de análisis estadístico se explica que se utiliza la prueba *log rank* para evaluar las diferencias en la supervivencia entre los 3 grupos, aunque en este caso probablemente fuera más justificable emplear la prueba de Breslow.
- También en el apartado de análisis estadístico se comenta que se emplean modelos de riesgos competitivos, pero no se especifica si se han tenido en cuenta covariables en estos análisis, es decir, si existe alguna característica basal u otra variable que puedan afectar al riesgo de peritonitis en los diferentes grupos de estudio.
- No está claro cómo se analizan las diferencias observadas en las tasas de incidencia tanto del número total de episodios (eventos/pacientes-año) como del organismo causante del primer episodio de peritonitis; debería reflejarse de forma clara en el apartado de análisis estadístico.
- Al realizar el análisis por intención de tratar, podría haber sido interesante que, al menos para la variable principal, hubieran realizado un análisis de los datos por protocolo y evaluaran las diferencias obtenidas por ambos métodos.
- Otro análisis que hubiera sido interesante realizar es el de los resultados al terminar el seguimiento de 24 meses, ya que el número de participantes que lo completan es bastante elevado [125 individuos (83,3%)].

Generalización

- Al tratarse de un estudio de un único centro, el protocolo se ha adecuado a las características de dicho centro.
- El diseño sin parte ciega facilita posibles sesgos.
- No se ha estimado la periodicidad óptima de los reentrenamientos y los propios autores comentan que un exceso de repetición motivó la renuncia de algunos participantes.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El estudio no permite generalizar la conclusión de los autores ya que su duración, defectos metodológicos y escasa potencia estadística no permiten extraer conclusiones válidas.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Diálisis peritoneal

Tema: Reentrenamiento y tasa de infección peritoneal

Tipo de artículo: Ensayo clínico-estudio piloto. Prevención

Palabras clave: Diálisis peritoneal. Reentrenamiento. Peritonitis. Peritonitis no entérica

NIVEL DE EVIDENCIA: Muy bajo

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Débil

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

Mujer de 43 años con fracaso renal agudo anúrico

Cristina Gilabert Brotons, Estela Martínez Cantó, María Díaz Cuevas,
Miguel Perdigüero Gil, Francisco Javier Pérez Contreras

Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante

NefroPlus 2021;13(1):78-82

© 2021 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-10>

INTRODUCCIÓN

La necrosis cortical renal es una causa infrecuente de fracaso renal agudo y suele ser irreversible¹. La incidencia es del 2% en países desarrollados, pero aumenta al 6-7%² en países en vías de desarrollo. Se asocia principalmente a complicaciones obstétricas³⁻⁵, que representan el 50-70% de los casos, entre las cuales encontramos desprendimiento de placenta, placenta previa, hemorragia posparto, eclampsia, sepsis puerperal y aborto séptico, aunque se han descrito otras causas, como la asociada a sepsis, pancreatitis, síndrome hemolítico urémico, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), ácido tranexámico y otras sustancias, como el etilenglicol.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 43 años sin antecedentes familiares ni personales de interés, y sin tratamiento habitual. Consulta por fiebre, dolor en la fosa renal derecha y síntomas miccionales. En la exploración física destacan unos valores de presión arterial de 180/131 mmHg, temperatura de 38,9 °C y puñopercusión renal derecha positiva. En la analítica presenta concentración de creatinina (Cr) de 1,06 mg/dl (Cr basal de 0,6 mg/dl), proteína C-reactiva (PCR) de 13,4 mg/dl, hemograma y ionograma normales, y en el sedimento se observa leucocituria y bacteriuria. Se solicitan hemocultivos y urocultivo, y se inicia tratamiento intravenoso con ceftriaxona 2 g y dextetopropeno 50 mg. Ante la mejoría sintomática, es dada de alta desde Urgencias, con el diagnóstico de pielonefritis aguda derecha en

tratamiento con cefixima, 400 mg/12 horas, y dextetopropeno, 25 mg/8 horas por vía oral.

La paciente regresa 4 días después por persistencia del dolor en la fosa renal derecha, asociado a náuseas, vómitos, disminución de la diuresis y dolor plantar que le dificulta la deambulación. En la exploración física presenta presión arterial de 116/74 mmHg, frecuencia cardíaca de 76 lpm, signos meníngeos negativos y lesiones purpúricas dolorosas en ambas plantas (fig. 1).

La analítica (tabla 1) muestra esta vez Cr de 8 mg/dl, urea de 168 mg/dl, PCR de 20 mg/dl (referencia del laboratorio: <0,5 mg/dl), procalcitonina >100 ng/ml (referencia del laboratorio: <0,5 ng/ml), hemoglobina de 8,3 mg/dl, plaquetas de 81.000 μ l, bilirrubina de 0,54 mg/dl, haptoglobina >10 mg/dl, fibrinógeno de 666 mg/dl, lactato-deshidrogenasa de 2.116 U/l y dímero D elevado con coagulación normal. Se realiza estudio de sangre periférica, que no muestra esquistocitos (<1%). No se dispone de orina por anuria de la paciente. Se solicita ecografía nefro-urológica, en la que se observan riñones de tamaño normal, sin datos de uropatía obstructiva. En el hemocultivo previo, cursado la primera vez que acude a Urgencias, se aísla *Escherichia coli* sensible a cefalosporinas.

Ante el cuadro clínico de fracaso renal agudo anúrico, en el contexto de la sepsis de origen urinario, y la sospecha de tóxico por los AINE, se inicia antibioterapia de amplio espectro y se decide ingreso en la Unidad de Críticos para monitorización y tratamiento. La paciente permanece hemodinámicamente estable, con fluidoterapia intensiva, sin precisar aminas. Se amplía el estudio con tomografía computarizada (TC) abdominal sin contraste, que muestra una litiasis en la vejiga y ausencia de colecciones ni dilatación de las vías urinarias. El estudio de autoinmunidad, serologías, hipercoagulabilidad y prueba de Coombs son negativos. La actividad ADAMTS-13 es normal. En el ecocardiograma no se objetivan imágenes de vegetaciones sobre válvulas.

Debido a la ausencia de mejora de la función renal y la persistencia de anuria, a pesar de la expansión con volumen, se ca-

Correspondencia: Cristina Gilabert Brotons

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario de Alicante.

C/ Pintor Baeza, 11. 03010 Alicante.

cris.gilabert92@gmail.com

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



Figura 1. Lesiones purpúricas en las plantas de los pies.

naliza una vía temporal femoral y se realiza la primera sesión de hemodiálisis convencional a las 12 horas del ingreso. Inicialmente, se continúan las sesiones de hemodiálisis según necesidades metabólicas y por volumen. Posteriormente, la paciente comienza con diuresis progresiva y a la semana alcanza hasta 2 l diarios, por lo que sale a planta de Nefrología con turno de hemodiálisis fijo lunes, miércoles y viernes. Dada la evolución clínica de la paciente y tras el resultado de las pruebas complementarias, se sospecha una necrosis tubular aguda secundaria al cuadro séptico exacerbado por el consumo de AINE. Sin embargo, ante la ausencia de mejora de la función renal, a pesar de mantener buenas diuresis, se decide realizar biopsia renal diagnóstico-pronóstica a las 2 semanas del ingreso hospitalario.

Se realiza la biopsia renal guiada por ecografía y se obtienen 2 cilindros (figs. 2-5). Uno de los cilindros contiene 6 glomérulos

y el otro, 7 glomérulos. En el intersticio se observan áreas de isquemia que afectan al 80% del parénquima y se identifican zonas de infarto y necrosis tubular extensa. Los glomérulos están hemorrágicos. Los vasos muestran engrosamiento mucinoso de la íntima con formación de microtrombos sugestivos de microangiopatía trombótica y necrosis fibrinoide en una arteriola. La inmunofluorescencia es negativa para inmunoglobulina (Ig) G, IgA, IgM, C3 y C1q. El resultado histopatológico final es de necrosis cortical renal.

Se amplía el estudio con ecografía con contraste que muestra un halo hipoecoico a nivel cortical, que concuerda con el diagnóstico anatomopatológico.

La paciente es dada de alta y permanece en hemodiálisis en turno fijo lunes, miércoles y viernes, sin necesidad de ultrafiltración, ya que conserva la diuresis.

Tabla 1. Datos analíticos en el momento del ingreso

Bioquímica	Coagulación	Hemograma
Creatinina: 8,13 mg/dl	APTT: 3,35	Leucocitos: $32 \times 10^3/\mu\text{l}$
Urea: 168 mg/dl	Índice de Quick: 100%	Hemoglobina: 8,6 mg/dl
FG CKD-EPI: 5,4 ml/min	Tiempo de trombina >300	Plaquetas: 81.000 μl
Na: 133 mmol/l	Tiempo de ratio de reptilasa: 1,35	
PCR: 20 mg/dl	Fibrinógeno: 666 mg/dl	
Procalcitonina >100 ng/ml	Dímero D: 35 ng/ml	

APTT: tiempo de tromboplastina parcial activado; FG: filtrado glomerular; PCR: proteína C-reactiva.



Figura 2. Cilindro con tinción de hematoxilina-eosina. Afectación parcheada.

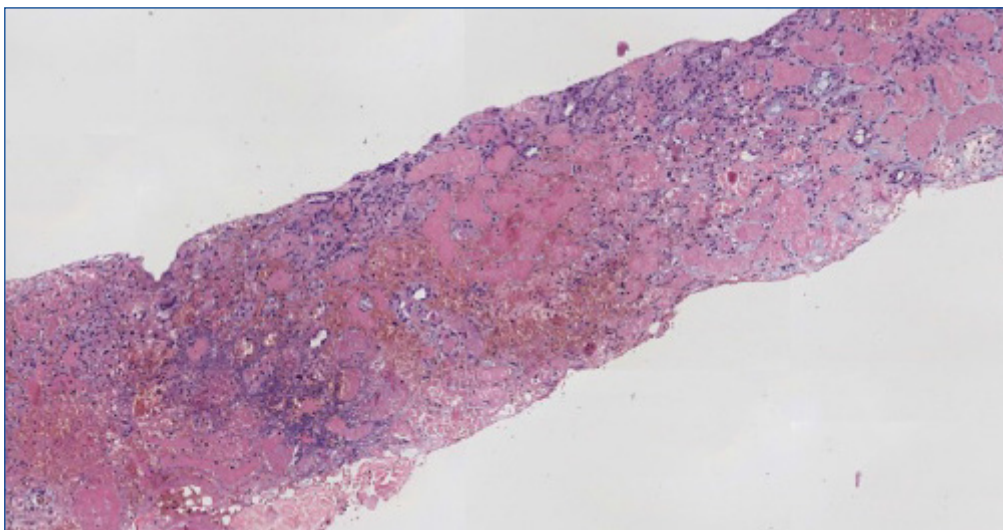


Figura 3. Múltiples focos de necrosis hemorrágica.

Recientemente se ha implantado un catéter de diálisis peritoneal para transferencia de técnica por tratarse de una paciente joven con vida activa y por preferencia de esta tras la información sobre las distintas opciones de terapia renal sustitutiva. Se ha iniciado el estudio para su inclusión en lista de espera de trasplante renal y está pendiente de realizar estudio genético del complemento al no poder descartar la posibilidad de que exista alguna mutación asociada que haya precipitado el cuadro clínico presentado.

DISCUSIÓN

La necrosis cortical renal es una entidad muy poco frecuente^{1,2}. Existen múltiples etiologías que producen esta patología. Las más frecuentes son las de origen obstétrico³⁻⁶, la sepsis^{7,8} y el

síndrome hemolítico urémico⁹. El mecanismo por el cual se produce no se conoce con exactitud. Se cree que, ante una situación predisponente, como la hipovolemia, se produce un vasoespasmo intenso que conduce a la hipoperfusión grave y a la isquemia. Además, en entidades como la sepsis, eclampsia, síndrome hemolítico urémico y veneno de serpiente¹⁰, se sugiere la existencia de un daño endovascular directo, trombosis microvascular e isquemia.

La sepsis puede provocar fracaso renal agudo por factores hemodinámicos. La vasodilatación sistémica induce hipotensión que conlleva la isquemia cortical secundaria a hipoperfusión renal que, mantenida en el tiempo, da lugar a la necrosis cortical. No obstante, incluso en ausencia de hipotensión puede existir fracaso renal agudo asociado a sepsis. Aunque el mecanismo es

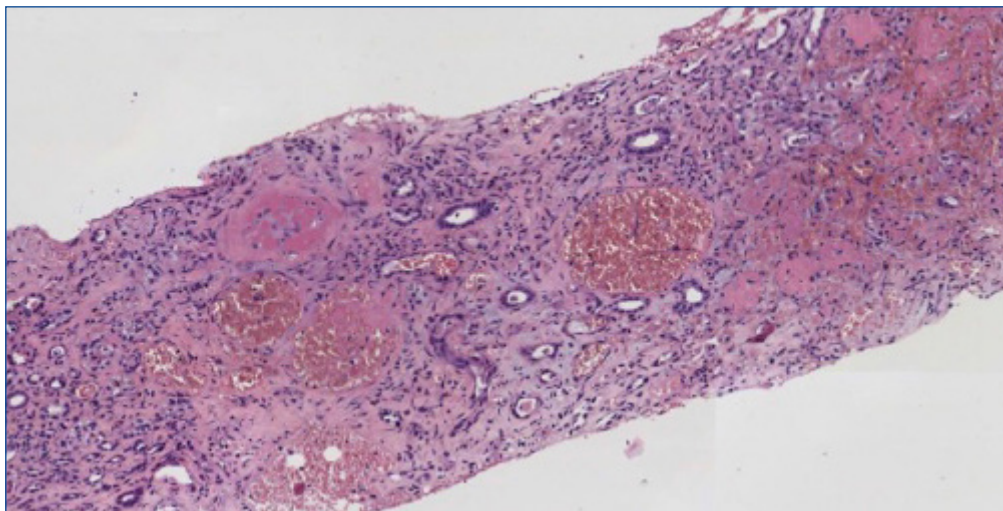


Figura 4. Glomérulos hemorrágicos.

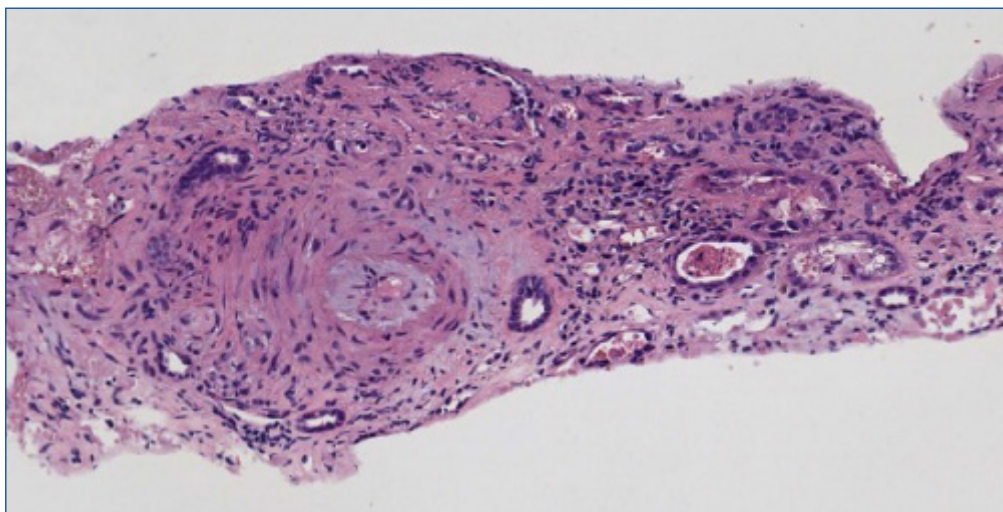


Figura 5. Engrosamiento mucinoso de la íntima del vaso.

dudoso, existe una liberación de citocinas a nivel tubular, disfunción microvascular y endotelial que puede ocasionar microtrombos¹¹⁻¹³.

También existen casos descritos de necrosis cortical asociados a AINE¹⁴⁻¹⁶. Ante situaciones de hipoperfusión, el riñón se encarga de la regulación de la presión intraglomerular. Las prostaglandinas permiten la vasodilatación de la arteriola aferente para mantener la presión intraglomerular. Si se introducen AINE ante estas situaciones de hipoperfusión, la síntesis de prostaglandinas se inhibe y, por tanto, se altera este mecanismo de compensación.

La afectación de la corteza puede ser total o parcheada y suele presentarse como fracaso renal agudo oligoanúrico. Es probable que los glomérulos que están en la región yuxtacortical (15-

20%)¹⁷ queden indemnes, lo que explicaría la preservación de parte de la función renal en algunos pacientes. La duración de la anuria en el momento del diagnóstico y el nivel máximo de lactato-deshidrogenasa¹⁸ se han relacionado como marcadores pronósticos de recuperación parcial de la función renal.

Las técnicas de imagen TC con contraste, resonancia magnética o angiografía demuestran la afectación de la perfusión en la corteza renal y permiten conocer si la afectación es total o parcheada. Además, existe como alternativa la ecografía con contraste¹⁹, que ofrece ventajas frente a las previas, pues evita la nefrotoxicidad del contraste y puede estar disponible a pie de cama en pacientes críticos.

El pronóstico es malo; más del 60% de los pacientes que sobreviven quedan dependientes de terapia renal sustitutiva.

En resumen, las alteraciones hemodinámicas y el daño endovascular directo por la sepsis y la alteración de la respuesta fisiológica por la toma de AINE justificarían la gravedad del cuadro de necrosis cortical que presenta nuestra paciente.

CONCLUSIONES

Aunque la necrosis cortical renal es una causa infrecuente de fracaso renal agudo en países desarrollados y fuera del embarazo, es un diagnóstico que debe sospecharse ante situaciones de hipoperfusión que provocan fracaso renal agudo oligoanúrico.

Los AINE se deberían evitar ante situaciones de hipovolemia e hipoperfusión por alterar el mecanismo compensatorio del riñón.

El diagnóstico de necrosis cortical se puede demostrar con pruebas de imagen (ecografía con contraste o TC con contraste) aunque para el diagnóstico definitivo es necesaria la biopsia renal. El tratamiento es de soporte, pero, dado el mal pronóstico de estos pacientes, la mayoría de ellos precisan tratamiento renal sustitutivo.

Conflicto de intereses

Los Dres. Cristina Gilabert Brotons, Estela Martínez Cantó, María Díaz Cuevas, Miguel Perdiguer Gil y Francisco Javier Pérez Contreras declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chervu I, Koss M, Campese VM. Bilateral renal cortical necrosis in two patients with *Neisseria meningitidis* sepsis. *Am J Nephrol*. 1991;11:411-5.
- Prakash J, Pratap V. Changing picture of renal cortical necrosis in acute kidney injury in developing country. *World J Nephrol*. 2015;4:480-6.
- Prakash J, Tripathi K, Pandey LK, Sahai S, Usha, Srivastava PK. Spectrum of renal cortical necrosis in acute renal failure in eastern India. *Postgrad Med J*. 1995; 71: 208-210.
- Frimat M, Decambon M, Lebas C, Moktefi A, Lemaitre L, Gnemmi V, et al. Renal cortical necrosis in postpartum hemorrhage: A case series. *Am J Kidney Dis*. 2016;68:50-7.
- Beji S, Hajji M, Rais L, Kheder R, Jebali H, Smaoui W, et al. Acute renal cortical necrosis in pregnancy: Clinical course and changing prognosis. *Nephrol Ther*. 2017;13:550-2.
- Frimat M, Decambon M, Lebas C, Moktefi A, Lemaitre L, Gnemmi V, et al. Renal Cortical Necrosis in Postpartum Hemorrhage: A Case Series. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(1):50-7.
- Arenillas C, Villa P, Rogero S, Lujan J, Velo M, Cambronero JA. Necrosis cortical aguda bilateral y pancreatitis aguda grave. *Med Intensiva*. 2016;40:383-90.
- Anandan AK, Balachandran P, Chowksey A, Sankaranarayanan G, Samuel U. Bilateral renal cortical necrosis following acute pancreatitis. A rare complication of a common disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018;29:1211-5.
- Prakash J, Vohra R, Wani IA, Murthy AS, Srivastva PK, Tripathi K, et al. Decreasing incidence of renal cortical necrosis in patients with acute renal failure in developing countries: a single-centre experience of 22 years from Eastern India. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:1213-7.
- Gn YM, Ponnusamy A, Thimma V. Snakebite Induced Thrombotic Microangiopathy Leading to Renal Cortical Necrosis. *Case Rep Nephrol*. 2017;2017:1348749.
- Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019;394:1949-64.
- Abuelo JG. Normotensive Ischemic Acute Renal Failure. *N Engl J Med*. 2007;357:797-805.
- Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*. 2019;364:k4891.
- Schneider PD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute cortical necrosis. *Ann Intern Med*. 1986;105:303-4.
- Ma TK, Ng JK, Kwan BC, Szeto CC, Li PK. Menstrual loss of renal function: a case of mefenamic acid induced renal cortical necrosis. *Clin Nephrol*. 2016;86:162-4.
- Christine M, Narayanan V, Vinod K, Nanda K, Prasanna B, Pullockara JK. Naproxen Induced Acute Interstitial Nephritis with Renal Cortical Necrosis. *Indian J Nephrol*. 2020;30:334-6.
- Rieselbach RE, Klahr S, Bricker NS. Diffuse bilateral cortical necrosis; a longitudinal study of the functional characteristics of residual nephrons. *Am J Med*. 1967;42:457-68.
- Castañeda Z, Ramos N, Azancot MA, Toapanta N, Bury R, Baldallo C, et al. El nivel de LDH como punto de no retorno en la necrosis cortical renal. Póster presentado en: 50 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nefrología; noviembre 2020.
- Spiesecke P, Münch F, Fischer T, Hamm B, Lerchbaumer MH. Multiparametric ultrasound findings in acute kidney failure due to rare renal cortical necrosis. *Sci Rep*. 2021;11:2060.

Insuficiencia renal aguda secundaria a necrosis papilar renal bilateral en mujer joven que ha seguido lipoterapia. A propósito de un caso atípico

Zaira Castañeda Amado¹, María Larrosa-García², Eva Castellá³, Andrea Núñez⁴, Pablo Tobías⁵, María José Soler¹, Clara García-Carro¹, Daniel Serón¹, Eugenia Espinel¹, Irene Agraz¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

³Servicio de Radiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

⁴Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

⁵Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

NefroPlus 2021;13(1):83-85

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer joven sin antecedentes patológicos de interés, con intento autolítico con ansiolíticos 48 horas antes del ingreso, que acude a Urgencias por dolor agudo abdominal desproporcionado e insuficiencia renal aguda; se realiza tomografía computarizada (TC) abdominal que inicialmente descarta patología quirúrgica urgente, pero, por persistencia del dolor, se solicita segunda revisión que informa de necrosis papilar renal bilateral. La paciente comunicó que se había realizado procedimiento estético mediante lipoterapia 2 meses antes del ingreso, a dosis mayores que las indicadas en la ficha técnica. La necrosis papilar renal es una entidad poco frecuente en la actualidad, pero de gran gravedad, que se manifiesta principalmente con dolor abdominal intenso y deterioro de la función renal, cuyo diagnóstico es mediante pruebas de imagen, como la TC.

Palabras clave: Necrosis papilar renal. Dolor abdominal. Insuficiencia renal aguda. Ácido desoxicólico. Belkya®

INTRODUCCIÓN

La necrosis papilar renal (NPR) es una entidad clínico-patológica en que frecuentemente coexisten más de 2 factores de riesgo; generalmente se asocia a patologías como diabetes mellitus, tuberculosis, pielonefritis, anemia de células falciformes, uropatía obstructiva, rechazo a trasplante y uso crónico de antiinflamatorios no esteroideos (AINE)¹. Sin embargo, no hay publicaciones sobre su relación con el empleo de inyecciones de ácido desoxicólico, procedimiento estético relativamente nuevo, co-

nocido como Lipolyx, que es cada vez más popular². El ácido desoxicólico actúa como un detergente y emulsiona las membranas celulares en el lugar de inyección, lo cual provoca lisis de los adipocitos².

CASO CLÍNICO

Mujer de 23 años (1,53 m de altura y 55 kg de peso), que fue admitida en el área de urgencias por dolor lumbar bilateral intenso de 4 horas de evolución, asociado a náuseas y vómitos persistentes. Había sido atendida 48 horas antes por intento autolítico tras ingesta de 7 comprimidos de ciclobenzaprina, amoxicilina y diazepam; comunicó consumo de AINE de manera esporádica, pero negaba ingesta en el episodio actual. No presentaba otras comorbilidades y se encontraba en buen estado de salud previo.

En el momento del ingreso, se encontraba hemodinámicamente estable, afebril, con puñopercusión lumbar positiva bilateral y dolor de predominio en fosa ilíaca derecha inicialmente. En la analí-

Correspondencia: Irene Agraz

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Passeig de la Vall d'Hebron, 119, 08035 Barcelona.

iagraz@vhebron.net

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

tica se objetivó deterioro de la función renal con creatinina en suero (Cr), 2,23 mg/dl; sin alteración de la función hepática; bilirrubina, 0,56 mg/dl; amilasa normal; proteinuria de 1.070 mg/g de creatinina, y sin hematuria. La prueba del embarazo fue negativa. La ecografía mostraba riñones de tamaño normal, con grosor cortical correcto; se realizó Doppler arterial y venoso, que descartó dilatación de las vías urinarias, así como zonas de nefritis.

Se ingresó a la paciente con dolor abdominal intenso asociado a insuficiencia renal aguda para estudio y se inició sueroterapia con analgesia, sin mejoría sintomática. Se solicitaron valores de lactato, de 0,8 mmol/l; proteína C-reactiva, de 2,65 mg/dl; creatinina cinasa, de 30 UI/l; lactato deshidrogenasa, de 345 UI/l; anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y estudio de autoinmunidad negativos. Se realizó tomografía computarizada (TC) abdominal con contraste que descartó apendicitis, lesión ginecológica o vascular. Se orientó como fallo renal agudo (FRA) multifactorial (prerrenal por vómitos frente a nefritis intersticial aguda [NIA] por medicamentos). Se mantuvo la sueroterapia y, por requerimiento analgésico, se iniciaron derivados mórficos intravenosos y se desestimó la biopsia renal en ese momento.

A las 48 horas, se evidenció creatinina pico de 4,7 mg/dl y se inició metilprednisolona a dosis de 1 mg/kg/peso. Por persistencia de dolor intenso y ante sospecha de isquemia, se solicitó revisión de imágenes de TC abdominal por el Servicio de Radiología, que informó de alteración renal bilateral de la captación de contraste, lo que sugería el diagnóstico de necrosis papilar renal (fig. 1). Dado que negaba consumo de AINE en los días previos, se volvió a preguntar a la paciente, quien refirió haber realizado 8 sesiones de Lipolyx (que emplea ácido desoxicólico) y carboxiterapia durante los 2 meses anteriores al ingreso, y presentó dolor lumbar moderado autolimitado con toma de analgésicos (paracetamol o ibuprofeno) posterior a las sesiones. De esta manera se orienta el caso como FRA por necrosis papilar secundario a uso de ácido desoxicólico asociado a NIA tras ingesta de medicamentos en intento autolítico. Al quinto día del

ingreso se realizó renograma isotópico con resultado normal. Fue dada de alta al sexto día del ingreso, asintomática, con Cr de 1,01 mg/dl y corticoterapia en pauta descendente durante 2 meses.

DISCUSIÓN

La necrosis papilar renal se caracteriza por una necrosis coagulativa de la pirámide medular y papila renal, provocada por diversas enfermedades o toxinas que exhiben sinergia con el desarrollo de isquemia¹. El espectro clínico es variable, con episodios donde el paciente se encuentra asintomático, pero es frecuente que presente hematuria con o sin dolor lumbar, fiebre o escalofríos, muchas veces imitando un cólico renal generalmente asociado a nefrolitiasis. Rara vez se asocia a insuficiencia renal u oligoanuria². Es más frecuente que se asocie a enfermedades como diabetes mellitus, tuberculosis, nefropatía por analgésicos, infecciones invasivas, drepanocitosis o posterior a quimioterapia. Uno de los mecanismos más conocidos es el de la nefropatía por analgésicos (AINE), provocada por consumo crónico de agentes analgésicos, lo que puede provocar necrosis papilar o nefritis intersticial crónica debido a la inhibición de la ciclooxigenasa y bloquear con vasodilatación dependiente de prostaglandinas².

Asimismo, el empleo de inyecciones de ácido desoxicólico, coloquialmente conocidas como Lipolyx, ofertadas por clínicas de estética para la reducción del tejido graso en zonas delimitadas del cuerpo es cada vez más frecuente^{3,4}. Belkyra® es la única presentación de ácido desoxicólico comercializada en España⁵, aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de la convexidad o plenitud de moderada a grave asociada con la grasa submentoniana en adultos, cuando la presencia de grasa submentoniana tiene un impacto psicológico importante en el paciente⁵. El ácido desoxicólico actúa como un detergente y emulsiona las membranas celulares en el lugar de inyección, provocando lisis de los adipocitos y fagocitosis por parte de macrófagos. Además, la carboxiterapia es una técnica que consiste en la inyección subcutánea de CO₂, que también se utiliza con fines adelgazantes⁶.

En la ficha técnica de Belkyra® no se informa de que pueda provocar daño renal⁵. Sin embargo, está ampliamente descrito que la elevación de ácidos biliares endógenos en sangre puede provocar daño en los túbulos renales, por lo que cabe esperar que se produzca un efecto similar si el ácido desoxicólico inyectado por vía subcutánea alcanza la circulación sistémica⁷. Schuller-Petrovic et al. han comunicado que la administración subcutánea de ácido desoxicólico causaba fibrosis y necrosis de adipocitos y tejido vascular, y que su administración desintencionada puede causar muerte celular de otros tejidos³. Janke et al. señalan, mediante datos *in vitro*, que las células renales reaccionan con mayor sensibilidad tras las inyecciones de lipolíticos y son menos resistentes que los adipocitos⁸. Asimismo, en 2018, la Food and Drug Administration estadounidense ya alertaba de que los AINE pueden aumentar los efectos tóxicos de la lipoterapia. En una notificación de enero de



Figura 1. Marcada alteración renal bilateral de la captación del contraste, compatible con necrosis papilar renal.

2019, señala que se han notificado casos de necrosis, como necrosis arterial en el lugar de la inyección. También se ha publicado un caso de afectación renal tras la administración de Lipostabil® (fosfatidilcolina), una sustancia con mecanismo de acción comparable al ácido desoxicólico: se trata de una mujer de 28 años que 48 horas después de la aplicación de Lipostabil® presentó fallo renal agudo y transaminitis, con requerimientos de hemodiálisis⁴.

En nuestro caso, la paciente refería haberse practicado 8 sesiones de aplicación subcutánea abdominal de ácido desoxicólico en los últimos 2 meses, cuando la ficha técnica de Belkya® especifica que puede administrarse un máximo de 6 sesiones con un intervalo de, al menos, 4 semanas⁵. Dada la secuencia temporal de los hechos, se propone que la necrosis papilar sufrida por la paciente pudo estar causada por la lipoterapia recibida previamente y podría ser posible que la ingesta de AINE ocasional sea otro mecanismo con el cual se haya producido la sinergia.

De esta manera, el ácido desoxicólico podría ejercer su efecto nefrotóxico mediante un efecto citotóxico directo con alteración de las membranas de las células de la nefrona. La toxicidad derivada del tratamiento con Lipolyx y carboxiterapia podría justificar la necrosis papilar observada en esta paciente.

La realización de la biopsia renal no fue posible en el momento agudo debido al intenso dolor que presentaba y posteriormente por la rápida mejoría clínica y analítica tras el inicio del tratamiento con corticoides.

Por tanto, consideramos que la terapia con ácido desoxicólico o carboxiterapia provoca la lisis de los adipocitos y la liberación a la sangre de numerosos componentes intracelulares nefrotóxicos como xantinas, entre otros, que podrían desencadenar un fallo renal por un mecanismo comparable al síndrome de lisis tumoral.

CONCLUSIONES

Finalmente, creemos que la lipoterapia puede causar necrosis papilar renal, sobre todo asociada a la ingesta esporádica de AINE, y que introduce una nueva etiología de insuficiencia renal aguda en pacientes con antecedente de haberse realizado alguna de estas técnicas. En cualquier caso, se recomienda ajustarse a las indicaciones de la ficha técnica.

Conflicto de intereses

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Subrahmanian PS, Abraham G, Thirumurthi K, Mathew M, Reddy YN, Reddy YN. Reversible acute kidney injury due to bilateral papillary necrosis in a patient with leptospirosis and diabetes mellitus. *Indian J Nephrol*. 2012;22:392-4.
2. Sutariya HC, Pandya VK. Renal Papillary Necrosis: Role of Radiology. *J Clin Diagn Res*. 2012;10:TD10-2.
3. Schuller-Petrovic S, Wolkart G, Hofler G, Neuhold N, Freisinger F. Tissue-toxic effects of phosphatidylcholine/deoxycholate after subcutaneous injection for fat dissolution in rats and a human volunteer. *Dermatol Surg*. 2008;34:529-42.
4. Rey J, Schreiner O, Barreiros A, Heise M, Krupp M, Schumann M, et al. Acute renal failure and liver dysfunction after subcutaneous injection of 3-sn-phosphatidylcholine (Lipostabil®)- Case report. *Z Gastroenterol*. 2011;49:340-3.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Belkya 10 mg/ml solución inyectable. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/81627/FichaTecnica_81627.html.pdf. [Consultada el 18 de septiembre de 2019].
6. Ramalho Pianez L, Silva Custódio F, Michelini Guidi R, Nunes de Freitas J, Sant'Ana E. Effectiveness of carboxytherapy in the treatment of cellulite in healthy women: a pilot study. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2016;9:183-90.
7. Patel J, Walayat S, Kalva N, Palmer-Hill S, Dhillon S. Bile cast nephropathy: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016;22:6328-34.
8. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Jordan J. Compounds used for 'injection lipolysis' destroy adipocytes and other cells found in adipose tissue. *Obes Facts*. 2009;2:36-9.

Pielonefritis enfisematosa en trasplante renal reciente: a propósito de 2 casos

Leónidas Cruzado, Alba Santos

Sección de Nefrología. Hospital General Universitario de Elche. Elche

NefroPlus 2021;13(1):86-89

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Se presentan 2 casos de pielonefritis enfisematosa en injerto renal por bacilos gramnegativos BLEE (betalactamasas de espectro extendido) positivos en trasplante renal reciente. En el primer caso, el inicio se asoció a cetoacidosis diabética, que se complicó, además, con una infección por citomegalovirus y microangiopatía trombótica. En el segundo caso, el paciente presentó un deterioro brusco de la función renal en la fase resolutive de la infección que se atribuyó a un posible rechazo celular por la mejoría tras bolo de esteroides. En ambos casos se pudo preservar el injerto renal a pesar del mal pronóstico descrito en la bibliografía, posiblemente debido al diagnóstico y al tratamiento instaurado precozmente. Asimismo, hubo múltiples complicaciones asociadas a la infección y la modificación del tratamiento, por lo que el manejo de esta patología es un reto clínico.

Palabras clave: Trasplante renal. Pielonefritis enfisematosa. Inmunosupresión. *Enterobacter cloacae*. *Klebsiella pneumoniae*

INTRODUCCIÓN

La pielonefritis enfisematosa (PNE) es una infección necrosante grave caracterizada por la presencia de gas en el parénquima renal, sistema colector y estructuras adyacentes, la cual puede afectar a riñones originales o injertos renales.

Es una infección poco frecuente y la presentación clínica es la de una pielonefritis grave, que rápidamente puede progresar a sepsis y fallo multiorgánico, y que puede precisar en algunas ocasiones tratamiento quirúrgico con nefrectomía.

Se presenta el caso de 2 pacientes con PNE en trasplante renal reciente que fueron tratados de forma conservadora con buena evolución.

CASO CLÍNICO 1

Varón de 72 años con antecedentes de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica y anticoagulado por prótesis mitral y fibrilación auricular. Enfermedad renal crónica secundaria a nefroangioesclerosis. Se realizó trasplante anticipado, mediante

inducción con timoglobulina. Cursó con buena evolución y se consiguió una función basal del injerto con una concentración de creatinina de 1,5 mg/dl. Acudió a Urgencias tras 2 meses del trasplante por fiebre, con inicio de cetoacidosis diabética, fallo renal agudo oligúrico, hipotensión y pancitopenia.

Se realizó ecografía abdominal y se completó con tomografía computarizada (TC), en la cual se describen numerosas burbujas de gas en el parénquima renal (principalmente en el polo inferior, que se encontraba desestructurado), espacio perirrenal y sistema excretor hasta la vejiga. No había colecciones líquidas perirrenales (fig. 1).

A causa de la sepsis grave de origen renal, se inició tratamiento antibiótico con meropenem, amikacina y vancomicina. Posteriormente, se suspendió el micofenolato por leucopenia progresiva a pesar de dosis de filgrastim.

Tras aislamiento bacteriológico en sangre y orina de *Enterobacter cloacae*, se desescaló el tratamiento antibiótico a meropenem. Se descartó endocarditis infecciosa de válvula protésica mediante ecocardiograma.

Ante la mejoría clínica progresiva y la ausencia de empeoramiento radiológico a las 48 horas, se decidió continuar con un tratamiento antibiótico conservador. Durante su evolución presentó cuadro compatible con microangiopatía trombótica (MAT) secundaria. Se detectó viremia por citomegalovirus, por lo que se reinició tratamiento con valganciclovir y se consiguió normalización progresiva de los datos de hemólisis y de plaquetas.

Correspondencia: Leónidas Cruzado

Sección de Nefrología.

Hospital General Universitario de Elche.

Camí d'Almassara, s/n, 03203 Elche, Alicante.

leocruzadov@gmail.com

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



Figura 1. TC abdominal sin contraste en la que se puede observar destrucción parcial del parénquima, que es sustituido por imagen de densidad aire.

La evolución fue buena desde el punto de vista infeccioso y radiológico, y se completó un total de 21 días de tratamiento antibiótico. Si bien el cuadro se complicó con episodio de MAT secundaria, no consideramos la PNE como causa ya que, en el momento de su aparición, el paciente presentaba mejoría desde el punto de vista infeccioso. A su vez, el cuadro de MAT coincidió con viremia para CMV y esta se resolvió tras instauración de tratamiento para aquel. A pesar de la gravedad del cuadro, gracias a la instauración de tratamiento antibiótico precoz, al alta la función del injerto se recuperó por completo hasta su valor basal, sin llegar a precisar tratamiento quirúrgico.

CASO CLÍNICO 2

Varón de 70 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus insulínica dependiente y anticoagulación con acenocumarol. Enfermedad renal crónica terminal secundaria a enfermedad renal diabética. Preciso hemodiálisis hasta trasplante renal y recibió inducción con basiliximab. Tuvo una buena recuperación de la función renal hasta alcanzar una concentración de creatinina de 1,8 mg/dl, con cuadro de retención aguda de orina, por lo que fue dado de alta con sonda vesical. El urocultivo al alta fue negativo.

A los 45 días del trasplante acudió a Urgencias por fiebre, descompensación glucémica, fallo renal agudo no oligúrico, hipotensión, leucopenia y plaquetopenia. Se realizó TC, en la cual se describió leve hidronefrosis y presencia de burbujas de aire en el parénquima renal (que ocupaba más del 50%), el interior de la vía intrarrenal y la vejiga. El enfisema se extendió y disecaba por planos la pared muscular abdominal (hasta el tórax) y el tejido celular subcutáneo anterior al pubis, que se extendía hasta el escroto (fig. 2).

Se inició tratamiento empírico con piperacilina-tazobactam y se amplió la cobertura con meropenem, anidulafungina y linezolid por mala evolución clínica inicial. Además, se suspendió el mi-

cofenolato por neutropenia grave. Tras aislamiento de *Klebsiella pneumoniae* en el urocultivo y el hemocultivo, se desescaló según el antibiograma.

El paciente recuperó progresivamente la diuresis, con mejoría de la función renal y de los parámetros de sepsis. Tras 8 días de tratamiento, presentó rápido deterioro de la función renal asociado a hipertensión arterial. Se solicitaron anticuerpos de antígenos leucocitarios humanos, que fueron negativos. Se desestimó biopsia renal por alta probabilidad de complicaciones por la infección aún activa. Ante sospecha de rechazo celular agudo, se administraron 3 bolos de metilprednisolona y se reinició micofenolato. Con estas medidas, el paciente presentó mejoría de la función renal, sin empeoramiento de la infección. Tras 21 días de tratamiento antibiótico, fue dado de alta con concentración de creatinina de 2 mg/dl, con el mantenimiento de la triple terapia inmunosupresora.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La PNE es una infección grave que puede tener una mortalidad del 40-50%, incluso, asociada a la extensión de tejido necrótico¹⁻³. Puede presentarse con síntomas poco específicos, como fiebre, disuria, hematuria y dolor abdominal seguido por rápido deterioro clínico hasta el shock séptico⁴.

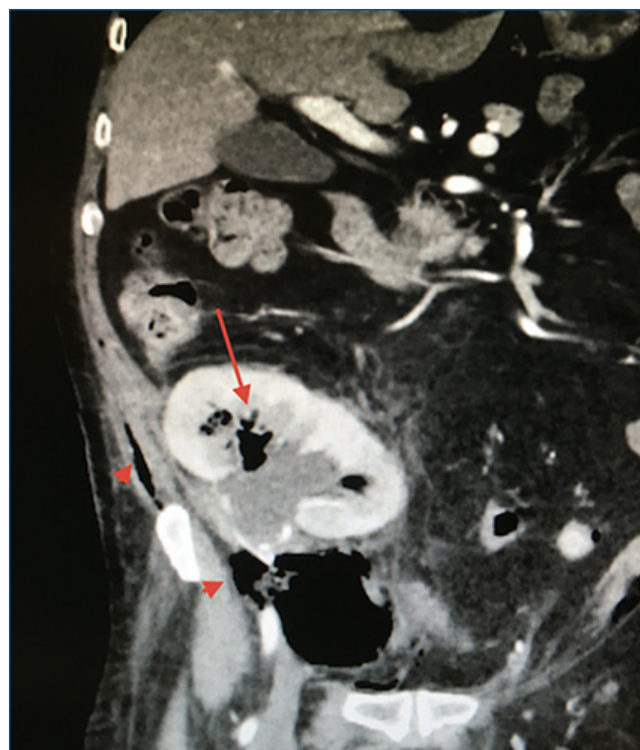


Figura 2. TC abdominal con contraste en la que se puede apreciar la presencia de burbujas de aire en el parénquima renal, en el interior de la vía intrarrenal y en la vejiga. El enfisema se extiende hacia la pared muscular abdominal y el tejido celular subcutáneo anterior al pubis.

A pesar del tratamiento precoz, puede llevar frecuentemente a pérdida del injerto en trasplantados renales o muerte. En los casos comunicados, el tiempo de presentación es muy variable, entre 2 semanas y 15 años^{1,4}.

Es más frecuente en mujeres, aunque en injertos renales se ha descrito mayor incidencia en varones³. Se han descrito múltiples factores asociados a su patogénesis, como diabetes mellitus mal controlada⁵, inmunosupresión, obstrucción de la vía urinaria o compromiso vascular. Se ha comunicado PNE tras una trombosis, asociada a rechazo humoral agudo en un trasplante precoz⁶.

La incidencia comunicada en injertos renales es baja^{2,3,7}. En la mayor parte de los pacientes, la infección se desencadena a partir de una infección urinaria. Sin embargo, en el caso de injertos no funcionantes, dada la existencia de anuria y la ausencia de inmunosupresión activa, se sugiere que la vía de diseminación es hematogena⁸.

Los agentes patógenos más frecuentemente asociados son bacterias gramnegativas productoras de gas, como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* o *Proteus mirabilis*⁹, aunque en ocasiones se han notificado otros gérmenes, como hongos⁷, y en injertos no funcionantes se han aislado anaerobios y cocos grampositivos¹⁰.

Dado que el grado de destrucción del parénquima renal tiene implicaciones pronósticas y de tratamiento, la TC es actualmente el método de referencia^{2,3}. Según los hallazgos, la clasificación propuesta por Huang y Tseng² fue la más usada hasta que el grupo de Al-Geizawa (2010) propuso una clasificación diferente para injertos renales³. Estos autores concluyeron que la evolución en los trasplantados puede ser independiente de la extensión al diagnóstico ya que la ausencia de fascia de Gerota implica mayor facilidad para la diseminación.

No existe consenso para el tratamiento de la PNE en el injerto renal. Se han publicado algunos algoritmos con recomendaciones para el tratamiento¹⁰. Al-Geizawa clasifica las PNE en función de criterios clínicos y radiológicos³ y recomienda desde tratamiento antibiótico solo hasta nefrectomía urgente^{2,3}. Se

debe tener en cuenta la preservación del injerto frente a una evolución potencialmente mortal^{2,9}.

Exponemos la evolución de 2 casos de PNE en trasplante renal reciente, resueltos con tratamiento conservador con antibióticos sin precisar drenaje percutáneo o nefrectomía. Un factor clave para la buena evolución fue el diagnóstico precoz. Hay que tener en cuenta que la desestructuración del parénquima renal por el proceso infeccioso, así como la retirada de inmunosupresión en contexto de la infección grave, pueden desencadenar un episodio de rechazo agudo, como ha ocurrido en el caso 2, que puede complicar aún más la evolución.

Se han descrito en la bibliografía infecciones virales que pueden desencadenar MAT. Se sugiere que esta relación es por el tropismo endotelial del virus, que causa adhesión plaquetaria y trombosis microvascular¹¹. Hay muy pocos casos publicados de MAT por citomegalovirus posterior a trasplante renal¹², como se sugiere que ocurrió en el caso 1, y, aunque en algunos casos fue necesario el uso de recambios plasmáticos¹¹, en nuestro caso mejoró con el reinicio de valganciclovir previamente suspendido y negativización de la carga viral.

En conclusión, la facilidad de diseminación de la infección en pacientes trasplantados renales, así como la aparición de factores agravantes del cuadro, como el rechazo agudo o la MAT, hacen necesario un seguimiento estrecho clínico y radiológico, que garantice la correcta identificación de aquellos y el tratamiento precoz. Por tanto, si bien la PNE es una infección grave que en pacientes trasplantados conlleva en numerosas ocasiones la pérdida del injerto, la evolución con tratamiento antibiótico puede ser satisfactoria y conseguir la recuperación de la función renal, sin necesidad de transplantectomía.

Financiación y conflicto de intereses

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, del sector comercial o de entidades sin ánimo de lucro.

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización del trabajo ni tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tsu JH, Chan CK, Chu RW, Law IC, Kong CK, Liu PL, et al. Emphysematous pyelonephritis: an 8-year retrospective review across four acute hospitals. *Asian J Surg*. 2013;36:121-5.
2. Huang JJ, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: Clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med*. 2000;160:797-805.
3. Al-Geizawa SM, Farney AC, Rogers J, Assimos D, Requarth J.A, Doares W, et al. Renal allograft failure due to emphysematous pyelonephritis: Successful non-operative management and proposed new classification scheme based on literature review. *Transpl Infect Dis*. 2010;12:543-50.
4. Alexander S, Varughese S, David VG, Kodgire SV, Mukha RP, Kekre NS, et al. Extensive emphysematous pyelonephritis in a renal allograft treated conservatively: Case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:E150-5.
5. Vollans S, Sehgal R, James A, Rogawski F, Rogawski K. Emphysematous pyelonephritis in type II diabetes: A case report of an undiagnosed ureteric colic. *Cases Journal*. 2008;1:192.
6. Takahashi K, Malinzak L, Safwan M, Kim D, Patel A, Denny J. Emphysematous pyelonephritis in renal allograft related to antibody mediated rejection: A case report and literature review. *Transpl Infect Dis*. 2019;21:e13026.

7. Cases-Corona C, Gonzalez-Lopez A, Martin-Segarra O, Moreno de la Higuera MA, Lucena R, Fernandez-Juarez G. Fulminant Emphysematous Pyelonephritis by *Candida glabrata* in a Kidney Allograft. *Nephron*. 2020;144:304-9.
8. Kangjam SM, Irom KS, Khumallambam IS, Sinam RS. Role of conservative management in emphysematous pyelonephritis - a retrospective study. *J Clin Diagn Res*. 2015;9:PC09-11.
9. Crouter AJ, Abraham MK, Wilkerson RG. Emphysematous pyelonephritis in a renal allograft. *Am J Emerg Med*. 2017;35:520.e1-520.e2.
10. Bansal RK, Lambe S, Kapoor A. Emphysematous pyelonephritis in failed renal allograft: Case report and review of literature. *Urol Ann*. 2016;8:111-3.
11. Java A, Edwards A, Rossi A, Pandey R, Gaut J, De los Santos R, et al. Cytomegalovirus-induced thrombotic microangiopathy after renal transplant successfully treated with eculizumab: Case report and review of the literature. *Transpl Int*. 2015;28:1121-5.
12. De Keyzer K, Van Laecke S, Peeters P, Vanholder R. De novo thrombotic microangiopathy induced by cytomegalovirus infection leading to renal allograft loss. *Am J Nephrol*. 2010;32:491-6.

La importancia de mirar a los ojos de nuestros pacientes: a propósito de un caso de sinusitis fúngica invasiva

Emma Calatayud Aristoy¹, Eva Gavela Martínez¹, Mara Albert², Enrique España-Gregori³, María Encarnación Martí-Ibor⁴, Julia Kanter¹, Sonia Baldoví¹, Ana Isabel Ávila Bernabeu¹, José Francisco Crespo Albiach¹, Mercedes González-Moya¹, Sandra Beltrán Catalán¹, María Montesa¹, Luis Manuel Pallardó Mateu¹, Asunción Sancho Calabuig¹

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

²Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

³Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia

⁴Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Doctor Peset. Valencia

NefroPlus 2021;13(1):90-94

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La sinusitis fúngica invasiva es una patología infrecuente, pero extremadamente grave por su elevada mortalidad. Puede presentarse en cualquier momento tras el trasplante renal, especialmente en pacientes de edad avanzada y diabéticos. Presentamos el caso de un paciente trasplantado renal que desarrolló sinusitis fúngica invasiva tras recibir pulsos de esteroides con una presentación clínica atípica derivada de la expansión de la infección a la órbita. La clave del diagnóstico y la elección del tratamiento antifúngico se basaron en las pruebas de diagnóstico por la imagen y la obtención de biopsias de la mucosa sinusal para su estudio anatomopatológico y microbiológico. El tratamiento quirúrgico agresivo y el uso combinado de antifúngicos junto con la reducción de la inmunosupresión permitieron controlar el cuadro infeccioso y evitar un desenlace mortal.

Palabras clave: Sinusitis aguda fúngica invasiva. Aspergilosis invasiva. Trasplante renal

INTRODUCCIÓN

Las infecciones, la enfermedad cardiovascular y las neoplasias son las principales causas de morbilidad en los pacientes receptores de un trasplante renal¹. Las infecciones fúngicas representan el 5% de las infecciones en estos pacientes². Los hongos responsables más frecuentes son *Candida* spp y *Aspergillus* spp³. La aspergilosis invasiva tiene una menor incidencia en los trasplantados renales que en otros trasplantes de órgano sólido (TOS) (0,7-4%), pero la mortalidad asociada continúa siendo muy elevada (67-75%)⁴. La presentación más habitual es la pul-

monar, aunque se ha observado la forma sinusal con mayor frecuencia en trasplantados renales, en comparación con otros TOS, como el hígado o el pulmón⁵.

Presentamos el caso de un paciente trasplantado renal que desarrolló un cuadro orbitosinusal fúngico invasivo tras la intensificación de su tratamiento inmunosupresor de mantenimiento, a los 2 años y medio después del trasplante.

CASO CLÍNICO

Varón de 72 años con antecedentes de diabetes mellitus de tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica de etiología no filiada. El paciente precisó terapia sustitutiva renal con hemodiálisis periódica durante 26 meses, al cabo de los cuales recibió un trasplante renal de donante cadáver en asistolia controlada. Recibió terapia de inducción con 2 dosis de timoglobulina (dosis total: 200 mg) y de mantenimiento con tacrolímus, micofenolato de mofetilo y prednisona. La función renal se estabilizó en una creatinina sérica en torno a 1,8 mg/dl (filtrado

Correspondencia: Emma Calatayud

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Doctor Peset.

C/ Gaspar Aguilar, 90, 46017 Valencia.

emmacalatayud@gmail.com

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

glomerular estimado de 34 ml/min según el cálculo del Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) y sin proteinuria. En cuanto a las complicaciones postrasplante, presentó reactivación tardía de citomegalovirus (CMV) tras finalizar profilaxis de 3 meses con valganciclovir y requirió exéresis de varios carcinomas cutáneos no melanoma ya desde el primer año postrasplante. A los 36 meses del trasplante se objetivó microhematuria, por lo que se realizó biopsia del injerto renal con diagnóstico de nefropatía por inmunoglobulina A (IgA). Ante estos hallazgos, se decidió incrementar la dosis de micofenolato de mofetilo y se administraron pulsos de 6-metilprednisolona (dosis total: 1.500 mg) para posteriormente continuar con pauta descendente de prednisona oral hasta dosis de mantenimiento de 10 mg/día. A los 14 días de finalizar el tratamiento con pulsos de esteroides, el paciente presentó estomatitis grave que precisó hospitalización en relación con nueva reactivación del CMV. Pocos días después del alta hospitalaria, el paciente refirió en consulta hipoestesia en hemicara derecha con molestias oculares y proptosis del ojo derecho. En la exploración clínica destacaba hipertropía del ojo derecho con proptosis y quemosis inferior, junto con marcada limitación en la mirada a la supraducción y ligeramente a la aducción (fig. 1). La tomografía computarizada (TC) de órbita reveló engrosamiento del músculo recto inferior derecho y reabsorción de la pared superoanterior del seno maxilar derecho junto con ocupación parcial del seno maxilar y celdillas etmoidales derechas, todo ello compatible

con un proceso infeccioso-inflamatorio (fig. 2). Se solicitó estudio analítico completo (analítica básica, reactantes de fase aguda, hormonas tiroideas, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, carga viral de CMV, niveles plasmáticos de tacrolimús y hemocultivos; tabla 1).

Ante la alta sospecha clínica de mucormicosis, se inició tratamiento con anfotericina B liposomal a dosis 5 mg/kg y se redujo la inmunosupresión (se suspendió el micofenolato de mofetilo, se disminuyó la dosis de tacrolimús con nuevos niveles objetivo entre 3 y 4 ng/ml y se redujo la prednisona de 10 a 7,5 mg al día). Se llevó a cabo de forma preferente una biopsia endoscópica a través de la fosa nasal derecha, se desbridó el tejido necrótico observado en el seno maxilar y se retiraron los fragmentos óseos desprendidos del suelo de la órbita. Las muestras de la mucosa del seno se remitieron a Anatomía Patológica (AP) y Microbiología. Además, se solicitó β -D-glucano en suero, que fue negativo en 2 ocasiones. El estudio de AP con la tinción de PAS reveló formas compatibles con un hongo filamentoso (fig. 3). A los 6 días de haber realizado desbridamiento quirúrgico y de haber iniciado terapia antifúngica, en la resonancia magnética (RM) de control, se observó progresión de la afectación orbitaria. Por ello se decidió exenteración orbitaria y etmoidectomía posterior derecha de urgencia, junto con nueva toma de muestras. El cultivo microbiológico confirmó el crecimiento de *Aspergillus fumigatus*, por lo que se añadió un segundo anti-



Figura 1. Fotografías clínicas del paciente (A-E) que muestran marcada limitación a la supraducción derecha (A) junto con moderada quemosis inferior (C: flecha roja) y distopia ocular vertical (C: línea amarilla).

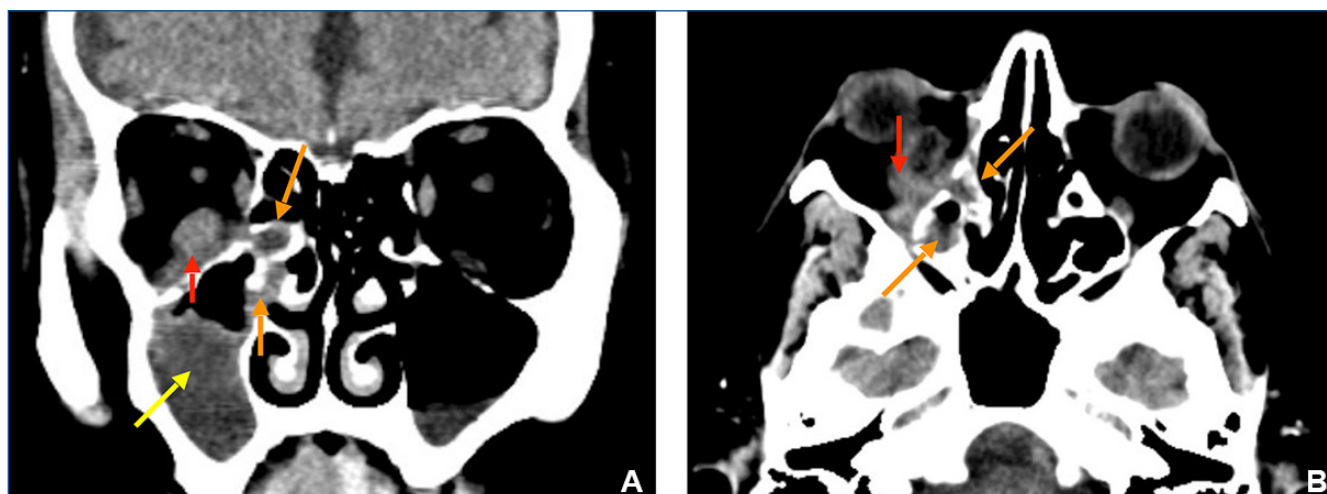


Figura 2. Imagen de la TC orbitaria coronal (A) y axial (B) del paciente, donde se observa ocupación de seno maxilar (flecha amarilla) y celdillas etmoidales derechas (flechas naranjas) junto con engrosamiento del músculo recto inferior derecho (flecha roja).

Tabla 1. Parámetros analíticos

	Resultado en el momento del ingreso (valores de referencia)
Hemoglobina (g/dl)	10,9 (13-17,5)
Plaquetas (μ l)	153.000 (150.000-450.000)
Leucocitos (μ l)	9.800 (4.000-11.000)
Ferritina (ng/ml)	486 (15-160)
PCR sérica (mg/l)	43 (0-5)
Creatinina (mg/dl)	2,37 (0,7-1,2)
Urea (mg/dl)	57 (19-50)
Albúmina (g/dl)	3,1 (3,5-4,5)
RT-PCR de CMV (copias/ml)	29 (<20 copias)
Niveles de tacrolimús (ng/ml)	6,9 (6-8)
IgG anti-MPO-ANCA (UI/ml)	Negativo
IgG anti-PR3-ANCA (UI/ml)	Negativo
TSH (mUI/l)	0,88 (0,35-4,9)

ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; CMV: citomegalovirus; IgG: inmunoglobulina G; MPO: mieloperoxidasa; PCR: proteína C-reactiva; PR3: proteinasa 3; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; TSH: hormona estimulante de la glándula tiroides.

fúngico, el voriconazol (dosis de carga: 400 mg/12 h; dosis de mantenimiento: 200 mg/12 h), tras reducción previa al 50% de la dosis de tacrolimús. Posteriormente, tras recibir el perfil de sensibilidad del hongo, se modificó de nuevo la terapia antifúngica con suspensión de anfotericina B liposomal y se añadió anidulafungina (100 mg/24 h) aunque se mantuvo el voriconazol. Durante el ingreso, el paciente presentó deterioro de la función renal (con una creatinina máxima de 4,5 mg/dl) de causa multifactorial (fármacos nefrotóxicos, administración de contraste yodado, descenso de inmunodepresión sobre un injerto renal con daño previo por nefropatía por IgA). Dos semanas después de la segunda cirugía, se inició la mejoría clínica y de la función renal junto con el descenso de los parámetros analíticos

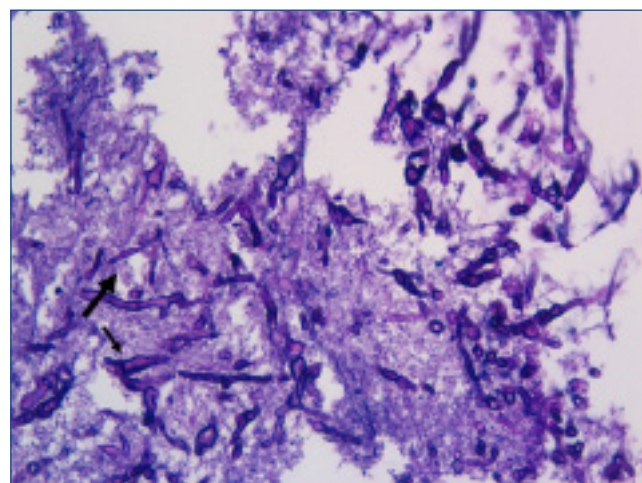


Figura 3. Biopsia de mucosa sinusal que muestra sobre un fondo necrótico abundantes hifas septadas con ramificaciones en ángulo agudo (flechas). (PAS 40 $\times$.)

de inflamación. En la RM de órbita de control únicamente se objetivaron cambios posquirúrgicos no relevantes.

Evolución tras el alta

Después de 45 días de ingreso y tras finalizar 4 semanas de tratamiento antifúngico en biterapia, siguió en su domicilio con voriconazol oral hasta completar 12 semanas de tratamiento. En la última revisión se encontraba asintomático desde el punto de vista oftalmológico aunque desde el punto de vista renal presentaba deterioro leve de la función del injerto renal (2,5 mg/dl) respecto a los valores previos al cuadro clínico presentado.

DISCUSIÓN

La sinusitis aguda fúngica invasiva (SAFI) es un cuadro de destrucción de línea media particularmente grave. La infección se inicia en la mucosa oral o nasal, y desde allí coloniza los senos paranasales con agresiva destrucción ósea. Puede invadir rápidamente cavidades contiguas y la órbita frecuentemente es afectada a través de los senos maxilar y etmoidal⁶. La agresividad del cuadro está determinada por la rápida evolución y expansión. Se ha observado que aquellos pacientes con afectación orbitaria tienen peor pronóstico por su estrecha relación con el sistema nervioso central, lo que puede abocar a un resultado fatal^{6,7}. Los síntomas de presentación son muy variables. Los principales síntomas se relacionan habitualmente con la región nasal: dolor facial, rinorrea y congestión nasal, pero puede manifestarse con síntomas derivados de la invasión de estructuras vecinas⁸. Nuestro paciente debutó con síntomas producto de la invasión de la órbita con molestias oculares, proptosis, alteraciones visuales e hipoestesia facial. Ante un proceso de destrucción de línea media agresivo, se han de descartar causas infecciosas (víricas, bacterianas y fúngicas), neoplásicas (como los linfomas nasales de células T) e inflamatorias (como la granulomatosis de Wegener)⁹. Es fundamental una minuciosa exploración física de la cavidad oral y nasal, así como una exhaustiva valoración neurooftalmológica. Las pruebas de imagen (TC y RM) son imprescindibles para el diagnóstico, estudio de extensión y seguimiento de los pacientes. Si bien se recomienda la RM como herramienta fundamental, la TC puede, como en el caso que presentamos, permitir una aproximación inicial al problema. El método de referencia para el diagnóstico es el estudio anatomopatológico, que demuestra la presencia de hifas en la mucosa sinusal y el estudio microbiológico, que identifica el hongo responsable. Otra herramienta diagnóstica útil es la detección de un marcador serológico de infección fúngica, el β -D-glucano, un componente de la pared de la mayoría de los hongos, a excepción del *Mucor*. Sin embargo, dada su baja sensibilidad, un resultado negativo no excluye el diagnóstico^{4,8}.

Los patógenos fúngicos más comúnmente aislados en SAFI son *Aspergillus* y *Mucorales*. Ambos son hongos filamentosos ambientales ubicuos, capaces de causar infecciones potencialmente letales en huéspedes inmunocomprometidos⁸. La tasa de mortalidad de SAFI está en torno al 50-80% y es más elevada

cuando el hongo causante es *Mucor*¹⁰. Distintos factores de riesgo se han relacionado con el desarrollo de SAFI en la población general. Turner et al., en un metaanálisis que incluyó a 802 pacientes con SAFI, observaron que el factor predisponente más frecuente fue la diabetes, en casi la mitad de los pacientes, seguido de las enfermedades malignas hematológicas, la terapia con corticosteroides, el fallo renal o hepático, el trasplante de órgano sólido, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y las enfermedades autoinmunitarias¹¹. En el caso que presentamos, se sumaban, además de la edad avanzada, otros factores de riesgo como la diabetes, la inmunodepresión y la terapia prolongada con esteroides.

En general, en los TOS el período de máximo riesgo de aspergilosis invasiva son los primeros 6 meses tras el trasplante. Sin embargo, en los trasplantados renales este riesgo persiste hasta etapas más tardías⁵, como ocurrió en nuestro paciente, que presentó la infección a los 2 años del trasplante. La edad (>50 años), la disfunción crónica del injerto y el desarrollo previo de eventos relacionados con la inmunodepresión (infecciones, neoplasias) podrían favorecer el desarrollo de la infección tardía¹²⁻¹⁵, factores todos ellos presentes en el caso que presentamos.

El tratamiento de la SAFI se basa en 3 pilares básicos: 1) desbridamiento quirúrgico urgente, 2) terapia antifúngica precoz y 3) reducción de la inmunodepresión. En nuestro caso se inició en primer lugar terapia antifúngica empírica y se realizó la limpieza del tejido necrótico necesaria para la toma de muestras, para reducir la carga fúngica y mejorar la penetración de los antifúngicos. La indicación de tratamientos más agresivos, como la exenteración orbitaria, es actualmente controvertida. Sin embargo, muchos autores coinciden en que, ante la presencia de invasión fúngica de la órbita, la exenteración puede salvar la vida del paciente¹⁶. La terapia antifúngica empírica ha de comenzarse precozmente ante la primera sospecha con anfotericina B liposomal, fármaco activo frente a *Mucor* y *Aspergillus* resistentes a triazoles⁸. Una vez identificado el hongo causante, que en nuestro caso fue *Aspergillus fumigatus*, y tras obtener su perfil de susceptibilidad, deberá escogerse el antifúngico de primera línea. Por ello, en este caso se suspendió la anfotericina B liposomal y se inició tratamiento combinado con voriconazol y anidulafungina. Diversas sociedades científicas recomiendan voriconazol en monoterapia como tratamiento de elección de la AI^{14,17-19}. No obstante, se ha sugerido que la terapia combinada de voriconazol con una equinocandina debería considerarse en pacientes inmunocomprometidos, en cuadros especialmente graves o diseminados, o como terapia de rescate en casos refractarios²⁰⁻²². Aunque no existen directrices definidas en relación con los cambios en la inmunosupresión en pacientes con TOS y SAFI, se ha sugerido la importancia de reducir la dosis de tratamiento inmunodepresor, especialmente la dosis de corticoides. Debe tenerse en cuenta la interacción farmacocinética de los agentes triazólicos y los inhibidores de la calcineurina (ICN), por lo que es necesario reducir la dosis de los ICN el 50-60% al inicio del tratamiento. La duración de la terapia debe guiarse por la respuesta clínica y radiológica; en la mayoría de los casos se requerirá un mínimo de 12 semanas^{14,17-19}.

CONCLUSIONES

A pesar de los avances en el diagnóstico y la aparición de nuevos antifúngicos, las infecciones fúngicas invasivas continúan siendo una patología con una mortalidad elevada en pacientes receptores de un trasplante renal. Las formas no pulmonares de aspergilosis, como la sinusitis invasiva, requieren un alto índice de sospecha, un abordaje multidisciplinario para el diagnóstico y un tratamiento precoz. En trasplantados renales, la asociación de factores, como la edad avanzada, la diabetes y el tratamiento con dosis elevadas de corticoides, debe alertarnos sobre la existencia de un riesgo incrementado de desarrollo de este tipo de infecciones, incluso en etapas tardías del periodo postrasplante.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hernández Marrero D, González-Molina Alcaide M. Resultados globales del trasplante renal. En: Lorenzo V, López Gómez JM, eds. *Nefrología al Día*.
- Nampoori MR, Khan ZU, Johny KV, Constandi JN, Gupta RK, Al-Muzairi I, et al. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *J Infect*. 1996;33:95-101.
- Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:27-48. doi: <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12660>.
- Singh NM, Husain S. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:228-41.
- Husain S, Silveira FP, Azie N, Franks B, Horn D. Epidemiological features of invasive mold infections among solid organ transplant recipients: PATH Alliance® registry analysis. *Med Mycol*. 2017; 55:269-77.
- Thurtell MJ, Chiu ALS, Goold LA, Akdal G, Crompton JL, Ahmed R, et al. Neuro-ophthalmology of invasive fungal sinusitis: 14 Consecutive patients and a review of the literature. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41:567-76.
- Kalin-Hajdu E, Hirabayashi KE, Vagefi MR, Kersten RC. Invasive fungal sinusitis: Treatment of the orbit. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28:522-33.
- Fung M, Babik J, Humphreys IM, Davis GE. Diagnosis and Treatment of Acute Invasive Fungal Sinusitis in Cancer and Transplant Patients. *Curr Infect Dis Rep*. 2019;21(12).
- Parker NP, Pearlman AN, Conley DB, Kern RC, Chandra RK. The dilemma of midline destructive lesions: a case series and diagnostic review. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg*. 2010;31:104-9.
- Trief D, Gray ST, Jakobiec FA, Durand ML, Fay A, Freitag SK, et al. Invasive fungal disease of the sinus and orbit: A comparison between mucormycosis and Aspergillus. *Br J Ophthalmol*. 2016;100: 184-8.
- Turner JH, Soudry E, Nayak JV, Hwang PH. Survival outcomes in acute invasive fungal sinusitis: A systematic review and quantitative synthesis of published evidence. *Laryngoscope*. 2013;123:1112-8.
- Gavaldà J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortún J, Lumbreras C, et al; Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA). Risk factors for Invasive Aspergillosis in Solid-Organ Transplant Recipients: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:52-9.

Financiación

El presente artículo 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 ningún conflicto de intereses.

Consentimiento de publicación

Se ha obtenido consentimiento firmado por el paciente para la publicación del caso clínico y de las imágenes.

- López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, van Delden C, Merino E, et al. Multinational case-control study of risk factors for development of late invasive pulmonary aspergillosis following kidney transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24:192-8.
- Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019; 33:e13544.
- Welte T, Len O, Muñoz P, Romani L, Lewis R, Perrella AM. Invasive mould infections in solid organ transplant patients: modifiers and indicators of disease and treatment response. *Infection*. 2019;47: 919-27.
- Colon-Acevedo B, Kumar J, Richard MJ, Woodward JA. The Role of Adjunctive Therapies in the Management of Invasive Sino-Orbital Infection. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2015;31:401-5.
- Fortún J, Carratalá J, Gavaldà J, Lizaola M, Salavert M, De La Cámara R, et al. Guidelines for the treatment of invasive fungal disease by Aspergillus spp. and other fungi issued by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). 2011 Update. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29:435-54.
- Husain S, Sole A, Alexander BD, Aslam S, Avery R, Benden C, et al. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary. *J Heart Lung Transpl*. 2016;35:261-82.
- Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
- Peña A, Aguilar M, Espigado I, Cisneros JM. Antifungal Combination Therapy for Invasive Aspergillosis. *Curr Infect Dis*. 2014;59: 1437-45.
- Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, Rootinghaus ST, Bow EJ, Cornely OA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2015;162:81-9.
- Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Muñoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: A prospective, multicenter, observational study. *Transplantation*. 2006; 81:320-6.

Fracaso renal agudo secundario a microangiopatía trombótica por mieloma múltiple

Rosa Asunción Arlandis Gallego¹, Consuelo Calvo Gordo¹, Teresa Esteve Algora¹, M.^a Ángeles Fenollosa Segarra¹, Asunción Rius Peris¹, Silvia Torres Campos¹, Alba María Segarra Pedro¹, Elisa Martínez Sevilla¹, Álvaro Martínez Bellido¹, Beatriz García Peris¹, Hugo Vergara Pérez¹, Silvia Alós Guimerá¹, Carlos Tarongi Vidal¹, Paul Andrade², Esther Roselló Sastre²

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

²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Castellón. Castellón

NefroPlus 2021;13(1):95-98

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La patología renal asociada a gammopatía monoclonal es muy heterogénea y puede producir afectaciones histológicas diferentes en función del mecanismo de lesión inducido por las inmunoglobulinas monoclonales. La clásica manifestación de fracaso renal agudo por mieloma múltiple es el riñón de mieloma por daño tubular directo de las cadenas ligeras. Sin embargo, dentro del espectro de las gammopatías monoclonales, existen causas menos frecuentes de afectación renal, como las debidas al depósito glomerular de inmunoglobulinas monoclonales o de sus fracciones y, en casos excepcionales, por daño indirecto debido a la activación anómala del sistema del complemento (glomerulopatía C3 y microangiopatía trombótica). Presentamos el caso de un varón de 51 años en el que vemos representada esta variabilidad de lesiones inducidas por inmunoglobulinas monoclonales y en el que predomina, como principal causa desencadenante del fracaso renal agudo, la microangiopatía trombótica. Afortunadamente, el empleo de plasmaféresis, de hemodiálisis con filtro de alto poro y de agentes quimioterápicos de forma precoz permitió la recuperación de la función renal. Es fundamental establecer un diagnóstico y una intervención precoz para prevenir el daño renal irreversible en pacientes con mieloma múltiple.

Palabras clave: Mieloma múltiple. Glomerulopatía C3. Microangiopatía trombótica.

INTRODUCCIÓN

La patología renal asociada a gammopatía monoclonal es muy heterogénea y puede producir afectaciones histológicas diferentes en función del mecanismo de lesión inducido por las inmunoglobulinas monoclonales.

Presentamos el caso de un varón de 51 años con fracaso renal agudo y microangiopatía trombótica (MAT) secundarios a mieloma múltiple. En la biopsia renal presenta lesiones típicas de MAT, glomerulopatía C3 (C3G), depósitos de amiloide y lesión

tubular característica de riñón de mieloma. Tras diagnóstico y tratamiento precoz con hemodiálisis con filtro de alto poro, plasmaféresis y quimioterapia, se obtuvo recuperación de la función renal.

En Europa, la incidencia anual del mieloma múltiple (MM) es de 3-4 casos por cada 100.000 habitantes. Alrededor del 50% de los pacientes diagnosticados de MM pueden presentar insuficiencia renal, con afectación grave de la función renal en el 20% de los pacientes, quienes llegan a precisar inicio de terapia renal sustitutiva (TRS) en el 10% de los casos¹.

Las inmunoglobulinas monoclonales causan diferentes tipos de lesión renal en el mieloma múltiple dependiendo del compartimento histológico afectado². La causa más común de fracaso renal en estos pacientes es el riñón de mieloma por lesión tubular directa de las cadenas ligeras. Menos frecuentemente se puede producir afectación renal causada por depósito glomerular de inmunoglobulinas monoclonales o de sus fracciones (amiloidosis primaria y enfermedad por depósito de cadenas), y, de

Correspondencia: Rosa Asunción Arlandis Gallego

Servicio de Nefrología-Diálisis.

Hospital General Universitario de Castellón.

Avda. Benicàssim, s/n. 12005. Castellón.

rosa.arlandisgallego@gmail.com

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

forma excepcional, por lesión indirecta mediante activación del complemento (glomerulopatía C3 y MAT), aunque estas manifestaciones normalmente se asocian con formas más indolentes de discrasia de células plasmáticas³. En nuestro caso, se observa representada esta variabilidad de lesiones inducidas por inmunoglobulinas monoclonales y predomina, como principal causa desencadenante del fracaso renal agudo, la microangiopatía trombótica.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 51 años, con función renal previa normal, que ingresa en Neumología en enero de 2018 por neumonía bilateral.

En el momento del ingreso destaca deterioro de la función renal, concentración de creatinina (Cr) de 1,8 mg/dl, con hemograma y hemostasia normales. Tras 6 días de hospitalización se detecta empeoramiento de la función renal (Cr, 10 mg/dl) y oligoanuria. La tensión arterial se mantiene normal. En la analítica se objetivan parámetros de microangiopatía trombótica: anemia (hemoglobina, 6 g/dl), plaquetopenia (29.000/ μ l), elevación de lactato-deshidrogenasa (6.700 UI/l), descenso de haptoglobina, presencia de esquistocitos (8-10 esquistocitos/campo), prueba de Coombs directa negativa y estudio de ADAMTS 13 normal. El complemento y el calcio son normales. Se objetiva sedimento con microhematuria y proteinuria (1 g/día, índice albúmina/creatinina, 2.275 mg/g). El proteinograma presenta banda monoclonal de la inmunoglobulina G lambda (2,52 g/dl), ratio kappa/lambda (0,088), cadenas lambda libres en suero (102,74 mg/dl), proteinuria de Bence Jones positiva por cadenas lambda. Se realiza aspirado de médula ósea, donde se objetiva infiltración de células plasmáticas atípicas del 32%, compatible con mieloma múltiple.

Se inicia hemodiálisis con filtro de alto poro, plasmaféresis y quimioterapia (dexametasona y bortezomib), con progresiva resolución de los parámetros de MAT y recuperación de la función renal; a las 2 semanas se interrumpe el tratamiento dialítico.

Se realiza biopsia renal, en la cual se objetivan en un glomérulo trombos de fibrina, focos de necrosis fibrinoide y una semiluna celular (fig. 1). El resto de glomérulos presentan un patrón de glomerulonefritis membranoproliferativa con hiper celularidad mesangial y depósitos mesangiales groseros de C3 sin depósitos de inmunoglobulinas, compatible con nefropatía C3 asociada a mieloma (fig. 2). En los vasos de pequeño y mediano calibre se observa estrechamiento de las luces vasculares por hiperplasia endotelial y engrosamiento mixoide subintimal, así como trombos intraluminales y depósitos de C5b-9 y C3 tras mural (fig. 3). Estos cambios son típicos de una microangiopatía trombótica activa. Asimismo, se aprecian túbulos quistificados con cilindros hialinos intraluminales con presencia de polimorf nucleares y calcificaciones concéntricas intraluminales compatible con tubulopatía del mieloma (fig. 4). El intersticio presenta focos de fibrosis y depósitos de amiloide AA negativo (rojo Congo +, birrefringencia verde manzana), aunque no se puede identificar

restricción de cadenas ligeras. El estudio con microscopia electrónica confirma un patrón ultraestructural de glomerulonefritis membranoproliferativa con desdoblamiento de membrana basal por interposición circunferencial del mesangio.

El paciente presentó remisión inicial tras inicio de tratamiento con recaída en septiembre de 2018, por lo que precisó segunda línea de tratamiento con karfilzomib-lenalidomida-dexametasona (KRd) con buena respuesta posterior. En la actualidad se ha realizado trasplante autólogo y presenta función renal normal con proteinuria negativa. Se encuentra pendiente el estudio de complemento.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El fracaso renal agudo en el mieloma múltiple es una emergencia médica, por lo que es necesario establecer un diagnóstico temprano e iniciar precozmente el tratamiento, ya que puede ser reversible en el 50% de los pacientes dependientes de diálisis¹.

Recientemente se dispone de técnicas para cuantificar cadenas libres en suero, como alternativa a la determinación de electroforesis en orina, para efectuar un rápido diagnóstico de mieloma múltiple en pacientes con fracaso renal agudo¹.

En el mieloma múltiple con fracaso renal puede encontrarse habitualmente la clásica manifestación de riñón de mieloma como causa fundamental del fracaso renal. Sin embargo, en nuestro paciente, además se objetivó un cuadro de microangiopatía trombótica y glomerulopatía C3 como manifestación inusual asociada a afectación renal por mieloma múltiple.

Un creciente número de lesiones renales, como afectación glomerular y tubular, están siendo atribuidas recientemente a las discrasias de células plasmáticas. Muchas de ellas no cumplen criterios de tratamiento hematológico, pero precisan tratamien-

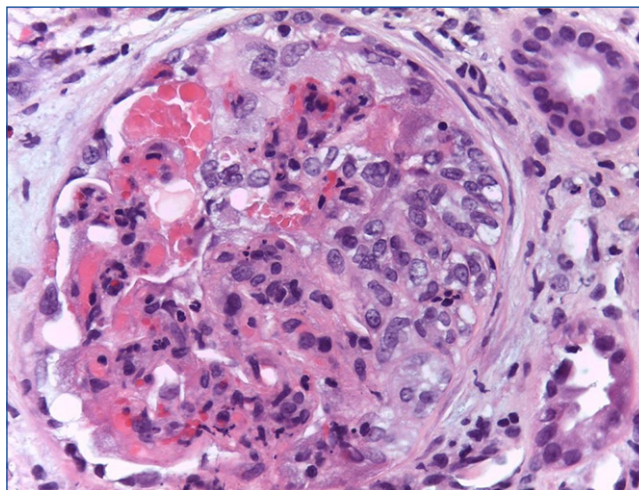


Figura 1. Glomérulo con trombos de fibrina, necrosis fibrinoide y semiluna celular (H&E, 60 $\times$).

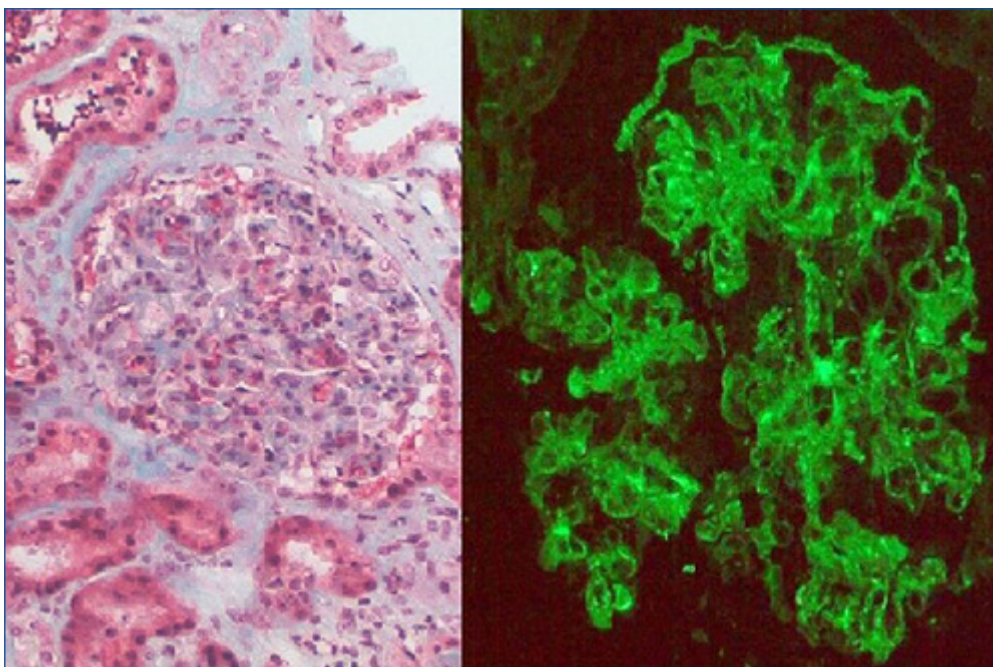


Figura 2. *Izquierda.* Glomérulo con patrón membranoproliferativo e hiper celularidad mesangial (tr icró mico de Masson). *Derecha.* Depósitos de C3 en mesangio con patrón granular por inmunofluorescencia directa.

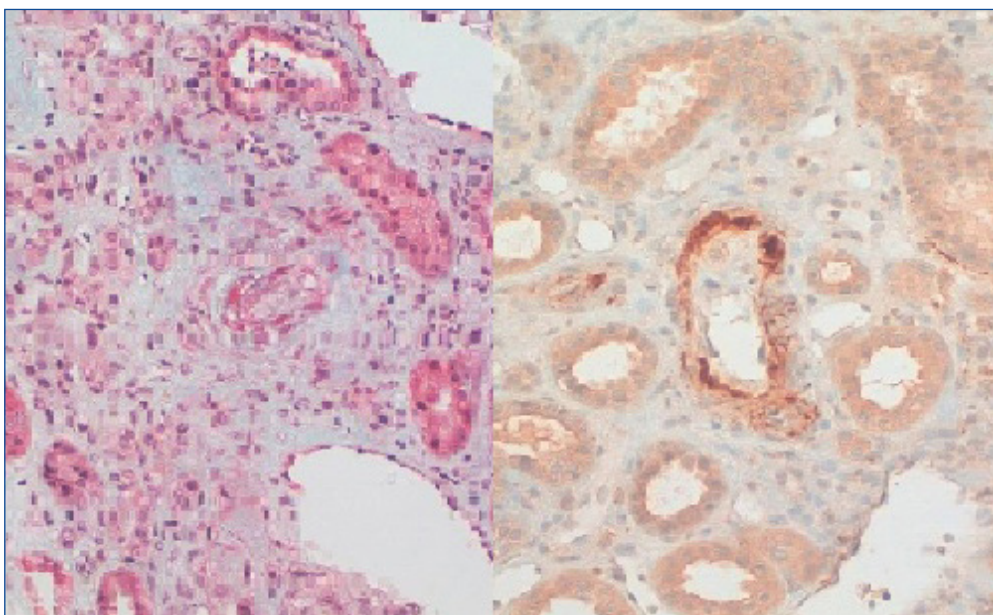


Figura 3. *Izquierda.* Arteriola con trombosis, depósitos de fibrina, degeneración mucoide y engrosamiento intimal con reducción de la luz (tr icró mico de Masson, 40×). *Derecha.* Depósitos de C5b-9 en pared (inmunohistoquímica).

to por su afectación renal (gammopatía monoclonal de significado renal). Ante esta inquietud, se crea en 2010 el comité multidisciplinar IKGM (The International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group) para definir y clasificar estas entidades³. Se han incluido recientemente nuevas asociaciones, como la glomerulopatía C3 en el año 2010. Desde la reunión del comité en 2017, ha sido provisionalmente añadida la MAT

asociada con gammopatía monoclonal como una subcategoría de enfermedad sin depósitos de IgM⁴.

La MAT es una entidad rara, desencadenada por diversas enfermedades, que puede comprometer la vida del paciente, donde el hallazgo histológico común es la lesión endotelial. Clínicamente se diagnostica por la presencia de anemia hemo-

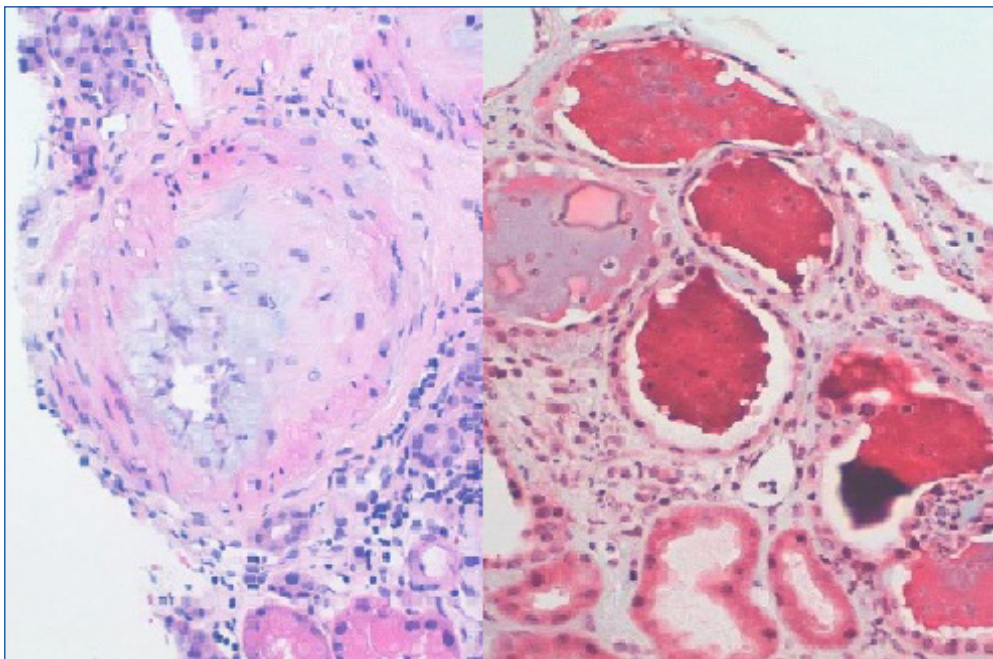


Figura 4. *Izquierda.* Arteriola interlobular cuya luz está estrechada por hiperplasia endotelial y engrosamiento mixoide subintimal (H&E). *Derecha.* Túbulo quistificados con cilindros hialinos intratubulares (tricromico de Masson).

lítica microangiopática y trombocitopenia. Las inmunoglobulinas monoclonales pueden actuar como un potencial desencadenante en la patogenia de la MAT. En un estudio de prevalencia de gammopatía monoclonal en pacientes con MAT se detectó esta patología en el 13,7% de los pacientes, en una muestra de 146 pacientes, de los cuales solo 1 presentó un mieloma múltiple⁵.

La C3G es el resultado de una alteración de la regulación de la vía alternativa del complemento. En la inmunofluorescencia se objetiva tinción C3 intensa dominante con mínima o ausente tinción para inmunoglobulinas. Se han identificado varios mecanismos patógenos que pueden ser divididos en aquellos causados por mutaciones genéticas en la vía alternativa del complemento o en el desarrollo de autoanticuerpos en proteínas reguladoras. Esto produce una activación continua del complemento. La prevalencia de C3G en pacientes con gammopatías monoclonales

fue estudiada en un grupo de 201 pacientes con presencia de MM en solo 2 pacientes. En este grupo, el 16% presentaban MAT asociada a C3G⁶.

En conclusión, la patología renal asociada a la gammopatía monoclonal es muy heterogénea. En nuestro caso se ve representada esta variabilidad de lesiones inducidas por IgM, predominando como causa excepcional desencadenante del fracaso renal agudo la microangiopatía trombótica. Resulta clave establecer un diagnóstico y una intervención precoz de gammopatía monoclonal maligna asociada a microangiopatía trombótica, para prevenir la lesión renal irreversible en pacientes con mieloma múltiple.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wirk B. Renal failure in multiple myeloma: a medical emergency. Bone Marrow Transplant. 2011;46:771-83.
2. Favà A, Fulladosa X, Montero N, Draibe J, Torras J, Gomà M, et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement: the nephrologist's view. Clin Kidney J. 2018;11:777-85.
3. Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenziere A, et al. The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. Nat Rev Nephrol. 2011;8:43-51.
4. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. Nat Rev Nephrol. 2019;15:45-59.
5. Ravindran A, Go RS, Fervenza FC, Sethi S. Thrombotic microangiopathy associated with monoclonal gammopathy. Kidney Int. 2017;91:691-8.
6. Chauvet S, Frémeaux-Bacchi V, Petitprez F, Karras A, Daniel L, Burtey S, et al. Treatment of B-cell disorder improves renal outcome of patients with monoclonal gammopathy-associated C3 glomerulopathy. Blood. 2017;129:1437-47.

Nefrolitiasis por sulfadiazina; menos frecuente, pero igual de agresiva

Yohana Gil Giraldo, Laura Salanova Villanueva, Martín Giorgi

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

NefroPlus 2021;13(1):99-102

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La nefropatía por depósito de cristales es una patología infradiagnosticada que, en muchas ocasiones, se asocia al consumo de fármacos de uso común. La sospecha clínica y el sencillo tratamiento, consistente en hidratación intensiva, pueden evitar el fallo renal que, en ocasiones, puede ser grave y precisar tratamiento renal sustitutivo.

Palabras clave: Fracaso renal agudo. Nefropatía por depósito de cristales. Sulfadiazina.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía por depósito de cristales inducido por fármacos es una patología poco frecuente que representa entre el 1 y el 2% de las litiasis renales. Está producida por 2 mecanismos principales. El más frecuente se observa al favorecerse la cristalización cuando el medicamento es poco soluble y se excreta en grandes cantidades a nivel renal, como en el caso de algunos inhibidores de la proteasa (como el indinavir) o de antibióticos (como la sulfadiazina); el otro mecanismo es consecuencia de los efectos metabólicos del medicamento y los ejemplos más habituales son las altas dosis de vitamina D y suplementos de calcio¹.

Son múltiples los medicamentos que pueden llegar a producir esta entidad, entre los cuales, además, destacan el aciclovir, el ciprofloxacino, las altas dosis de amoxicilina, el metotrexato, el orlistat, el triamtereno o dosis muy elevadas de vitamina C²⁻⁴.

Por tanto, es de suma importancia conocer los medicamentos implicados en este tipo de alteraciones ya que se debe hacer un seguimiento estrecho de la función renal sin olvidar que no solo influyen las características propias del fármaco sino también factores dependientes de cada individuo, como el pH urinario, el volumen de diuresis, las enfermedades previas y las interacciones medicamentosas⁵.

A continuación, presentamos el caso de un paciente con fracaso renal agudo secundario a precipitación de depósito de cristales de sulfadiazina, medicamento con escasa solubilidad en medio ácido que produce lesión tubular, especialmente a dosis elevadas, como las utilizadas para el tratamiento de la toxoplasmosis cerebral en pacientes inmunodeprimidos⁶.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 61 años con antecedente de virus de la hepatitis B, virus de la inmunodeficiencia humana, estadio C3, y varias infecciones oportunistas, en tratamiento antirretroviral con interrupciones frecuentes. Realizó un viaje hace 6 meses a su país de origen y suspendió completamente el tratamiento.

Ingresa por cuadro de 1 mes de evolución de malestar general, astenia, pérdida de 7 kg de peso y focalidad neurológica consistente en alteración de la marcha con lateralización hacia la izquierda y hemiparesia derecha, por lo que se realiza tomografía computarizada cerebral, en la que se observan imágenes compatibles con toxoplasmosis cerebral. Se inicia tratamiento con sulfadiazina, 1,5 g cada 6 h, y pirimetamina, 75 mg cada 24 h.

En el momento del ingreso, en la analítica presenta leucopenia y trombocitopenia leves con función renal normal (urea: 34 mg/dl; creatinina: 1 mg/dl, y filtrado glomerular estimado: >60 ml/min/1,73 m²). Tras 2 semanas de tratamiento, la situación neurológica del paciente mejora progresivamente aunque mantiene el perfil hematológico y se pone de manifiesto fracaso renal agudo (urea: 210 mg/dl y creatinina: 9 mg/dl) con acidosis metabólica asociada. En orina, se pone de manifiesto un pH de 5, sodio urinario de 71 mmol/l y excreción fraccional de sodio del 7,6%. En el sedimento se observa hematuria, leucocituria sin bacteriuria y cristalluria (fig. 1).

Correspondencia: Laura Salanova Villanueva

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario de La Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006 Madrid.

aelita.sv@gmail.com

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

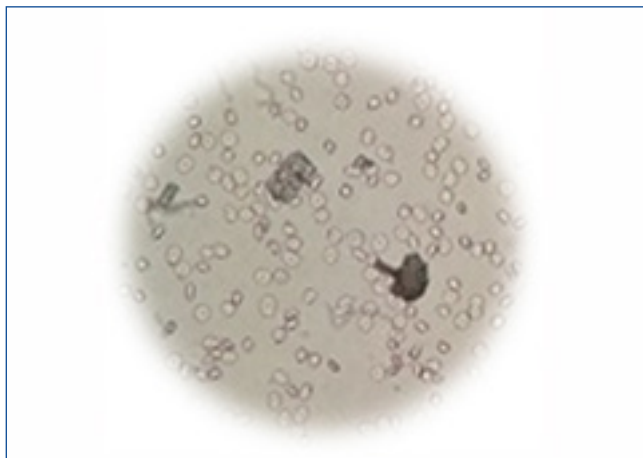


Figura 1. Sedimento urinario con cristaluria.

Se realiza ecografía renal, en la cual se observan riñones de tamaño normal sin dilatación de sistemas excretores con litiasis renales bilaterales, no obstructivas, en ambos riñones (fig. 2).

Ante la sospecha de nefrotoxicidad por cristales de sulfadiazina, se instaura tratamiento con fluidoterapia intravenosa intensa, consistente en suero salino al 0,9% y alcalinización de la orina con bicarbonato sódico intravenoso. Se suspende la sulfadiazina, que se cambia por clindamicina. La evolución del paciente es favorable con descenso progresivo de los parámetros nitrogenados (tabla 1) y alcanza cifras de creatinina al alta de 1,30 mg/dl y urea de 23 mg/dl, manteniendo un volumen de diuresis adecuado en torno a 2 l/día, sin precisar diálisis en ningún momento de la evolución.

Se realiza ecografía renal de control a las 2 semanas y se objetiva desaparición de litiasis (fig. 3).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La nefropatía por depósito de cristales por fármacos es una patología poco prevalente. Sin embargo, debe ser considerada como diagnóstico diferencial de fracaso renal agudo, pues es posible que sea infradiagnosticada, teniendo en cuenta la amplia lista de medicamentos (tabla 2) que pueden llegar a producirla y sus mecanismos fisiopatológicos^{1,5}.

Dado el potencial litógeno de muchos de los tratamientos que se utilizan cotidianamente, es de rigor vigilar y realizar un seguimiento de los factores asociados al medicamento y aquellos propios de cada paciente que pueden influir en el desarrollo de la enfermedad, e implementar medidas profilácticas y terapéuticas efectivas¹. No obstante, es fundamental realizar un estudio completo para distinguir entre la toxicidad directa (citotóxica) y la indirecta producida por depósito de cristales.

En el caso presentado, la sospecha medicamentosa como causa del fracaso renal agudo fue fundamental para dirigir la solicitud de pruebas complementarias y establecer la actitud terapéutica. Dado que el paciente presentaba función renal normal en el momento del ingreso, cuando se encontraba con mayor compromiso inmunológico, y fue posteriormente, tras 1 semana de tratamiento, cuando se objetivó deterioro grave, se inició el abordaje asumiendo como causa de este alguno de los tratamientos pautados. Así, valorando los diferentes fármacos, se observó que la sulfadiazina podría ser la principal implicada, dado que las sulfamidas son altamente insolubles en pH urinario ácido (de 5,5 o inferior) y producen precipitación en forma de cristales, sobre todo al utilizar una dosis elevada de este fármaco, como en el caso de la toxoplasmosis cerebral, aunque cada vez es menor su incidencia, gracias al tratamiento antirretroviral óptimo.

Los cristales pueden depositarse en cualquier parte de las vías urinarias y provocar irritación química del epitelio, lesión celular, irritación leucocitaria, necrosis tisular y depósitos de calcio^{1,5}.

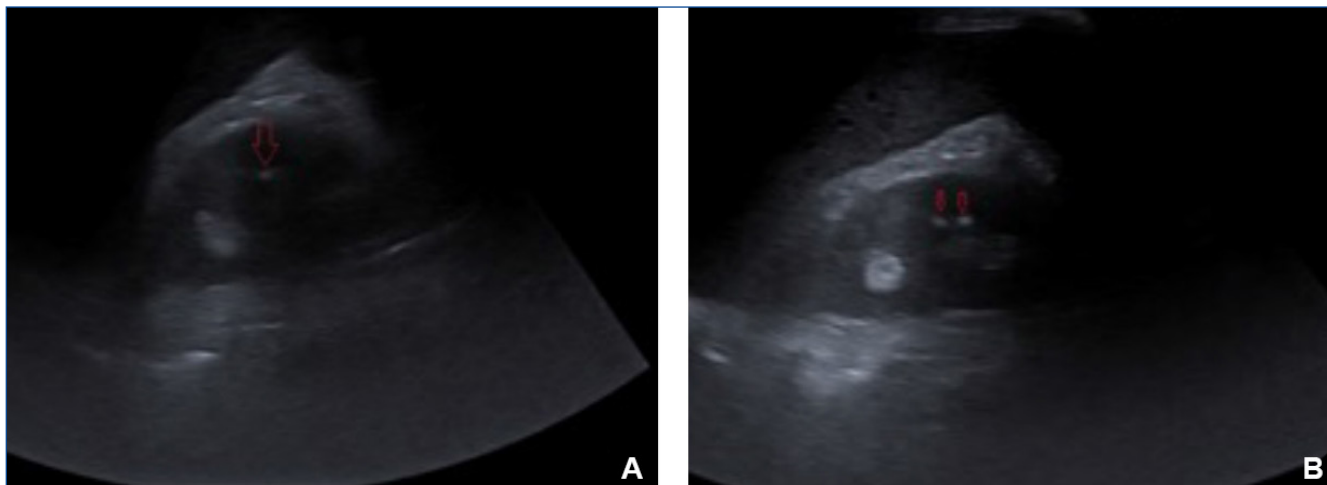


Figura 2. Ecografía renal inicial. A) Riñón izquierdo. B) Riñón derecho. Las flechas muestran litiasis no obstructivas.

Tabla 1. Evolución de productos nitrogenados y pH urinario

Fecha	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	pH urinario
02/01/20	34	1,02	5
09/01/20	210	9,02	5
11/01/20	193	8,08	6,5
12/01/20	139	5,34	87
14/01/20	46	2,25	5
17/01/20	25	1,60	5
22/01/20	22	1,40	5
04/02/20	23	1,30	5

Esta complicación suele aparecer, habitualmente, tras 10 días de iniciado el tratamiento ya que es necesaria una gran dosis acumulada para causar la toxicidad; es más frecuente en pacientes con factores de riesgo como edad avanzada, deshidratación (alteraciones gastrointestinales, bajo nivel de conciencia, fiebre), malnutrición, asociación con otros fármacos inductores de cristaluria y en aquellos individuos que precisan altas dosis del medicamento para el tratamiento de complicaciones infecciosas^{6,7}. El diagnóstico se establece teniendo en cuenta el cuadro clínico y la ecografía^{1,5,8}. Los hallazgos en el sedimento de orina también orientan el proceso, pero no se descarta en caso de no observarse la cristaluria que, en el caso de las sulfamidas, suele presentar cristales en forma de aguja, rosetas o gavilla de trigo¹.

El tratamiento de la nefropatía por depósito de cristales tiene 3 pilares fundamentales: retirar el fármaco causante, aumentar la

diuresis con fluidoterapia intensiva y, por último, alcalinizar la orina; en el caso de la sulfadiazina, se recomienda intentar mantener un pH urinario por encima de 7,15, por lo que es importante la pauta de bicarbonato intravenoso¹.

Habitualmente, este tratamiento suele ser suficiente para recuperar la función renal y observar, tras 2 semanas aproximadamente, la disolución y desaparición de las litiasis en ecografías de control. La diálisis habitualmente no es necesaria.

Tabla 2. Fármacos que pueden generar litiasis

Antibióticos	*Sulfamidas (sulfadiazina, sulfasalazina y sulfametoxazol) *Aminopenicilinas (amoxicilina y ampicilina) *Quinolonas (ciprofloxacino y norfloxacino) *Cefalosporinas (ceftriaxona)
Inhibidores de la proteasa	*Indinavir *Atazanavir *Lopinavir *Ritonavir *Darunavir *Raltegravir
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	*Efavirenz
Otros antivirales	*Foscarnet *Aciclovir
Otros medicamentos	*Triamtereno *Metotrexato *Efedrina *Seudoeferdrina *Mesalazina *Alopurinol

**Figura 3. Ecografía renal de control sin litiasis ni alteraciones parenquimatosas.**

Casos como este deben alertar sobre la necesidad de seguimiento de la función renal de los pacientes al utilizar altas dosis de sulfadiazina u otro tipo de fármacos que la produzcan y más aún si el paciente presenta riesgo para el desarrollo de esta, valorando secuencialmente el pH urinario e intentando mantener la alcalinización de este, así como una adecuada hidratación del paciente ya que es una complicación evitable si se realiza un control estrecho^{1,5}.

Conflicto de intereses

Los Dres. Yohana Gil Giraldo, Laura Salanova Villanueva y Martín Giorgi declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs*. 2018;78:163-201.
2. Hentzien M, Lambert D, Limelette A, N'Guyen Y, Robbins A, Lebrun D, et al. Macroscopic amoxicillin crystalluria. *Lancet*. 2015;385:2296.
3. Jao J, Wyatt CM. Antiretroviral medications: adverse effects on the kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17:72-82.
4. Fogazzi GB, Garigali G, Brambilla C, Daudon M. Ciprofloxacin crystalluria. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;2:2982-83.
5. Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *Am J Med*. 1999;106:459-65.
6. Nadler RB, Rubenstein JN, Eggener SE, Loor MM, Smith ND. The etiology of urolithiasis in HIV infected patients. *J Urol*. 2003;169:475-7.
7. Simon DI, Brosius III FC, Rothstein DM. Sulfadiazine crystalluria revisited. The treatment of Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*. 1990;150:2379-84.
8. Sasson JP, Dratch PL, Shortsleeve MJ. Renal US findings in sulfadiazine-induced crystalluria. *Radiology*. 1992;185:739-40.

Impacto de la sobrehidratación pre- y posdialítica en la supervivencia de pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis

Anna Ferri, Emma Calatayud, Pablo Molina

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Dr. Peset. Departamento de Medicina. Universitat de València. Valencia

NefroPlus 2021;13(1):103-110

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Introducción y objetivos. La sobrehidratación es una complicación frecuente en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis (HD) que se asocia a un aumento de la morbilidad y mortalidad. El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre la mortalidad y el estado de hidratación estimado mediante bioimpedancia espectroscópica (BIS, *bioimpedance spectroscopy*), tanto antes como después de la sesión de HD.

Materiales y métodos. Se midió el estado de hidratación de 48 pacientes con ERC en tratamiento con HD en el Hospital Universitario Doctor Peset de Valencia. El cociente sobrehidratación/agua extracelular (OH/ECW%) se utilizó como marcador del estado de hidratación, dividiendo a los pacientes en sobre- (OH/ECW >15%), normo- (OH/ECW =6-15%) y deshidratados (OH/ECW < 6%). La supervivencia cruda de cada grupo se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier y análisis de regresión de Cox.

Resultados. Después de una media de seguimiento de 2 años y 5 meses, 14 pacientes (29%) fallecieron. En el análisis univariante, el estado de sobrehidratación antes [*hazard ratio* (HR): 5,9; intervalo de confianza del 95% (IC del 95%): 1,2-29,6; $p=0,029$] y después de la diálisis (HR: 4,7; IC del 95%: 1,1-19,9; $p=0,037$), así como el estado de deshidratación antes de diálisis (HR: 5,1; IC del 95%: 1,0-26,3; $p=0,042$), se asociaron con un mayor riesgo de muerte. Dicha asociación se mantuvo tras ajustar con otras variables.

Conclusiones. El estado de hidratación demostró ser un predictor independiente de supervivencia en nuestra serie de pacientes en HD. Optimizar el estado de hidratación mediante BIS podría ayudar a ajustar el tratamiento dialítico de estos pacientes y mejorar su supervivencia.

Palabras clave: Estado de hidratación. Hemodiálisis. Sobrehidratación. Mortalidad. Bioimpedancia.

Impact of pre- and post-dialysis overhydration on the survival of patients with chronic kidney disease on hemodialysis

ABSTRACT

Background and objectives. Fluid overload is a common complication in hemodialysis (HD) patients. It is associated with an increase of morbidity and mortality. The aim of this study was to analyze the relationship between mortality and the hydration status estimated with bioimpedance spectroscopy (BIS) before and after the HD session.

Methods. The overhydration/extracellular water ratio (OH/ECW%) was used as fluid status index. Patients were divided into over- (OH/ECW > 15%), normo- (OH/ECW = 6-15%) and dehydrated (OH/ECW < 6%). The survival of each group was estimated using Kaplan-Meier curves and Cox regression analysis.

Correspondencia: Anna Ferri

Departamento de Nefrología.

Hospital Universitario Doctor Peset.

Av. de Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia.

anfector2@alumni.uv.es

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

Results. After a mean follow-up of 2 years and 5 months, 14 patients (29%) died. In the univariate analysis, the state of overhydration before [hazard ratio (HR): 5.9; 95% confidence interval (95% CI): 1.2-29.6; $p=0.029$] and after dialysis (HR: 4.7; 95% CI: 1.1-19.9; $p=0.037$), as well as the state of dehydration before dialysis (HR: 5.1; 95% CI: 1.0-26.3; $p=0.042$) were associated with an increased risk of death. These associations were maintained after adjusting for other variables. **Conclusion.** Hydration status was an independent predictor of survival in our HD patients. Future studies are warranted to continue improving the estimation of fluid status in these patients for a better treatment adjustment.

Keywords: Fluid status. Hemodialysis. Overhydration. Mortality. Bioimpedance.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en hemodiálisis (HD) son un grupo poblacional reducido que en los últimos años ha experimentado un crecimiento notable de origen multifactorial¹⁻³. A pesar de representar un porcentaje muy pequeño dentro de los nefrópatas crónicos, su impacto en la salud pública es muy importante. Esto se debe a la elevada morbilidad y mortalidad que presentan, así como al gran coste que representan para el sistema sanitario⁴⁻⁶.

La sobrecarga hídrica es una complicación frecuente en estos pacientes, asociada tanto a la enfermedad como a la técnica dialítica. Se sugiere como un factor de riesgo importante de morbimortalidad y controlarla se ha convertido en uno de los objetivos principales de esta terapia⁷⁻⁹. La bioimpedancia espectroscópica (BIS, *bioimpedance spectroscopy*) es una técnica novedosa que ha demostrado ser útil para este propósito, pero continúan existiendo incógnitas respecto al mejor método y al momento óptimo para evaluar el estado de hidratación de estos pacientes¹⁰.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar el impacto del estado de hidratación estimado mediante BIS en la mortalidad de los pacientes con ERC en HD, en particular de la sobrehidratación.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio observacional, prospectivo y unicéntrico que incluyó una cohorte de 48 pacientes con ERC en el programa de HD del Servicio de Nefrología del Hospital Universitario Doctor Peset. El seguimiento se prolongó 2 años y 5 meses (mayo de 2018-octubre de 2020). Todos los pacientes incluidos firmaron un consentimiento informado. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Pacientes

Se valoraron para su inclusión en el estudio todos los pacientes mayores de 18 años. Se excluyó a los pacientes que presentaban alguna contraindicación o impedimento para la realización de bioimpedanciometría: embarazo, ser portador de un aparato electrónico o pacientes amputados. Todos los pacientes recibían hemodiafiltración de alto volumen convectivo.

Datos clínicos, analíticos y de bioimpedanciometría

Se realizó una valoración clínica, una analítica y una bioimpedanciometría antes de una sesión de HD de mediados o final de semana, y, 15 minutos después de esta sesión, una segunda analítica y una segunda bioimpedanciometría. También se recogieron datos relacionados con la técnica de HD^{11,12}. La composición corporal y el estado de hidratación se evaluaron con la bioimpedanciometría espectroscópica de cuerpo entero (BCM; Fresenius Medical Care). La sobrehidratación se estimó de manera relativa al agua extracelular (OH/ECW), como se ha descrito previamente¹³. Los pacientes se consideraron sobrehidratados cuando la sobrehidratación relativa fue igual o superior al 15%, lo que se relaciona con una sobrehidratación absoluta de, aproximadamente, 2,5 l¹⁴, y deshidratados cuando esta fue inferior al 6%.

Supervivencia

En la fase de seguimiento se recogieron los datos relativos a la mortalidad por cualquier causa como resultado principal a largo plazo, así como las principales causas de muerte. Los pacientes se siguieron hasta el momento de salida del estudio, por muerte, trasplante, pérdida de seguimiento o finalización del estudio. Todos los datos se registraron con el programa Nefrosoft® (Visual Limes, Valencia).

Análisis estadísticos

Se utilizaron técnicas descriptivas para resumir las características de los pacientes. Para estudiar los cambios a lo largo de la sesión de diálisis, se compararon las medias con la prueba de la *t* de Student para muestras apareadas o la prueba no paramétrica de Wilcoxon, según si presentaban distribución normal o no.

Para evaluar las diferencias entre las distintas variables según el estado de hidratación tanto predialítica como posdialítica, se dividió la muestra en 3 grupos (sobrehidratados, normohidratados y deshidratados) y se compararon las medias de los parámetros mediante la prueba de Kruskal-Wallis para muestras independientes.

La supervivencia cruda de cada grupo se analizó con las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de *log-rank*. El análisis univariante y multivariante de la supervivencia se realizó mediante el modelo de riesgos proporcionales o regresión de Cox. El análisis uni-

variante se realizó en todas las variables estudiadas. El análisis multivariante se hizo incluyendo el grado de hidratación (tanto predialítico como posdialítico), las variables que se relacionaron con el grado de hidratación, las variables relacionadas con la mortalidad y la morbilidad según la bibliografía (edad, tabaquismo, niveles de fósforo y albúmina) y las variables que se relacionaron significativamente con la mortalidad en el análisis univariante. Debido a la limitación de la muestra, solo se pudieron estudiar 2 covariables en cada modelo.

Para todas las operaciones se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 26.00 para Windows. El nivel de significación estadística se fijó en $p < 0,05$.

RESULTADOS

La muestra estudiada fue de 48 pacientes en total. Las características basales fueron similares a las encontradas en los estudios de referencia^{15,16}. Las variaciones de estos parámetros después de la sesión de diálisis fueron acordes a lo esperado después del tratamiento dialítico.

El 31,9% de los pacientes presentaron criterios de sobrehidratación antes de la sesión de HD ($n = 15$) y solo el 15,2% después ($n = 7$). El porcentaje de pacientes deshidratados fue del 23,4% prediálisis ($n = 11$) y del 54,3% posdiálisis ($n = 25$). Se observó que los pacientes sobrehidratados prediálisis presentaban niveles mucho mayores de OH y péptido natriurético cerebral (BNP); y niveles más bajos de grasa, del índice de saturación de la transferrina (IST) y de prealbúmina. Además de estas diferencias, los pacientes sobrehidratados posdiálisis también presentaban

niveles significativamente mayores de CA 125 y menores de hemoglobina y albúmina.

Después de una media de seguimiento de 2 años y 5 meses, hubo 14 muertes, el 29,2% de los pacientes: el 40% de los sobrehidratados prediálisis y el 75% de los que seguían sobrehidratados posdiálisis. La supervivencia cruda según el estado de hidratación predialítico y posdialítico (figs. 1 y 2, respectivamente) mostraron que la sobrehidratación es un predictor significativo de la mortalidad. El análisis univariante mediante la regresión de Cox mostró las variables que se correlacionaron significativamente con un aumento de la mortalidad (tabla 1). Estas se utilizaron, junto con los factores de riesgo de mortalidad conocidos, para construir los diferentes modelos analizados en el análisis multivariante (tabla 2). Se tomó como referencia a los pacientes normohidratados. Tanto la sobrehidratación predialítica como la posdialítica multiplicaban varias veces el riesgo de muerte respecto a la normohidratación. Esta asociación demostró ser independiente de la edad, el índice de Charlson¹⁷ y de la presencia de cardiopatía isquémica. Sin embargo, perdía significación estadística cuando se ajustaba el modelo para los niveles de hemoglobina, el IST, los niveles de albúmina, prealbúmina y la proteína C-reactiva (PCR). La deshidratación predialítica también presentaba un riesgo significativamente aumentado de mortalidad, mientras que los hallazgos para la deshidratación posdialítica no fueron significativos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En este estudio se evalúa, por primera vez en una cohorte española, a nuestro entender, el poder predictivo del estado de hidratación en la mortalidad de pacientes con ERC en HD. Coin-

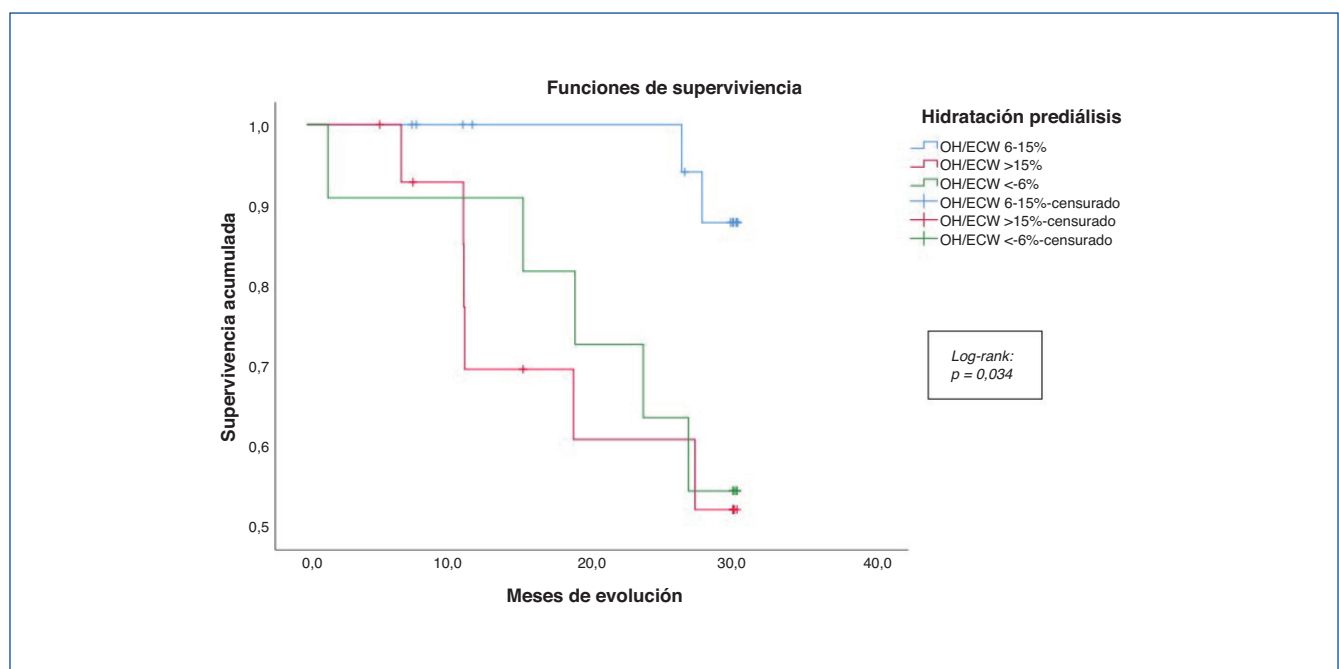


Figura 1. Gráfico de supervivencia según el estado de hidratación antes de la sesión de diálisis.

OH/ECW: cociente entre sobrehidratación absoluta (OH) y agua extracelular.

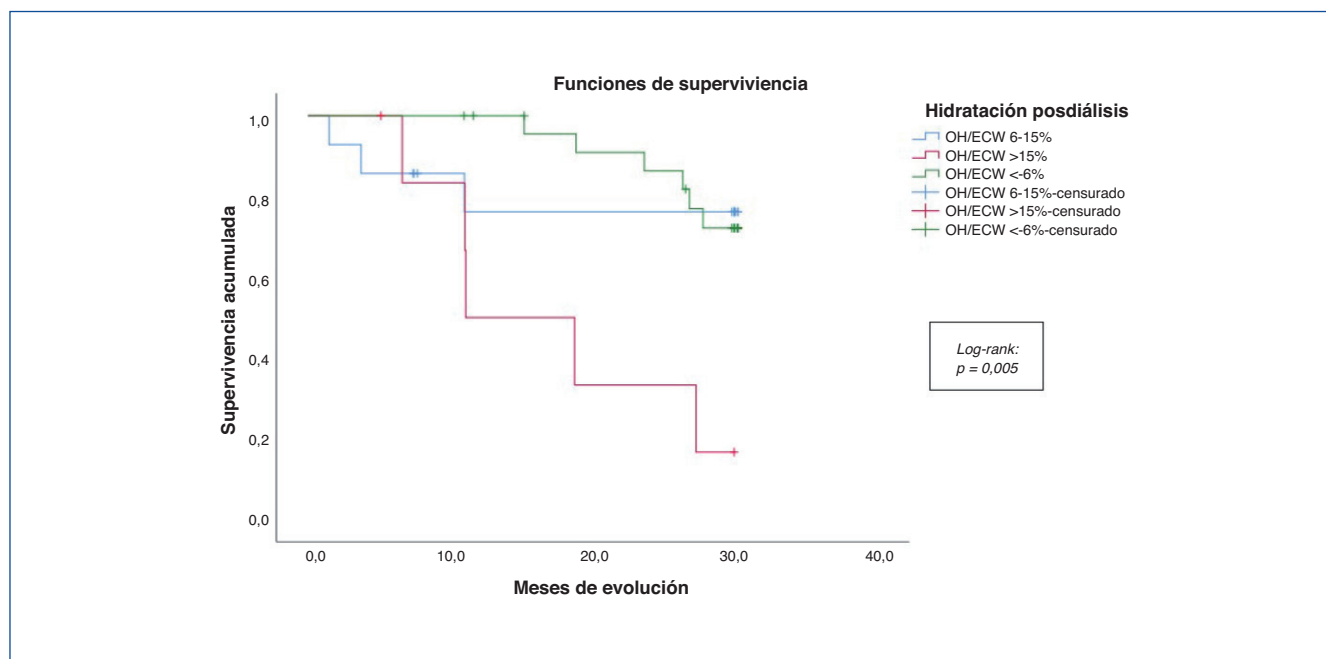


Figura 2. Gráfico de supervivencia según el estado de hidratación después de la sesión de diálisis.

OH/ECW: cociente entre sobrehidratación absoluta (OH) y agua extracelular.

ciendo con las observaciones de otros estudios¹⁴⁻¹⁶, nuestro estudio reveló que la sobrehidratación estimada mediante la BIS es un factor de riesgo de mortalidad importante e independiente de parámetros tan trascendentes como la edad.

El desequilibrio del estado de hidratación es un problema frecuente en los pacientes en HD. Las consecuencias a largo plazo incluyen complicaciones cardiovasculares y un aumento de la morbilidad en general^{7,18,19}. Por ello, conseguir un nivel de hidratación óptimo se convierte en uno de los objetivos principales del tratamiento dialítico. Este parámetro se encuentra sometido a los cambios de la HD y es clave entender su comportamiento fluctuante para su estudio. El momento idóneo para medirlo continúa siendo un interrogante y en estudios recientes se ha planteado el uso tanto de la BIS predialítica como de la posdialítica^{16,20}. Se han llegado a diseñar variables con la intención de compendiar el estado de hidratación a lo largo de una semana completa: la TAFO (*time-averaged fluid overload*; tiempo medio con sobrecarga hídrica)²¹. En nuestro estudio se utilizó la BIS para identificar a los pacientes más perjudicados por esta complicación, haciendo una estimación predialítica y otra posdialítica, tal y como previamente fue descrita por Siriopol et al.¹⁵.

El número de pacientes sobrehidratados se redujo considerablemente después de la sesión de diálisis, quedando solo un pequeño grupo con criterios de sobrehidratación. Se deduce que estos pacientes serán los más afectados por la sobrecarga hídrica, ya que, al ser refractaria a la diálisis, estarán expuestos durante más tiempo. La resistencia a este tratamiento se explica por sus riesgos y efectos adversos, que se ven incrementados por las comorbilidades de los pacientes y hacen imposible llegar a un

estado normovolémico²¹. Se ha planteado que un aumento de la frecuencia de las sesiones de HD podría ayudar a mejorar la tolerancia y a reducir el peso seco en estos pacientes, acercando la pauta al proceso fisiológico²². El carácter intermitente de la HD muchas veces obliga a forzar un estado de deshidratación relativa en algunos pacientes. Esto les permite pasar los periodos interdialíticos con menor grado de sobrehidratación y de los síntomas que origina.

En los pacientes que presentaron sobrehidratación, tanto predialítica como posdialítica, se encontraron diferencias importantes en algunas variables que apuntaban a un peor estado nutricional e inflamatorio [disminución del índice de masa corporal, masa de tejido magro (LTM), grasa, colesterol, albúmina, prealbúmina, hemoglobina, IST y aumento de la PCR]. Estas alteraciones insinúan la presencia de síndrome de desgaste proteico y energético (DPE), un trastorno nutricional muy frecuente en los pacientes en diálisis. El DPE consiste en la pérdida de las reservas corporales como resultado de varios factores que coexisten en estos pacientes, como las restricciones dietéticas y un incremento de la inflamación sistémica²³. De acuerdo con los datos, el aumento del ECW en estos pacientes podría relacionarse con la pérdida de LTM y grasa, sugiriendo una asociación entre la sobrehidratación y el DPE.

Se estudiaron otros marcadores de sobrehidratación, como el BNP y el CA 125. Este último marcador, aunque se utiliza normalmente como marcador de tumoración ovárica y de insuficiencia cardíaca, recientemente se ha propuesto de utilidad como indicador de sobrehidratación en pacientes en diálisis²⁴. El BNP se mostró considerablemente aumentado en los pa-

Tabla 1. Regresión de Cox univariante

Variables		HR (IC del 95%)	Valor p	Variables		HR (IC del 95%)	Valor p
Edad		1,05 (1,01-1,10)	0,029	Vasculopatía periférica		0,73 (0,20-2,62)	0,630
Sexo (mujer)		0,89 (0,21-2,59)	0,844	LTM (kg)	Prediálisis	0,96 (0,90-1,03)	0,259
Peso (kg)	Prediálisis	0,98 (0,94-1,02)	0,373		Posdiálisis	0,99 (0,94-1,04)	0,657
	Posdiálisis	0,99 (0,95-1,03)	0,562	Grasa (kg)	Prediálisis	0,99 (0,94-1,04)	0,684
IMC (kg/m ²)	Prediálisis	0,91 (0,77-1,08)	0,268		Posdiálisis	0,99 (0,95-1,03)	0,643
	Posdiálisis	0,94 (0,82-1,08)	0,382	OH (l)	Prediálisis	1,18 (0,92-1,50)	0,190
PAS (mmHg)	Prediálisis	0,99 (0,97-1,01)	0,393		Posdiálisis	1,19 (0,92-1,54)	0,190
	Posdiálisis	0,99 (0,97-1,01)	0,310	TBW (l)	Prediálisis	0,96 (0,88-1,05)	0,395
PAD (mmHg)	Prediálisis	1,01 (0,97-1,04)	0,841		Posdiálisis	0,99 (0,91-1,08)	0,803
	Posdiálisis	0,99 (0,96-1,02)	0,558	ECW (l)	Prediálisis	0,99 (0,83-1,17)	0,859
Causa de la ERC	Vascular	0,47 (0,12-1,77)	0,263		Posdiálisis	1,03 (0,87-1,22)	0,740
	Diabética	0,14 (0,02-1,24)	0,077	ICW (l)	Prediálisis	0,89 (0,76-1,05)	0,170
	Glomerular	0,09 (0,01-0,87)	0,037		Posdiálisis	0,95 (0,83-1,09)	0,509
	Intersticial	0,65 (0,11-3,38)	0,576	E/I	Prediálisis	20,75 (0,82-526,53)	0,066
	Poliquística	0,38 (0,04-3,43)	0,390		Posdiálisis	13,19 (0,48-361,41)	0,127
	Otras	1,00		OH/ECW	Prediálisis	1,04 (0,98-1,09)	0,180
	Desconocida	--	--		Posdiálisis	1,03 (0,98-1,08)	0,217
Permanencia en diálisis (meses)		0,99 (0,99-1,00)	0,155	Creatinina (mg/dl)	Prediálisis	0,62 (0,46-0,85)	0,003
Índice de Charlson		1,25 (1,02-1,52)	0,031		Posdiálisis	0,87 (0,57-1,34)	0,526
Diabetes mellitus		0,44 (0,09-1,95)	0,277	Hemoglobina (g/dl)		0,73 (0,53-1)	0,050
Tabaquismo (respecto a no fumadores)	Fumadores	1,74 (0,42-7,28)	0,449	Ferritina (ng/dl)		1,01 (0,99-1,01)	0,282
	Exfumadores	1,79 (0,55-5,88)	0,335	IST (%)		0,95 (0,89-1,02)	0,153
Dislipidemia		0,43 (0,15-1,26)	0,124	Albúmina (g/dl)		0,34 (0,08-1,43)	0,141
Cardiopatía isquémica		1,09 (0,31-3,93)	0,890	Prealbúmina (mg/dl)		0,92 (0,85-0,99)	0,018
Hipertrofia ventricular izquierda		1,03 (0,36-2,95)	0,951	PCR (mg/l)		1,01 (1,01-1,03)	0,017
Valvulopatía		1,37 (0,48-3,89)	0,561	Colesterol total (mg/dl)		0,99 (0,99-1,01)	0,525
Miocardiopatía dilatada		2,25 (0,71-7,19)	0,170	LDL (mg/dl)		0,99 (0,98-1,01)	0,730
Arritmia		1,82 (0,63-5,24)	0,270	HDL (mg/dl)		1,04 (0,99-1,08)	0,087
Accidente cerebrovascular		2,99 (0,94-9,56)	0,064	PTH (pg/ml)		1,00 (0,99-1,01)	0,840
				25-OH vitamina D (ng/ml)		1,03 (0,97-1,08)	0,358

Tabla 1. Regresión de Cox univariante (cont.)

Variables		HR (IC del 95%)	Valor p
Calcio (mg/dl)	Prediálisis	1,38 (0,57-3,33)	0,481
	Posdiálisis	1,33 (0,61-2,89)	0,479
Fósforo (mg/dl)	Prediálisis	0,67 (0,42-1,08)	0,099
	Posdiálisis	0,82 (0,32-2,09)	0,670
Potasio (mEq/l)	Prediálisis	0,65 (0,30-1,37)	0,257
	Posdiálisis	1,49 (0,38-5,92)	0,569
Sodio (mEq/l)	Prediálisis	1,04 (0,86-1,26)	0,670
	Posdiálisis	1,22 (0,97-1,55)	0,094
CA 125 (U/ml)	Prediálisis	1,00 (1,00-1,01)	0,022
	Posdiálisis	1,00 (1,00-1,01)	0,024
BNP (pg/ml)	Prediálisis	1,00 (1,00-1,00)	0,030
	Posdiálisis	1,00 (1,00-1,00)	0,071

BNP: péptido natriurético cerebral; E/I: cociente de agua extracelular/intracelular; ECW: agua extracelular; ERC: enfermedad renal crónica; HDL: colesterol de baja densidad; HR: *hazard ratio*; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; ICW: agua intracelular; IMC: índice de masa corporal; IST: índice de saturación de la transferrina; LDL: colesterol de elevada densidad; LTM: masa de tejido magro; OH: sobrehidratación; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PCR: proteína C-reactiva; PTH: parathormona; TBW: agua corporal total.

cientes que presentaron criterios de sobrehidratación en la BIS, pero el CA 125 solo en aquellos que seguían presentando sobrehidratación después de la HD. Esto podría explicarse por la elevada vida media de este marcador, superior a 1 semana²⁵. Los cambios que experimenta se dan de forma lenta en el tiempo y, por tanto, su uso sería más apropiado como marcador de sobrehidratación crónica, propia de los pacientes que no corrigen dicha sobrehidratación con la HD. Ahora bien, su uso en este ámbito continúa siendo confuso y precisa más investigaciones en esta dirección.

Nuestro estudio consolida la asociación entre la sobrehidratación y el aumento del riesgo de mortalidad en la población en HD que otros estudios han descrito anteriormente¹⁴⁻¹⁶. La significación estadística de esta asociación perdió peso cuando se ajustó para las variables que apuntaban a la presencia de DPE, sugiriendo que la coexistencia de un empeoramiento nutricional e inflamatorio podría influir en la elevada mortalidad de los pacientes sobrehidratados. La relación entre el DPE y la sobrehidratación merecería en un futuro un estudio específico para desentrañar las propie-

dades de este nexo y su impacto en la mortalidad. En esta dirección, cabe señalar la utilidad de la BIS como herramienta útil para la identificación de estas 2 complicaciones²⁰.

La deshidratación predialítica también se correlacionó con un aumento del riesgo de mortalidad. La correlación de la depleción de fluidos posdialítica con el riesgo de mortalidad no llegó a la significación estadística, aunque se aproximó a comportarse como un factor protector más que como un factor de riesgo, tal y como se ha observado en otros estudios¹⁵. Este hallazgo nos orienta a pensar que la deshidratación relativa posdialítica puede ser un objetivo deseable de cara a mejorar la tolerancia de los periodos interdialíticos.

Limitaciones y perspectivas de futuro

Nuestro estudio presenta limitaciones importantes que es necesario considerar. En primer lugar, la muestra es muy reducida y extraída de una población unicéntrica, reduciéndose así la validez externa de los resultados. En segundo lugar, es posible que exista un pequeño sesgo de selección al haber excluido a los pacientes inestables y con marcapasos, ya que estos pacientes tenían un riesgo de morbilidad añadido respecto al resto.

Asimismo, en lo que al diseño del estudio se refiere, encontramos algunos aspectos susceptibles de mejora. Por un lado, no se pudo evaluar (por no contar con suficientes casos) la asociación de la sobrehidratación con la mortalidad de etiología cardiovascular específicamente, aunque fue la intención en un principio. Por otro lado, la estimación de la sobrecarga hídrica fue puntual, perdiendo la visión cronológica de las variaciones de este parámetro. Se ha observado que la magnitud de estas oscilaciones en el tiempo puede ser un factor de riesgo de mortalidad en sí mismo¹⁵, de manera que, de cara a su estudio sería interesante tener en cuenta la dimensión temporal de la sobrehidratación. Por último, por las características intrínsecas del estudio, la relación demostrada entre el nivel de hidratación y la mortalidad no demuestra causalidad. Para investigar en esta dirección, serían necesarios ensayos clínicos y estudios mucho más amplios, pero este trabajo puede ayudar a ensanchar la base sobre la cual pueden construirse.

En conclusión, la alteración del estado de hidratación en los pacientes con ERC en HD constituye un factor de riesgo de morbilidad añadido a la larga lista que afecta a esta población. Se trata de un parámetro que, no sin esfuerzo, puede ser modificable. Entre las correcciones que se pueden hacer se incluyen un control más estricto del estado nutricional, un modelo estandarizado y más objetivo para estimar el estado de hidratación y el peso seco diana, y plantear pautas de diálisis más frecuentes. Serán necesarias más investigaciones en esta dirección, siempre manteniendo como objetivo principal la mejora de la esperanza y la calidad de vida de los pacientes.

Conflicto de intereses

La Dra. Ferri, la Dra. Calatayud y el Dr. Molina declaran que no tienen conflictos de intereses.

Tabla 2. Regresión de Cox multivariante

Modelo: variables incluidas	Prediálisis				Posdiálisis			
	Sobrehidratados		Deshidratados		Sobrehidratados		Deshidratados	
	HR (IC del 95%)	Valor p	HR (IC del 95%)	Valor p	HR (IC del 95%)	Valor p	HR (IC del 95%)	Valor p
Modelo 0: no ajustado	5,94 (1,19-29,55)	0,029	5,09 (0,99-26,27)	0,042	4,67 (1,09-19,89)	0,037	0,85 (0,21-3,41)	0,820
Modelo 1: estado de hidratación, edad (años)	5,34 (1,07-26,63)	0,041	4,73 (0,99-24,83)	0,066	5,04 (1,17-21,68)	0,030	1,05 (0,26-4,23)	0,946
Modelo 2: estado de hidratación, índice de Charlson	6,35 (1,27-31,86)	0,025	3,74 (0,69-20,20)	0,125	6,28 (1,41-28,09)	0,016	0,75 (0,18-3,09)	0,692
Modelo 3: estado de hidratación, cardiopatía isquémica	6,29 (1,22-32,50)	0,028	4,73 (0,87-25,85)	0,073	5,28 (1,20-23,24)	0,028	0,76 (0,19-3,12)	0,706
Modelo 4: estado de hidratación, grasa (kg)	5,70 (1,09-29,73)	0,039	5,26 (0,99-27,88)	0,051	4,69 (1,09-20,02)	0,037	0,84 (0,20-3,52)	0,808
Modelo 5: estado de hidratación, OH (l)	3,35 (0,49-22,88)	0,218	7,75 (1,32-45,47)	0,023	10,86 (1,88-62,89)	0,008	0,36 (0,06-2,27)	0,280
Modelo 6: estado de hidratación, E/I	3,77 (0,66-21,43)	0,134	6,04 (1,15-31,83)	0,034	4,66 (0,94-23,13)	0,060	0,85 (0,19-3,75)	0,834
Modelo 7: estado de hidratación, creatinina (mg/dl)	6,08 (1,17-31,59)	0,032	10,42 (1,68-64,66)	0,012	5,73 (1,21-27,12)	0,028	0,79 (0,196-3,17)	0,737
Modelo 8: estado de hidratación, hemoglobina (g/dl)	4,26 (0,75-24,32)	0,103	5,22 (1,01-26,96)	0,049	4,47 (0,82-24,34)	0,083	0,86 (0,21-3,58)	0,840
Modelo 9: estado de hidratación, IST (%)	5,29 (0,84-33,25)	0,076	4,99 (0,96-25,91)	0,056	4,41 (1,01-19,41)	0,061	0,96 (0,20-4,58)	0,050
Modelo 10: estado de hidratación, albúmina (g/dl)	5,17 (0,99-27,06)	0,052	5,46 (1,05-28,41)	0,044	4,98 (0,97-25,66)	0,055	0,85 (0,21-3,40)	0,817
Modelo 11: estado de hidratación, prealbúmina (mg/dl)	2,85 (0,47-17,29)	0,254	5,88 (1,12-30,77)	0,036	3,27 (0,69-15,53)	0,137	1,23 (0,256-5,916)	0,796
Modelo 12: estado de hidratación, fósforo (mg/dl)	5,04 (0,99-25,79)	0,052	5,53 (1,06-28,71)	0,042	4,81 (1,11-20,86)	0,036	0,83 (0,21-3,31)	0,785
Modelo 13: estado de hidratación, PCR (mg/l)	3,52 (0,60-20,57)	0,163	5,12 (0,99-26,46)	0,051	4,31 (0,97-19,12)	0,055	1,04 (0,25-4,34)	0,960
Modelo 14: estado de hidratación, CA 125 (U/ml)	4,39 (0,81-23,96)	0,087	5,03 (0,97-25,99)	0,054	4,00 (0,86-18,73)	0,078	0,88 (0,22-3,52)	0,852
Modelo 15: estado de hidratación, BNP (pg/ml)	3,66 (0,61-22,03)	0,157	5,25 (1,02-27,13)	0,048	4,87 (0,99-23,89)	0,051	0,84 (0,21-3,43)	0,808

BNP: péptido natriurético cerebral; E/I: cociente de agua extracelular/intracelular; HR: hazard ratio; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; IST: índice de saturación de la transferrina; OH: sobrehidratación; PCR: proteína C-reactiva.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389:1238-52.
- Group KDIGO. 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1-150.
- Ammirati AL. Chronic kidney disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020; 66:3-9.
- Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Nefrología*. 2018;38:606-15.
- Subdirección General de Calidad y Cohesión, Dirección General de Salud Pública Calidad e Innovación, Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica (ERC) dentro de la Estrategia de Abordaje de la Cronicidad en el SNS. 2015.
- Guerrero Riscos MA, Toro Prieto FJ, Batalha Caetano P, Salgueira Lazo M, González Cabrera F, Marrero Robayna S, et al. Estudio ERCA: Características basales, evaluación de la aplicación de la información estructurada para la elección de tratamiento renal sustitutivo y evolución a un año de los pacientes incidentes en la consulta ERCA. *Nefrología*. 2019;39:629-37.
- Ekinci C, Karabork M, Siriopol D, Dincer N, Covic A, Kanbay M. Effects of Volume Overload and Current Techniques for the Assessment of Fluid Status in Patients with Renal Disease. *Blood Purif*. 2018;46:34-47.
- Pérez Fontán M, Pérez Fontán M, Rodríguez-Carmona A, Rodríguez-Carmona A, García Falcón T, García Falcón T. ¿Cuándo iniciar diálisis peritoneal y hemodiálisis? *Nefrología*. 2011;2:12-9.
- Sánchez A, Gabás J, Álvarez R. ¿Cómo y cuándo iniciar diálisis? *DyT*. 2014;25:191-202.
- Arias M. Bioimpedance to evaluate dry weight and hydration status. *Dial y Traspl*. 2010;31:137-9.
- Depner TA, Daugirdas JT, Goldstein S, Ing TS, Kumar V, Norris K, et al. Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:S2-90.
- Lorenzo Sellarés V, López Gómez JM. Principios Físicos en Hemodiálisis. *Nefrología al día*. 2019.
- Machek P, Jirka T, Moissl U, Chamney P, Wabel P. Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25:538-44.
- Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1574-9.
- Siriopol D, Siriopol M, Stuard S, Voroneanu L, Wabel P, Moissl U, et al. An analysis of the impact of fluid overload and fluid depletion for all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;34:1385-93.
- Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O, et al. Chronic fluid overload and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:2491-7.
- Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol*. 2008;61:1234-40.
- Bustamante J, Bover J, Maduell F, Martínez-Castelao A, Vidaur F, Sala J, et al. Hemodiálisis y enfermedad cardiovascular. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Diálisis y Trasplante. *DyT*. 2007;28:65-72.
- Marin R, Goicoechea MA, Gorostidi M, et al. Guía de la Sociedad Española de Nefrología sobre riñón y enfermedad cardiovascular. Versión abreviada. *Nefrología*. 2006;26:1-156.
- Di Iorio BR, Scalfi L, Terracciano V, Bellizzi V. A systematic evaluation of bioelectrical impedance measurement after hemodialysis session. *Kidney Int*. 2004;65:2435-40.
- Moissl U, Arias-Guillén M, Wabel P, Fontseré N, Carrera M, Campistol JM, et al. Bioimpedance-guided fluid management in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol Dial Transplant*. 2013; 8:1575-82.
- Sinha AD, Agarwal R. Setting the dry weight and its cardiovascular implications. *Semin Dial*. 2017;30:481-8.
- García-Iguacel C, González-Parra E, Barril-Cuadrado G, et al. Definiendo el síndrome de desgaste proteico energético en la enfermedad renal crónica: prevalencia e implicaciones clínicas. *Nefrología (Madr)*. 2014;34.
- Molina P, Calatayud E, González-Moya M, et al. Utilidad de los niveles de CA125 como marcador de sobrehidratación en diálisis. Póster presentado al XLIX Congreso de la SEN. A Coruña, 5-18 de octubre.
- Miñana G, Palau P, Núñez J, Sanchís J. Marcador tumoral antígeno carbohidrato 125 e insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63:1213-4.

Riñón poliquístico en herradura. A propósito de un caso

Mercedes Moreiras-Plaza, Ana Fijó-Prieto, Graciela Lorenzo-García, Cintia Caramés-Feijoo, Luisa Palomares-Solla

Servicio de Nefrología. Hospital Álvaro Cunqueiro. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Vigo

NefroPlus 2021;13(1):111-113

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

El riñón en herradura es una malformación congénita consistente en una fusión anormal de ambas unidades renales durante el desarrollo embrionario. Habitualmente, su diagnóstico es incidental. La enfermedad poliquística del adulto tiene transmisión hereditaria autosómica dominante y la aparición y desarrollo de múltiples quistes suelen manifestarse a partir de la cuarta o quinta década de la vida. La coincidencia de la enfermedad poliquística del adulto con un riñón en herradura es muy poco frecuente, con muy pocos casos descritos. Presentamos un nuevo caso y revisamos la bibliografía.

Palabras clave: Riñón en herradura. Poliquistosis. Enfermedad poliquística

INTRODUCCIÓN

El riñón en herradura es una malformación congénita consistente en una fusión anormal de ambas unidades renales durante el desarrollo embrionario. Esta fusión (en el 95% de los casos, por los polos inferiores) impide su ascenso y rotación posterior, por lo que el riñón queda en posición anterior y más baja. Constituye la anomalía de fusión renal más frecuente con una incidencia del 0,125-0,25%, aunque habitualmente su diagnóstico es incidental¹.

La enfermedad poliquística del adulto, con una incidencia de 1/400 a 1/4.000, tiene una etiología genética debido a mutaciones en los genes *PKD1* del cromosoma 16 y *PKD2* del cromosoma 4. Debuta clínicamente en la edad adulta y es una de las causas más frecuentes de insuficiencia renal y necesidad de diálisis².

La coincidencia de enfermedad poliquística del adulto con un riñón en herradura es muy poco frecuente, con muy pocos casos descritos³⁻¹⁰. Presentamos un nuevo caso.

Correspondencia: Mercedes Moreiras-Plaza

Servicio de Nefrología.

Hospital Álvaro Cunqueiro.

Estrada de Clara Campoamor, 341, 36213 Vigo, Pontevedra.

mercedes.moreiras.plaza@sergas.es

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

CASO

Paciente de 41 años remitido por hallazgo de hipertensión arterial y deterioro de la función renal. Niega antecedentes nefrourológicos familiares ni personales de relevancia. En la exploración destacan cifras de TA de 149/100 mmHg y masas abdominales en ambos flancos. La analítica revela cifras de creatinina de 5,6 mg/dl, urea de 244 mg/dl y hemoglobina de 14,2 g/l. La ecografía abdominal muestra riñones de gran tamaño con todo el parénquima ocupado por múltiples quistes. La tomografía axial computarizada abdominopélvica confirma el aumento de tamaño renal con presencia de incontables quistes, apreciándose la fusión de ambos polos inferiores en la zona media (figs. 1 y 2).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El riñón en herradura es una anomalía bastante frecuente, resultado de la fusión de ambos riñones, mediante tejido renal o una banda fibrosa, generalmente por los polos inferiores, para la cual no se ha encontrado causa genética, pese a ser más habitual en varones, haberse descrito en hermanos o estar presente en los síndromes de Turner, de Edwards y de Laurence-Moon-Biedl, entre otros¹¹.

Los pacientes suelen ser asintomáticos, aunque las frecuentes anomalías vasculares o del sistema colector asociadas predisponen a complicaciones como litiasis, estenosis ureteropélvicas, infecciones, tumores o hipertensión renovascular, y aumentan el riesgo de insuficiencia renal¹.

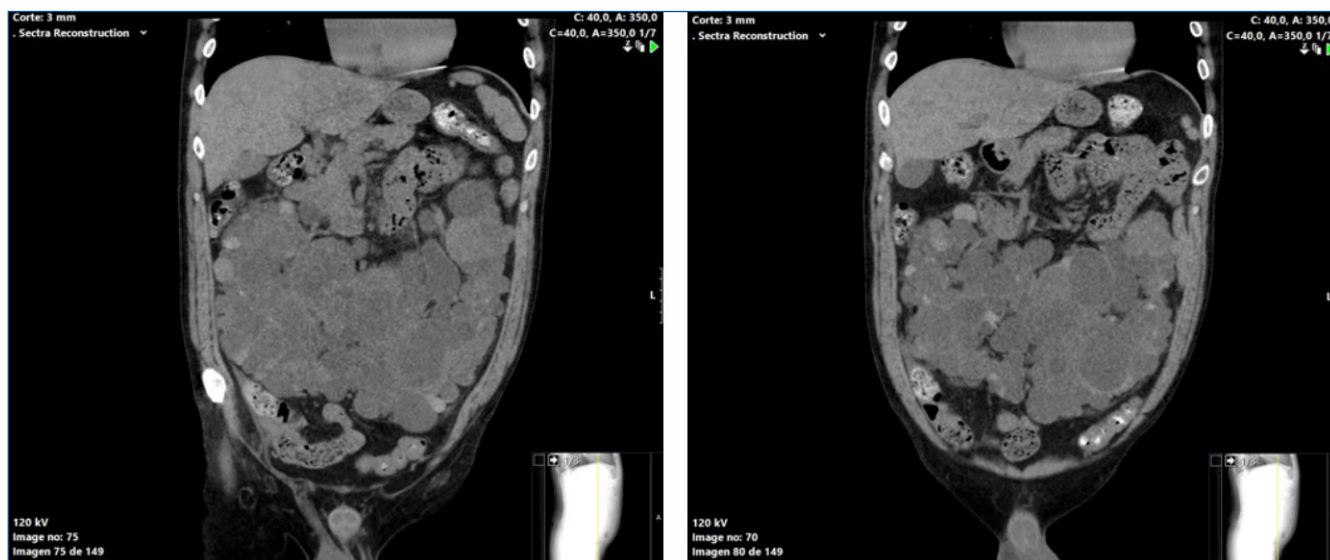


Figura 1. Cortes coroneles de tomografía axial computarizada donde se observan fusión de ambos riñones poliquísticos y su posición anterior en el abdomen (v. línea de topograma en esquina inferior derecha).

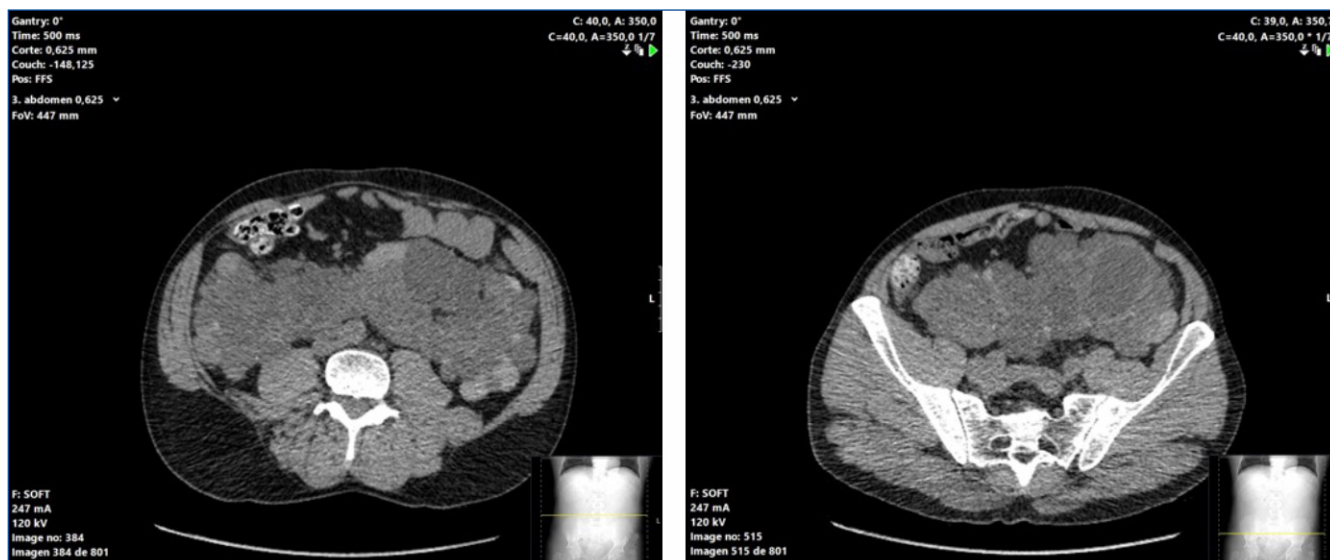


Figura 2. Cortes sagitales de tomografía axial computarizada donde se observa la posición anormalmente baja del riñón en herradura (v. línea de topograma en la esquina inferior derecha).

La enfermedad poliquística del adulto tiene transmisión hereditaria autosómica dominante, aunque puede haber casos de nueva aparición. La aparición y desarrollo de múltiples quistes suele manifestarse a partir de la cuarta o quinta década de la vida².

La coincidencia de poliquistosis con un riñón en herradura se ha descrito anteriormente en muy pocos casos³⁻¹⁰. Revisando la bibliografía publicada desde 2000 hasta 2020 acerca de esta rara asociación, se encuentran otros 19 casos¹¹⁻²⁹, a los cuales se añade el nuestro.

El riñón en herradura poliquístico suma los hallazgos clínicos y complicaciones de ambas entidades. Con el avance de las técnicas de diagnóstico por la imagen, su hallazgo es más frecuente y el valor de incidencia previamente calculado en torno a 1/340.000-8.000.000¹⁰ puede estar infraestimado. Hasta la fecha, no se ha descrito ninguna asociación genética entre ambas patologías. Tampoco se han encontrado datos acerca de la evolución clínica del riñón poliquístico en herradura, aunque es probable que esta coincidencia adelante la aparición del fallo renal.

La nefrectomía del riñón en herradura poliúístico estará indicada en caso de complicaciones (infecciones, sangrados, neoplasias, etc.) o para crear espacio con vistas a un trasplante^{14,27}. En el segundo supuesto, las indicaciones y programación de nefrectomía uni- o bilateral anterior al trasplante de los pacientes poliúísticos son las mismas para el riñón poliúístico en herradura, que se recomienda extirpar en bloque^{16,20,28} dadas las

frecuentes anomalías vasculares y urológicas que pueden comprometer la porción restante, aunque hay experiencias satisfactorias de nefrectomía parcial²⁹.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Kang M, Kim YC, Lee H, Kim DK, Oh KH, Joo KW, et al. Renal outcomes in adult patients with horseshoe kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2019;36:498-503.
- Chebib FT, Torres VE. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016. *Am J Kidney Dis*. 2016;67:792-810.
- Casal J, Gonzalez Martin G. Polycystic horseshoe kidney. *Rev Argent Urol*. 1954;23:17-9.
- Marchetto I, Zeitel B. Two cases of horseshoe kidneys with carcinoma and polycystic disease. *Minerva Urol*. 1956;8:73-5.
- Trapp JD, Zukoski CF, Shelley HS, Goldner F. Nephrectomy for polycystic horseshoe kidney with successful cadaver renal allograft. *South Med J*. 1965;58:1370-1.
- Aubert J, Xerri A. Une association exceptionnelle: reins en fer à cheval polykystiques, insuffisance renale majeure et polyglobulie. *J Urol Nephrol (Paris)*. 1971;77:603.
- Roy JB, Stevens RK. Polycystic horseshoe kidney. *Urology*. 1975;2:222-3.
- Correa RJ, Paton RR. Polycystic horseshoe kidney. *J Urol* 1976;11:802.
- Dobranowski J, Somers S, Pirani M. Adult polycystic horseshoe kidney. *J Cancer Assn Rad*. 1986;37:208.
- Brumm FA, Becker M, Uglione A, Da Ros CT. Polycystic horseshoe kidney. *J Urol*. 1997;158:2229-30.
- Cassell A, Jalloh M, Diop PS, Mbodji MM, Ndoye M, Diallo A, et al. A Review of Rare Associations of Horseshoe Kidney: Highlight of a Rare Clinical Case of Polycystic Horseshoe Kidney, Liver Cyst, and Uterine Prolapse. *EMJ Urol*. 2020;8:22-8.
- Çağlar K, Kibar Y, Tahmaz L, Tekin A, Yenicesu M, Vural A. Polycystic horseshoe kidney. *Clin Nephrol*. 2001;55:487-8.
- Ferrero-Doria R, Moreno-Pérez F, Calatrava-Gadea S, García-Víctor F, Gassó-Matoses M, Díaz-Calleja E. Enfermedad poliúística del adulto en riñón en herradura. *Actas Urol Esp*. 2004;28:243-4.
- Shahreyar M, Alfi A, Vagif I, Al-Mashat F. Polycystic horseshoe kidney. *Indian J Nephrol*. 2005;15:250-1.
- Jehangir B et al. Autosomal dominant polycystic kidney disease and nephrolithiasis in a horseshoe kidney a case report. *JK-Practitioner*. 2006;13:98-9.
- Hammontree LN, Passman CM. Case report: bilateral hand-assisted laparoscopic nephrectomy in a patient with polycystic horseshoe kidney. *J Endourol*. 2006;20:397-8.
- Batista Peres LA, Leonel Ferreira JR, Alvares Delfino VD. Polycystic horseshoe kidney. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:652-3.
- Kirkpantur A, Altun B, Yilmaz MI, Yenice M. A Hypertensive Patient with Polycystic Horseshoe Kidney. *Turk Neph Dial Transpl*. 2009;18:87-9.
- Rodríguez-Palomo D, de la Paz-García Y, Salazar-Villanea R. Riñón en herradura asociado a poliústosis renal. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2010;27:83-9.
- Maple H, Drage M. Horseshoe polycystic kidney. *Clin Kidney J*. 2013;6:102.
- Ram R, Swarnalatha G, Santhosh Pai BH, Dakshinamurthy KV. Polycystic horseshoe kidney. *Clin Kidney J*. 2013;6:103-4.
- Riccio E, Imbriaco M, Santangelo M, Pisani A. Polycystic horseshoe kidney. *Clin Exp Nephrol*. 2013;17:905-6.
- Prasad AK, Ram R, Swarnalatha G, Shetty M, Naidu GD, Dakshinamurthy KV. Polycystic horseshoe kidney. *Indian J Nephrol*. 2013;23:387.
- Ghonge N, Jasuja S. Polycystic horseshoe kidney: dealing with double trouble. *Clin Kidney J*. 2014;7:413.
- Yildiz G, et al. Polycystic horseshoe kidney and polycystic liver disease. *World J Surg Surgical Res*. 2019; 2:1115.
- Voidila S, Sideris P. Case report: Polycystic horseshoe kidney incidentally detected in a male geriatric patient – Review of the literature. *Hellenic Urol*. 2020;32:97-106.
- Verbelen T, Darius T, Pirenne J, Monbaliu D. Decision making in pretransplant nephrectomy for polycystic kidneys, is it valid for horseshoe kidney? *Transplant Int*. 2012;25:96-97.
- Yao XL, Jin By, Wang YM. Isthmus Undivided Bilateral Nephrectomy in a Patient with Polycystic Horseshoe Kidney. *Chin Med J*. 2015;128:698-9.
- Dason S, Allard CB, Shayegan B, Piercey K. Pure laparoscopic unilateral nephrectomy for a patient with a polycystic horseshoe kidney. *Can Urol Assoc J*. 2014;8:e881-3.

Importancia de la cristaluria de origen medicamentoso

Ricardo Rubio-Sánchez¹, Esperanza Lepe-Balsalobre²

¹UGC de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

²Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Victoria Eugenia Cruz Roja. Sevilla

NefroPlus 2021;13(1):114-115

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Se expone el caso de una mujer de 28 años con retraso madurativo que acude a su médico de Atención Primaria por disuria, sin hematuria ni fiebre, de varios días de evolución, por lo que se instaura tratamiento antibiótico empírico con fosfomicina ante la sospecha de infección de las vías urinarias. A las 2 semanas, la paciente vuelve a consultar por persistencia de los síntomas, por lo que se solicita estudio del sedimento urinario junto con urocultivo y se prescribe amoxicilina-ácido clavulánico. El informe del urocultivo revela la existencia de crecimiento mixto por probable contaminación, por lo que se decide solicitar un segundo urocultivo. A pesar de que el cultivo de la segunda muestra de orina resulta negativo, se prescribe tratamiento antibiótico empírico con fenticonazol.

El informe de laboratorio revela la presencia de cristales macroscópicos (fig. 1) que, visualizados en el microscopio óptico, se presentan como agrupaciones cristalinas en forma de gaviila de probable origen medicamentoso (fig. 2). Otros parámetros de la orina son: pH de 5, nitritos negativos y ausencia tanto de bacterias como de leucocitos. Tras este hallazgo, se decide consultar a la paciente, la cual admite haber estado automedicándose con cotrimoxazol (trimetoprima, 160 mg/sulfametoxazol, 800 mg). Las agrupaciones cristalinas posteriormente son identificadas como cristales de sulfametoxazol por microespectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier¹.

El sulfametoxazol es un antibiótico que pertenece a la familia de las sulfamidas, está indicado en infecciones agudas no complicadas de las vías urinarias y su vía principal de excreción es la renal.

Correspondencia: Ricardo Rubio-Sánchez

UGC de Análisis Clínicos.

Hospital Universitario Virgen de Valme.

Ctra. de Cádiz Km. 548,9, 41014, Sevilla.

ricrubsan@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6313-4191>

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

La cristaluria de origen medicamentoso no es un hallazgo frecuente en el estudio del sedimento urinario, pero puede llegar a originar un fracaso renal agudo debido a la lesión tubular provocada por la precipitación de estos cristales. Aunque la sulfadiazina es la sulfamida más relacionada con episodios de cristaluria², se han documentado casos de cristales de sulfametoxazol en orina, ya que es un antibiótico ampliamente utilizado en la práctica clínica³.



Figura 1. Sedimento observado en la muestra de orina.

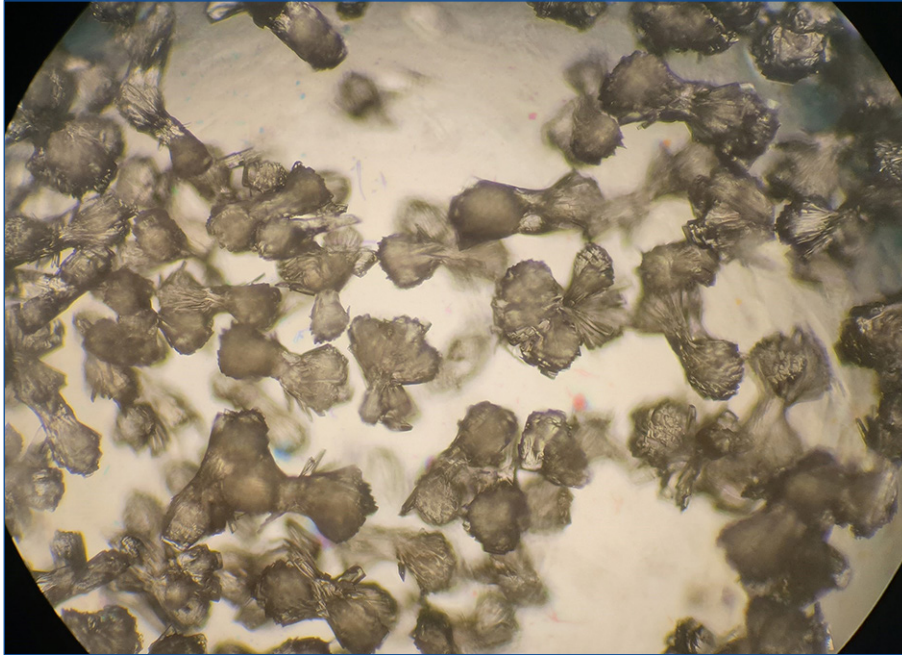


Figura 2. Cristales de sulfametoxazol en forma de gavilla en orina, observados con un objetivo de 100× y un ocular de 10×.

Entre los factores que favorecen la precipitación de sulfametoxazol destacan las altas dosis del fármaco, hipovolemia/deshidratación, hipoalbuminemia, pH urinario inferior a 5,5 y la existencia de una enfermedad renal subyacente¹. La incidencia de fracaso renal agudo por cristales de sulfamidas ha disminuido en los últimos años debido a la aparición de sulfamidas más solubles y al descenso de su uso por los efectos secundarios que presentan.

Los cristales de sulfamidas pueden depositarse a cualquier nivel de las vías urinarias, por lo que la presentación clínica es variada. Estos cristales provocan abrasión mecánica local e irritación quí-

mica del epitelio de las vías urinarias y, además, pueden formar cálculos a cualquier nivel².

Este caso ilustra la importancia de identificar los cristales y conocer el origen de la cristaluria, lo que permite una modificación de la posología o del tratamiento antibiótico empleado para evitar posibles complicaciones derivadas de ello.

Conflicto de intereses

Los Dres. Ricardo Rubio-Sánchez y Esperanza Lepe-Balsalobre declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Liso F, Garigali G, Ferraris C, Daudon M, Fogazzi GB. How to identify sulfamethoxazole crystals in the urine. *Clinica Chimica Acta*. 2016;452:106-8.
2. Piñeiro R, de Lucas C, Baquero F, Fernández C, Cilleruelo MJ. Daño renal agudo por cristales de N-acetil-sulfadiazina. ¿Una complicación evitable? *An Pediatr*. 2014;81:136-7.
3. Verdesca S, Cucchiari D, Monari M, Podestà MA, Badalamenti S. Sulfamethoxazole crystalluria. *G Ital Nefrol*. 2015;32:gin/32.3.5.

EL RETO ELECTROLÍTICO/ÁCIDO-BÁSICO

Presentación de la sección

Esta sección pretende aportar formación sobre los trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-básico, uno de los campos de la nefrología clínica cuyo conocimiento en profundidad es uno de los elementos de distinción de la especialidad Nefrología. Debido al interés que despiertan los cursos de actualización en trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-básico que organiza cada 2 años la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) en el Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid, los editores de NEFROPLUS plantearon a los coordinadores de esta actividad la oportunidad de publicar casos clínicos presentados en este curso por los alumnos, orientados a la formación continuada y en el formato requerido por la publicación.

Con esta iniciativa, los editores de NEFROPLUS queremos rendir un homenaje muy especial a nuestro querido compañero Alberto Tejedor, tristemente fallecido el 19 de mayo de 2020. Alberto fue coordinador de los cursos de electrolitos de la S.E.N. desde el año 2003 hasta el celebrado en febrero de 2020, además de gran fisiólogo renal, formador y comunicador excepcional, y entrañable amigo. Sirva esta sección para inculcar a los nefrólogos, aún no iniciados, la pasión por los trastornos del medio interno que el profesor Tejedor, con

su maestría habitual, nos transmitía en todas sus conferencias y actividades. Y como muestra...

«Hoy sois vosotros los que os preparáis para recibir este don o esta maldición, que es “saber de ácido-base y electrolitos”. Don, porque, si lo maneáis bien, podéis entender mucho mejor a vuestros pacientes, ayudar a otros especialistas e, incluso, predecir el futuro (en términos iónicos, claro). Y maldición, porque, cuando estéis en vuestro hospital de destino, seréis el último escalón del nivel más alto de la asistencia sanitaria y, si enfrentados a un problema, no lo sabéis resolver, nadie de vuestro entorno os podrá ayudar. Es entonces cuando entonas lo que llamamos la “plegaria del desespero”, y que empieza diciendo: “a ti, Burton Rose, que jamás entendí; a ti, Mitch Halperin, cuyo libro nunca supe bien en qué orden leer; a vosotros, Maxwell y Kleeman, autores del más gordo de mis pisapapeles, en esta hora de zozobra os invoco. Tened piedad de este brujo que ha olvidado sus conjuros y le ha caducado la suscripción al UpToDate”.»

Alberto Tejedor, Introducción al Curso de Electrolitos de la S.E.N., Madrid, 14 de enero de 2011.

Acidosis metabólica y obnubilación. La clave está en la orina

Raquel Barba Teba, Roberto Alcázar Arroyo, Laura Medina Zahonero, Fabio L. Procaccini, Juan Martín Navarro, María Teresa Jaldo Rodríguez, Rafael Lucena Valverde, Marta Puerta Carretero, Mayra Ortega Díaz, Marta Albalade Ramón, Patricia de Sequera Ortiz

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

NefroPlus 2021;13(1):117-123

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Se presenta un caso clínico de acidosis metabólica acompañada de alteración del nivel de conciencia en un paciente joven con síndrome de intestino corto, sin nefropatía previa conocida. La anamnesis dirigida al paciente y sus familiares, junto con una adecuada interpretación del análisis sistemático y de los iones en orina, permitió adelantar un diagnóstico y optimizar el tratamiento del paciente. Este caso demuestra la importancia de integrar los conocimientos ácido-básicos y los antecedentes personales del paciente para el correcto tratamiento de alteraciones electrolíticas agudas.

Palabras clave: Acidosis metabólica. Intestino corto. Obnubilación. Electrolitos.

INTRODUCCIÓN

En la exposición de este caso se va a seguir la dinámica habitual de los cursos de electrolitos, en los cuales se expone el escenario clínico, junto con algunas preguntas que puedan estimular en el lector el proceso reflexivo del diagnóstico diferencial. Se invita al lector a que, con los datos clínicos y de laboratorio, haga presunciones diagnósticas antes de pasar a la solución y discusión del caso clínico.

CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 44 años que ingresó en Urgencias con síndrome febril y desorientación de 24 horas de evolución. Como antecedentes de interés, debe reseñarse resección del intestino delgado a los 35 años por trombosis mesentérica. El estudio de trombofilia mostró déficit parcial de la proteína S sin repercusión clínica, si bien desde entonces seguía tratamiento con acenocumarol junto con complejos vitamínicos. Un año antes comenzó con crisis renouretrales, expulsivas, para las

cuales no siguió revisiones médicas regladas. El día anterior al ingreso comenzó con síndrome febril no termometrado, desorientación, inestabilidad en la marcha y lenguaje incoherente. No presentaba dolor abdominal ni síntomas urinarios, ni tos ni cefalea. A su llegada a Urgencias presentaba: tensión arterial de 122/90 mmHg, frecuencia cardíaca de 90 lpm, frecuencia respiratoria de 18 rpm, temperatura de 37,1 °C, saturación de oxígeno del 100% (fracción inspiratoria de oxígeno del 21%). La exploración física no mostró hallazgos de interés, excepto la neurológica, en la cual destacaban desorientación temporoespacial y bradipsiquia, junto a ataxia en la marcha. Se realizó cribado de drogas de abuso y consumo de etanol, que fue negativo. Las pruebas de laboratorio (tabla 1) mostraron un deterioro importante de la función renal: creatinina sérica de 2,83 mg/dl y filtrado glomerular estimado de 25,9 ml/min/1,73 m². La gasometría mostró una acidosis metabólica grave con un pH de 7,16, bicarbonato (Bic) de 6,7 mEq/l, con un intervalo aniónico (AG, *anion gap*) elevado (26 mEq/l) y un incremento del AG respecto al normal (Delta AG) prácticamente igual al descenso del bicarbonato (Delta Bic).

Una radiografía de tórax, un electrocardiograma y una tomografía computarizada cerebral no mostraron alteraciones relevantes. Una ecografía renal mostró hallazgos compatibles con nefrocalcinosis bilateral y ureterohidronefrosis izquierda de grado III secundaria a 2 litiasis en el meato ureteral izquierdo.

En las siguientes 36 horas, el paciente recibió 2.750 ml de Bic 1/6 M + ceftriaxona 2 g/24 h. Se resolvió la obstrucción urinaria

Correspondencia: Raquel Barba Teba

Servicio de Nefrología

Hospital Universitario Infanta Leonor.

Av. Gran Vía del Este, 80. 28031 Madrid.

rbarba@salud.madrid.org

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

Tabla 1. Evolución analítica del paciente en el hospital

	Ingreso	A las 7 horas	A las 33 horas
Hemoglobina (g/dl)	14,6	12,6	11,6
Leucocitos ($10^3/\mu\text{l}$)	5.180	4.950	2.910
Glucosa (mg/dl)	98	96	96
Na ⁺ (mmol/l)	145	147	144
K (mmol/l)	4,8	4,7	4,1
Cl (mmol/l)	112	114	108
PCR (mmol/l)	56	37	—
Creatinina sérica (mg/dl)	2,83	2,7	2,2
Urea (mg/dl)	20	22	—
Albúmina (g/dl)	3,8	3,1	—
Lactato (mmol/l)	1,47	1,05	—
pH	7,16	7,23	7,38
pCO ₂ (mmHg)	19	30	47
Bic (mEq/l)	6,7	12,2	27,6
AG	26	21	8,4
Delta AG/Delta Bic	0,92	0,92	—
pH orina	5,5	—	6,0
Na orina	135	—	119
K orina	31,9	—	28
Cl orina	137	—	147
AG urinario	29,9	—	0
Tóxicos de uso habitual en orina	Negativo	—	—
Etanol (mg/dl)	<3	—	—

AG: intervalo aniónico (*anion gap*); Bic: bicarbonato; pCO₂: presión parcial de CO₂; PCR: proteína C-reactiva.

mediante un catéter de doble J. El paciente quedó completamente asintomático de su proceso neurológico en 12 horas.

CUESTIONES

1. ¿Cuál es el diagnóstico de los trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-básico? ¿Cómo se explica el intervalo aniónico urinario (AGU)?
2. ¿Cuál es el diagnóstico más probable que explica todos los hallazgos clínicos, de las pruebas de laboratorio y de las pruebas de imagen? ¿Cómo se confirmaría?

RESPUESTAS

1. ¿Cuál es el diagnóstico de los trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-básico? ¿Cómo se explica el intervalo aniónico urinario (AGU)?

Se trata de un trastorno mixto del equilibrio ácido-básico en que predomina la acidosis metabólica con AG elevado junto con una leve alcalosis respiratoria [el descenso de pCO₂ (21 mmHg) es superior al esperado para la compensación (18,3 mmHg)]. La comparación entre el incremento del AG y el descenso en el bicarbonato confirma que se trata de una acidosis metabólica

por acúmulo de un ácido (endógeno o exógeno) y hace altamente improbable que se esté perdiendo bicarbonato (por el riñón o el aparato digestivo) de forma relevante. El AGU es positivo y debería ser negativo si el mecanismo de compensa-

ción renal ante las acidosis metabólicas estuviera indemne (aumentar la excreción del catión NH_4^+). Por tanto, el AGU sugiere que se está excretando un anión en exceso y que no es el anión bicarbonato (HCO_3^-), ya que el pH urinario es de 5,5 (fig. 1).

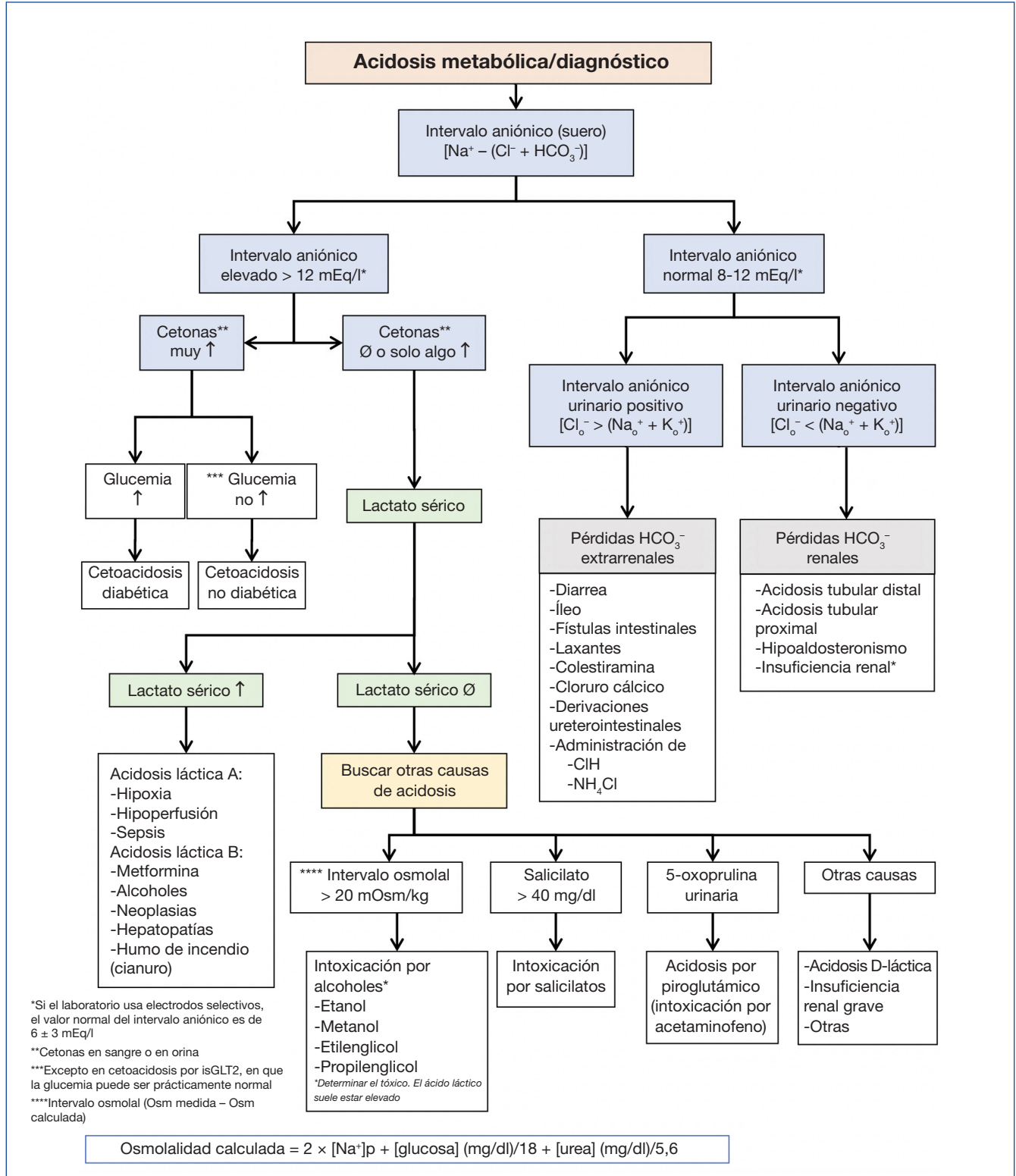


Figura 1. Diagnóstico diferencial de las acidosis metabólicas.

2. ¿Cuál es el diagnóstico más probable que explica todos los hallazgos clínicos, de las pruebas de laboratorio y de las pruebas de imagen? ¿Cómo se confirmaría?

Se trata de una acidosis metabólica grave con AG elevado, con ácido láctico en suero normal y sin presencia de alcoholes o tóxicos en orina. El paciente no era diabético y las glucemias fueron normales en todo momento, por lo que se descartó una cetoacidosis diabética que, por otra parte, justificaría los hallazgos del AGU. La anamnesis realizada al paciente hacía poco probaba la ingesta de otro tipo de tóxicos.

Ante el cuadro de acidosis metabólica con manifestaciones neurológicas en un paciente con intestino corto, junto con los hallazgos del AGU que sugieren la eliminación de un anión en exceso distinto al cloro, se diagnosticó *acidosis D-láctica*. Una determinación de ácido D-láctico a las 10 horas de su ingreso (65 µmol/l; valor de referencia: <19 µmol/l) confirmó el diagnóstico. La uropatía obstructiva y la nefrocalcinosis se pusieron en relación con hiperoxaluria secundaria a intestino corto.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El caso presentado es un ejemplo de cómo la integración de la anamnesis junto con una interpretación adecuada de los trastornos del equilibrio ácido-básico y de los iones en orina permi-

te orientar, ya desde la urgencia y con sencillas pruebas, el diagnóstico de una rara complicación asociada al intestino corto y optimizar su tratamiento.

La acidosis D-láctica es una forma poco frecuente de acidosis láctica y que puede aparecer en 3 escenarios clínicos: habitualmente asociada al intestino corto y, con menos frecuencia, en la cetoacidosis diabética y en la toxicidad por propilenglicol¹.

Este síndrome fue descrito por primera vez en ganado vacuno en 1965². En 1979 se describió el primer caso de acidosis D-láctica en seres humanos en un varón de 30 años con intestino corto y episodios recurrentes de delirio y ataxia³. Desde entonces se han comunicado más de 100 casos de este síndrome caracterizado por acidosis metabólica con AG elevado, síntomas neurológicos y aumento de la concentración de ácido D-láctico¹.

El ácido láctico es un ácido con 3 carbonos que existe como 2 isómeros: L-láctico y D-láctico. Los 2 isómeros se metabolizan a piruvato mediante las enzimas L-lactatodeshidrogenasa (L-LDH) y D-lactatodeshidrogenasa (D-LDH). La conversión a piruvato es reversible en el caso del L-láctico, mientras que la D-LDH cataliza la conversión de D-láctico a piruvato de forma irreversible. Al no poder sintetizarse ácido D-láctico a partir de piruvato, la concentración plasmática de ácido D-láctico es 100 veces inferior a la del ácido L-láctico (fig. 2)^{4,5}. La enzima D-lactatodeshi-

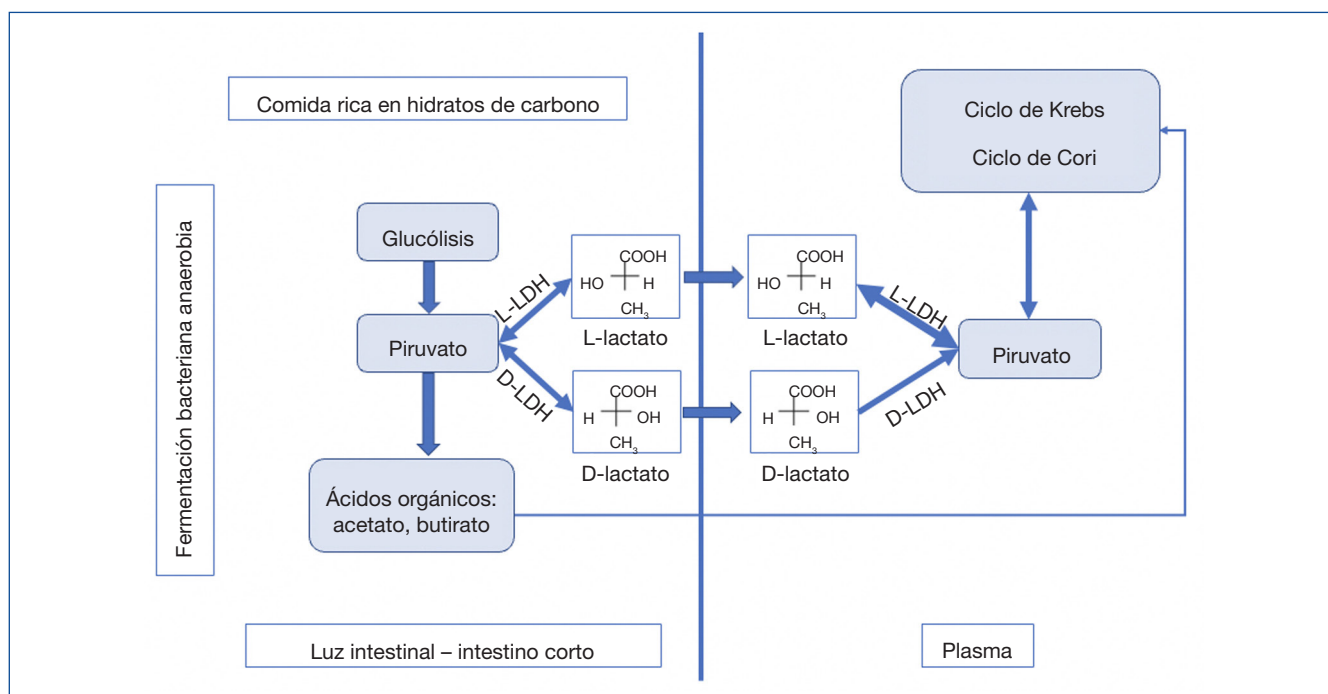


Figura 2. Representación esquemática de la fisiopatología de la acidosis D-láctica en el síndrome del intestino corto. Las bacterias del colon ante una comida rica en hidratos de carbono y mediante un proceso de glucólisis anaerobia generarían piruvato que, a su vez, produciría mediante reacciones reversibles L-lactato y D-lactato junto con otros ácidos orgánicos. El lactato pasaría de la luz intestinal a la sangre unido a H⁺ a través del transportador de ácidos monocarboxílicos y se metabolizaría nuevamente a piruvato, con la salvedad de que la D-LDH humana solo metaboliza a piruvato de forma irreversible y con menor actividad que la L-LDH, justificando el incremento en los niveles de D-lactato. D-LDH: D-lactatodeshidrogenasa; L-LDH: L-lactatodeshidrogenasa.

drogenasa se localiza en la membrana interna de las mitocondrias de todos los tejidos y su mayor concentración se encuentra en riñón e hígado, y su menor concentración, en el cerebro. La actividad de la D-LDH es inferior a la L-LDH, lo que justifica que la capacidad de aclaramiento del ácido D-láctico sea el 50% inferior a la del ácido L-láctico⁵.

Las fuentes de ácido D-láctico en el ser humano tienen distintos orígenes:

- La absorción del ácido D-láctico sintetizado por las bacterias del colon a partir de hidratos de carbono: la D-LDH de estas bacterias de la microbiota intestinal puede metabolizar el piruvato a ácido D-láctico. En circunstancias normales, la microbiota del colon no tiene acceso a los hidratos de carbono, ya que estos se absorben en el intestino delgado. Sin embargo, en los pacientes con intestino corto y ante determinadas circunstancias que se recogen en la tabla 2, la microbiota intestinal se expondrá a hidratos de carbono y producirá cantidades elevadas de D-lactato, junto a otros ácidos orgánicos, como L-lactato, fórmico, propiónico, acético y butírico. El D-lactato se absorberá por la mucosa intestinal unido a hidrogeniones a través del transportador de ácidos monocarboxílicos. Esta absorción dependerá del pH intestinal, que es mayor con pH ácidos, como los que ocurren tras la fermentación bacteriana de azúcares^{1,5,6}. La ingesta de alimentos ricos en D-lactato, como el yogur y la col fermentada, no se traduce en aumentos importantes de D-lactato sérico si la longitud del intestino está preservada⁵.
- El metabolismo endógeno a través de la vía glucolítica del metilglicoxal se degradará en ácido L-láctico y ácido D-láctico, y estos 2, en piruvato^{4,7}. En condiciones normales, el aporte de ácido D-láctico por esta vía es marginal. Sin embargo, en algunas situaciones patológicas, como la cetoacidosis diabética, esta vía glucolítica puede favorecer el metabolismo de los cuerpos cetónicos y contribuir a la D-lactoacidosis que se observa en algunos pacientes con cetoacidosis diabética⁸.
- Aportes de propilenglicol, que es un alcohol utilizado como solvente y como componente principal en la cosmética y que se metaboliza por la vía del metilglicoxal a D-lactato. Las intoxicaciones por propilenglicol y, por tanto, la D-lactoacidosis pueden aparecer tras la ingestión accidental de este alcohol o por la administración parenteral prolongada de fármacos que lo contienen, como el urapidilo, etomidato, diazepam,

flunitrazepam, fenobarbital y fenitoína. Sin embargo, estas últimas solo se han descrito de forma anecdótica⁹.

Las manifestaciones clínicas predominantes son las neurológicas y constituyen una manifestación clave para el diagnóstico de este cuadro. En una revisión de 96 casos de acidosis D-láctica en intestino corto, los síntomas más frecuentes fueron la disminución del nivel de conciencia (78%), junto con trastornos en la marcha (54%), en el habla (44%), confusión (19%) y nistagmo (10%). La respiración de Kussmaul también fue un hallazgo frecuente (24%), como en el resto de las acidosis metabólicas¹.

La fisiopatología de las alteraciones neurológicas de la acidosis D-láctica es actualmente motivo de controversia. La falta de correlación entre niveles altos de D-lactato en plasma y los síntomas neurológicos sugería que la encefalopatía no es por el D-lactato, sino por la sinergia con otros componentes¹⁰. Sin embargo, se ha demostrado que hay asociación entre los niveles de D-lactato en el líquido cefalorraquídeo y la gravedad de los síntomas neurológicos, desconociéndose si estos síntomas son el resultado de neurotoxicidad directa del D-lactato, que podría actuar como un falso neurotransmisor, o si está mediada por la acidosis intraneural o por la acción de otros ácidos orgánicos, o metabolitos bacterianos no identificados, y que se absorberían por el intestino junto con el D-lactato¹¹.

El diagnóstico de acidosis D-láctica debe contemplarse en cualquier paciente con intestino corto, acidosis metabólica y alteraciones neurológicas. La determinación de ácido D-láctico confirmará el diagnóstico, si bien no es una prueba que se realice en los laboratorios de urgencia y los resultados suelen tardar varias semanas. Las características del trastorno ácido-básico y la determinación de iones en orina, como en el caso que presentamos, pueden ayudar en el diagnóstico diferencial, que siempre debe orientarse a descartar otras causas más frecuentes de acidosis. El acrónimo GOLDMARK (*Glycols, Oxoproline, L-lactate, D-lactate, Methanol, Aspirin, Renal failure, and Ketoacidosis*) es el más usado en el diagnóstico diferencial de las acidosis metabólicas con AG elevado¹². Hay que tener en cuenta, además, que los resultados de las pruebas de laboratorio representan un instante concreto de un proceso evolutivo en el cual se interrelacionan el aporte continuado de ácido D-láctico por la microbiota intestinal y que puede variar en el tiempo, el metabolismo del ácido D-láctico y las respuestas adaptativas, como las renales, que también se modificarán en el tiempo. En este sentido:

- La acidosis metabólica D-láctica es, en la mayoría de los casos, con AG elevado, si bien este AG puede disminuir en aquellos casos en que se produce una eficiente eliminación renal de ácido D-láctico¹³.
- Si las muestras de ácido D-láctico se toman de forma tardía en el seguimiento pueden dar resultados normales o solo mínimamente elevados¹⁴.
- El intervalo urinario junto con la determinación del pH urinario es una herramienta de ayuda más que puede orientar al diagnóstico al detectar, en este caso, un anión no medido (presumiblemente el D-láctico) en una situación en la cual lo esperable era un descenso en el intervalo urinario al aumentar la excreción de NH₄⁺ como respuesta adaptativa renal a

Tabla 2. Factores que favorecen la producción de ácido D-láctico por la microbiota del colon en el intestino corto

Ingesta elevada de hidratos de carbono

Antibióticos o probióticos que favorezcan la proliferación de bacterias que producen ácido D-láctico: algunos subtipos de lactobacilos, enterococos y estreptococos. La influencia de los probióticos es motivo de debate en la actualidad

Descenso de la movilidad intestinal (fármacos o trastornos electrolíticos)

las acidosis metabólicas¹⁵ (fig. 3). La utilidad del AG urinario como herramienta para estimar la excreción renal de NH_4^+ es un tema actualmente en debate¹⁶. Sin embargo, su monitorización en el tiempo representa una ayuda más en el diagnóstico diferencial de los trastornos del equilibrio ácido-básico (tabla 3).

- La insuficiencia renal, presente en el ingreso en el paciente que se trata, puede condicionar la interpretación de los hallazgos de laboratorio, ya que se asocia a acidosis metabólica con AG elevado, si bien suele ser mucho menos grave.

El tratamiento de la acidosis D-láctica consiste en disminuir los hidratos de carbono de la dieta, en la administración de antibióticos orales no absorbibles y que actúen frente a la flora intestinal (neomicina, vancomicina o metronidazol) y en el tratamiento de soporte con bicarbonato para evitar acidemias extremas, ya que el D-lactato se metabolizará a piruvato gracias a la acción de la D-LDH, regenerándose el bicarbonato que se ha «gastado» tamponando el ácido^{1,4,5}. En el paciente del caso clínico que se presenta se planteó la corrección a un bicarbonato deseado de 15 mEq/l a lo largo de 36 horas, administrándose 450 mEq de bicarbonato 1/6 M, lo que resultó claramente excesivo, ya que el bicarbonato plasmático a las 33 horas fue de 27,6 mEq/l, muy superior al estimado, por los motivos anteriormente expuestos.

No se aconseja el uso de lactato de Ringer, ya que el lactato que aporta está en las 2 formas, L- y D-lactato. En ocasiones, la

Tabla 3. Intervalo aniónico urinario en el diagnóstico diferencial de alteraciones del equilibrio ácido-básico

Muy positivo: $[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] \gg [\text{Cl}^-]$

Vómitos

Acidosis tubular renal

Clorhidrorrea congénita

Diarrea por adenoma vellosa

Alcalosis respiratoria aguda

Cetoacidosis

Acidosis respiratoria crónica recuperada

Negativo: $[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] < [\text{Cl}^-]$

Diarrea

Acidosis respiratoria aguda

Intoxicación por cloruro amónico o cloruro de litio

Consumo de cereales

Cetoacidosis diabética recuperada

Alcalosis respiratoria crónica recuperada

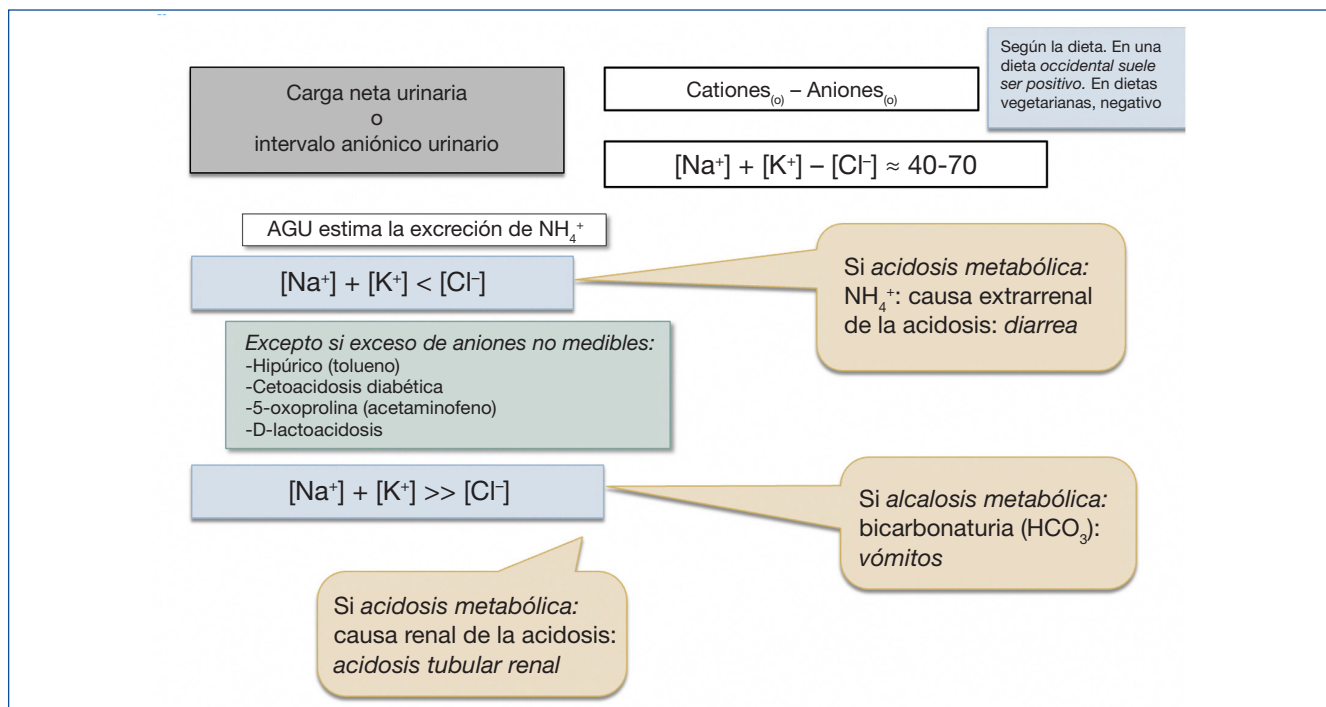


Figura 3. Intervalo aniónico urinario en el diagnóstico diferencial de los trastornos ácido-básicos. Representación esquemática de la utilidad del intervalo aniónico urinario (AGU) en los trastornos ácido-básicos. Siempre hay que considerarlo una herramienta más de ayuda que aporta una imagen puntual en un momento evolutivo del trastorno ácido-básico, en la cual hay muchos más elementos que deben considerarse.

gravedad de la acidosis metabólica obliga a técnicas de depuración extrarrenal¹.

El uso de probióticos es motivo de controversia en el momento actual, por lo que no parece razonable su utilización¹⁷.

Por último, la estrategia más adecuada para evitar recurrencias es la restricción de hidratos de carbono de la dieta.

Conflicto de intereses

Los Dres. Raquel Barba Teba, Roberto Alcázar Arroyo, Laura Medina Zahonero, Fabio L. Procaccini, Juan Martín Navarro, María Teresa Jaldo Rodríguez, Rafael Lucena Valverde, Marta Puerta Carretero, Mayra Ortega Díaz, Marta Albalade Ramón y Patricia de Sequera Ortiz declaran que no tienen conflictos de interés.

Conceptos clave

1. La acidosis D-láctica es una complicación rara del intestino corto y debe sospecharse ante cualquier paciente con intestino corto que presente un cuadro neurológico de desorientación, ataxia o confusión junto con acidosis metabólica no explicada.
2. El tratamiento debe basarse en la restricción de hidratos de carbono de la dieta y antibióticos dirigidos a la flora intestinal.
3. El cálculo del AG en sangre y en orina son herramientas sencillas, ampliamente disponibles, que permiten orientar el diagnóstico de estos trastornos ya desde Urgencias.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bianchetti DGAM, Amelio GS, Lava SAG, Bianchetti MG, Simonetti GD, Agostoni C, et al. D-Lactic acidosis in humans. *Pediatr Nephrol*. 2018;33:673-81.
2. Dunlop RH, Hammond PB. D-Lactic acidosis of ruminants. *Ann N Y Acad Sci*. 1965;119:1109-32.
3. Oh MS, Phelps KR, Traube M, Barbosa-Saldivar JL, Boxhill C, Carroll HJ. D-Lactic acidosis in a man with the short-bowel syndrome. *N Engl J Med*. 1979;301:249-52.
4. Petersen C. D-Lactic Acidosis. *Nutr Clin Pract*. 2005;20:634-45.
5. Levitt MD, Levitt DG. Quantitative evaluation of D-Lactate pathophysiology: New insights into the mechanisms involved and the many areas in need of further investigation. *Clin Exp Gastroenterol*. 2020;13:321-37.
6. Halestrap AP, Price NT. The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: structure, function and regulation. *Biochem J*. 1999;343:281-99.
7. Thornalley PJ. The glyoxalase system: new developments towards functional characterization of a metabolic pathway fundamental to biological life. *Biochem J*. 1990;260:1-11.
8. Lu J, Zello GA, Randell E, Adeli K, Drahm J, Meng QH. Closing the anion gap: contribution of D-lactate to diabetic ketoacidosis. *Clin Chim Acta*. 2011; 412: 286-91.
9. Fowles JR, Banton MI, Pottenger LH. A toxicological review of the propylene glycols. *Crit Rev Toxicol*. 2013;43:363-90.
10. McHale C, Keating E, O'Donovan H, Slattery E. D-lactic acidosis presenting as metabolic encephalopathy in a patient with short bowel syndrome. *BMJ Case Rep*. 2021;14:e241102.
11. Wallis A, Ball M, McKechnie S, Butt H, Lewis DP, Bruck D. Examining clinical similarities between myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and d-lactic acidosis: a systematic review. *J Transl Med*. 2017;15:129-51.
12. Mehta AN, Emmett JB, Emmett M. GOLD MARK: an anion gap mnemonic for the 21st century. *Lancet*. 2008;372:892.
13. Stanciu S, De Silva A. Metabolic acidosis in short bowel syndrome: think d-lactic acid acidosis. *BMJ Case Rep*. 2018;2018:bcr-2018-224221.
14. Weemaes M, Hiele M, Vermeersch P. High anion gap metabolic acidosis caused by D-lactate: mind the time of blood collection. *Biochem Med*. 2020;30:01101.
15. Oh MS, Carroll HJ. Value and determinants of urine anion gap. *Nephron*. 2002;90:252-5.
16. Uribarri J, Oh MS. The urine anion gap: common misconceptions. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32:1025-8.
17. Quigley MM, Pot B, Sanders ME. "Brain foggiess" and d-lactic acidosis: probiotics are not the cause. *Clin Trans Gastroenterol*. 2018;9:187.

Herramientas útiles para tus proyectos

Marco Montomoli¹, Gustavo Useche Bonilla²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

²Centro de Diálisis Diaverum Gandía. Gandía

NefroPlus 2021;13(1):124-125

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

Escribir un artículo, realizar una revisión bibliográfica o preparar una presentación son tareas dificultosas y suelen dilapidar nuestro recurso más valioso: el tiempo.

Sin entrar en el mérito de cómo se aprende el arte de publicar o de comunicar, nos gustaría centrarnos en algunas de las innumerables herramientas que se encuentran disponibles para simplificar este trabajo, incluso cuando nos proponemos el reto de hacerlo en inglés.

Hemos considerado oportuno centrarnos, principalmente, en aquellas de acceso libre o con versión gratuita que puedan ser de alguna utilidad para el lector.

HERRAMIENTAS PARA ORGANIZAR LA BIBLIOGRAFÍA

Zotero

Es un gestor de referencias bibliográficas, libre y gratuito.

Recopila y organiza la información de tu investigación a partir de un mecanismo de lectura de los metadatos, a partir del doi, del ISBN o de manera manual.

Además, puedes clasificar la investigación en colecciones etiquetadas con palabras clave. También puedes guardar las búsquedas para que se completen automáticamente en el curso del trabajo.

El *software* tiene una función de bibliografía rápida para crear una lista de fuentes en cualquier estilo de cita¹.

Mendeley

Es una aplicación de escritorio, patentada (Elsevier) y gratuita (aunque también cuenta con versión de pago). Permite gestión

y compartir referencias bibliográficas y documentos de investigación, tiene un buscador de información científica y una red social académica en la que se puede colaborar en línea, compartiendo citas bibliográficas y publicaciones².

HERRAMIENTAS DE BÚSQUEDA

Google Scholar

Es un sitio web que archiva miles de artículos científicos, o sea, no difiere del muy conocido PubMed. Mientras que PubMed ordena los artículos en orden cronológico o según la concordancia con tus palabras clave, Google Scholar tiene como objetivo ordenar los artículos por relevancia utilizando un algoritmo patentado que sopesa la información del texto completo de cada artículo, autor e información de la revista, y la cantidad de veces que el artículo ha sido citado en otra bibliografía académica³.

Web of Science

Es una base de citas de muchas disciplinas académicas diferentes.

Es independiente de cualquier editor, por lo que los resultados de la búsqueda son objetivos.

Los artículos son seleccionados y evaluados mediante los siguientes criterios: impacto, influencia, oportunidad, revisión por pares y representación geográfica. Todas las referencias citadas y cada artículo de cada revista se han indexado, lo que la convierte en la red de citas más informativa⁴.

La Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (FECYT) gestiona su licencia y está disponible en universidades (públicas y privadas), servicios de investigación sanitaria y Administración Pública de I+D.

HERRAMIENTAS PARA TRABAJOS COLABORATIVOS

Authorea

Es una herramienta de escritura colaborativa en línea que permite a los investigadores escribir, citar, colaborar y alojar datos. Cuando se utiliza para editar artículos científicos, Authorea for-

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.

matea automáticamente un artículo en el estilo elegido y puede enviar directamente el archivo a las editoriales y revistas que colaboran con la herramienta⁵.

Google Docs

Probablemente no haga falta añadir nada. Es una herramienta de Google, pionera en su campo, con funciones de edición y escritura colaborativas en tiempo real⁶.

HERRAMIENTAS PARA REVISAR LA GRAMÁTICA INGLESA

Grammarly

Es una herramienta de asistencia de escritura digital. Detecta ortografía, puntuación y otros errores comunes en los textos. Solo se puede acceder de forma gratuita a una versión básica⁷.

LanguageTool

Es otra herramienta para la asistencia en la escritura, que revisará la ortografía, la gramática y el estilo de tus textos. Cuenta con versión gratuita con revisión básica y límite de caracteres, pero puedes instalarla en los principales exploradores web (Chrome, Firefox, Edge o Safari) o usar su página web. Además, no solo puedes usarla en textos en inglés, ya que también cuenta con soporte para español, alemán, francés y portugués⁸.

HERRAMIENTAS PARA EL CONTROL DEL PLAGIO

Plagiarisma

Es un servicio de comprobación de plagio gratuito que ofrece resultados inmediatos. Comprobará y comparará tu manuscrito con todos los trabajos publicados en Internet⁹.

HERRAMIENTAS PARA REALIZAR UNA PRESENTACIÓN

Slidesgo

Es un catálogo de temas gratuitos de Google Slides y plantillas de PowerPoint para presentaciones creativas. Estos son personalizables para adaptarse mejor a las necesidades de cualquier usuario, por lo que las posibilidades son infinitas¹⁰.

Canva

Es una plataforma de diseño gráfico gratuita ideal para realizar *visual abstract*, infografías y presentaciones¹¹.

Biorender

Es otra opción para el desarrollo de imágenes y diapositivas en el campo de las ciencias de la vida. En esta plataforma podrás encontrar (o crear) miles de iconos e imágenes para tus diagramas y presentaciones. El mayor inconveniente es que su plan gratuito solo permite el uso de estos iconos con fines educativos. Para usarlas en publicaciones, necesitas una cuenta de pago¹².

HERRAMIENTAS PARA ORGANIZAR EL TRABAJO

Con tantas cosas que deben tenerse en cuenta, algunas veces necesitamos herramientas que puedan ayudarnos a organizar, controlar y seguir todas las tareas necesarias para cumplir nuestros objetivos y para ello existe este último grupo de herramientas.

Trello

Es una de las herramientas de organización más conocidas. Usada particularmente para trabajo en equipo, cuando se requiere el seguimiento de varias metas u objetivos, también puede ser usada en el ámbito personal. Su servicio está patentado, pero cuenta con un plan gratuito bastante completo. Además, ofrece aplicaciones web y móviles¹³.

Taiga

Es similar a Trello en su funcionalidad y el enfoque en la gestión de proyectos para múltiples usuarios. También cuenta con planes gratuitos y de pago, pero, a diferencia de Trello, es de código abierto. Para aquellos proyectos que requieran tratamiento de datos sensibles que no pueden ser expuestos a Internet o servidores de terceros, presenta una atractiva opción para la instalación del servidor local¹⁴.

Conflicto de intereses

Los Dres. Marco Montomoli y Gustavo Useche Bonilla declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. <https://www.zotero.org/>
2. <https://www.mendeley.com/>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3757915/#:~:text=While%20PubMed%20orders%20articles%20in,been%20cited%20in%20other%20scholarly>
4. Matthews T. "LibGuides: Web of Science platform: Web of Science: Summary of Coverage". clarivate.libguides.com.
5. Perkel J. "Scientific writing: the online cooperative". Nature News.
6. See and use suggested content in a document - Computer - Docs Editors Help". support.google.com.
7. <https://www.grammarly.com/>
8. <https://languagetool.org/es/>
9. <http://plagiarisma.net/es/>
10. <https://www.freepikcompany.com/slidesgo>
11. Lancet Y, Zukerman E. "Canva review: Free tool brings much-needed simplicity to design process". PC World.
12. <https://biorender.com/>
13. <https://trello.com>
14. <https://www.taiga.io/es>